

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Хидирова Людмила Даудовна

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В
СОЧЕТАНИИ С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Яхонтов Давыд Александрович

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	7
ГЛАВА 1 ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	20
1.1 Фибрилляция предсердий, современные представления.	20
1.2 Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония.	23
1.3 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	29
1.3.1 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.	29
1.3.2 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.	33
1.3.3 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с абдоминальным ожирением.	38
1.3.4 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с патологией щитовидной железы.	41
1.3.4.1 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с гипотиреозом.	42
1.3.4.2 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с тиреотоксикозом.	45
1.4 Маркеры системного воспаления и нейрогуморальной активности у больных фибрилляцией предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	48
1.5 Генетические детерминанты больных фибрилляцией предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	54
1.6 Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения фибрилляции предсердий: медикаментозные и инструментальные методы лечения,	

возможности прогрессирования и приверженность к терапии.	57
1.6.1 Медикаментозные и инструментальные методы лечения.	57
1.6.2 Методы оценки приверженности к терапии.	59
1.7 Современные взгляды на критерии прогрессирования фибрилляции предсердий.	60
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	66
2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам, дизайн исследования.	66
2.2 Методы исследования.	71
2.2.1 Лабораторные методы исследования.	72
2.2.2 Инструментальные методы исследования.	81
2.3 Метод оценки приверженности к терапии – Тест Мориски – Грина. . .	83
2.4 Объем статистического анализа полученных данных.	84
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	91
3.1 I этап. Клиническая характеристика показателей гемодинамики и морфофункциональных данных у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (ретроспективный анализ)	91
3.1.1 Оценка клинико-функциональных проявлений у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни.	91
3.1.2 Клиническая характеристика биохимических и гемодинамических показателей у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	96
3.1.3 Медикаментозная терапия в различных клинических группах.	98
3.1.4 Продолжительность синусового ритма при использовании электроимпульсной терапии среди больных фибрилляцией предсердий и гипертонической болезни в сочетании с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями.	100

3.1.5 Прогрессирование фибрилляции предсердий и развитие хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	101
3.2 II этап. Клиническая характеристика и морфофункциональные показатели у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	106
3.3 Маркеры системного воспаления и ремоделирования у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	114
3.4 Роль полиморфизма генов-кандидатов rs2200733, rs1378942 гена CSK, 174G/C (rs1800795) гена IL-6 и связь с характером течения фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	122
3.4.1 Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK и ассоциация с клиническими данными у пациентов с ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	122
3.4.2 Частота генотипов и аллелей rs2200733 у пациентов с сопутствующими заболеваниями, ассоциация с клиническими данными. .	131
3.4.3 Частота генотипов и аллелей полиморфизма –174G/C (rs1800795) гена IL-6 у пациентов с сопутствующими заболеваниями, ассоциация с клиническими данными.	136
3.5 Частота и характер осложнений на фоне медикаментозной и электрической кардиоверсии у больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией и приверженность к лечению.	143
3.6 Приверженность к терапии у больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	149
3.7 Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	157

3.8 III этап. Сравнительная оценка показателей гемодинамики и морфофункциональных показателей у больных гипертонической болезнью с экстракардиальными коморбидными заболеваниями с наличием, либо отсутствием фибрилляции предсердий.	167
3.9 Персонифицированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	187
3.9.1 Исследование предикторов фибрилляции предсердий в общей группе.	187
3.9.2 Корреляция предикторов госпитализации по поводу развития хронической сердечной недостаточности.	192
3.9.3 Выявление предикторов кардиоэмболии у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.	194
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	198
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	219
ВЫВОДЫ.	228
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	230
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	231
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	233
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	258
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Клинические исследования, программы, регистры. Сообщества и организации.	266
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Анкета для оценки социальных аспектов низкой приверженности (заполняет пациент).	268
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Анкета для оценки клинико-демографической характеристики приверженности (заполняет исследователь).	269

ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Программа для расчета прогресссирования фибрилляции предсердий и развития осложнений (скриншот).	270
--	-----

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из самых распространенных аритмий, которая по праву считается эпидемией XXI [1; 117]. Впервые феномен фибрилляции предсердий описал R. Adams в 1827 году, как осложнение митрального порока сердца при ревматизме. Первое наиболее полное описание этого нарушения ритма сердца сделал W. Osler, который, еще употребляя термин «delirium cordis» (бред сердца), ввел в своей монографии раздел, озаглавленный «фибрилляция сердца» [73]. Фибрилляция предсердий по частоте возникновения уступает только экстрасистолии и выявляется примерно у 3 % популяции [59]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о значительном увеличении распространенности ФП в последние годы [61; 93]. Настоящее статистически значимое возрастание частоты ФП невозможно объяснить только увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом числа инфаркта миокарда. Возникновение ФП в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию у 88 % больных [92]. Показатель смертности у больных ФП возрастает примерно в два раза, что в основном обусловлено тем, что число ишемических инсультов у них в пять раз выше в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту группами контроля, а инфарктов миокарда в два раза выше [106; 129; 136; 151].

В основе возникновения ФП лежат различные патологические процессы в миокарде или в нейрогуморальном аппарате, регулирующем деятельность сердца [117; 128; 151; 159; 169]. Фибрилляция предсердий является гетерогенным заболеванием, и многими авторами была доказана ее связь с другими соматическими заболеваниями, как интракардиальными: артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, кардиомиопатиями, органическими поражениями клапанов, так и экстракардиальными: сахарным диабетом, хроническим обструктивным заболеванием легких, заболеваниями щитовидной железы, ожирением, хронической болезнью почек. Кроме этого, существует ряд

исследований доказывающие взаимосвязь с генетическими синдромами, такими как синдром удлиненного/укороченного интервала QT, синдром Бругада, синдром слабости синусового узла, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта [176; 183; 184].

Несмотря на то, что ФП наиболее часто встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертонией без наличия ишемической болезни сердца. Важную роль в формировании ФП у больных артериальной гипертонией играют сопутствующие сахарный диабет, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания щитовидной железы, так как патогенетические пути их развития пересекаются [3; 21; 14; 58; 59; 210; 213].

В ряде работ показано, что при АГ развитие ФП возможно лишь у больных с гипертрофией левого желудочка, когда нарушается его наполнение в диастолу и повышается давление в левом предсердии [55; 65]. Связь развития ФП с гипертрофией левого желудочка и сопутствующей ей диастолической дисфункцией подтверждается результатами ряда исследований, которые показали, что кардиомиоциты больных артериальной гипертонией, имели несравнимо большую чувствительность к растяжению, чем кардиомиоциты здоровых и чувствительность клеток к растяжению увеличивается пропорционально степени их гипертрофии, которая развивается при гипертрофии желудочков и фиброзе миокарда [17; 25; 38; 148; 169]. Говоря о фиброзе миокарда, необходимо отметить значимость изучения новых биомаркеров, лишенных недостатков и способных отражать патологические процессы, такие как фиброз и ремоделирование миокарда сердца [10; 95; 96; 184; 218]. К таким биомаркерам относится галектин-3, роль которого при фибрилляции предсердий активно изучается в настоящее время [78; 137; 217]. Вместе с этим актуальной остается роль провоспалительных и противовоспалительных маркеров в развитии и прогрессировании ФП. На сегодняшний день показано наличие тесной патогенетической связи ФП и воспаления [67; 79; 144; 159]. Однако, неясно, что вызывает повышение воспалительных маркеров у больных ФП, и каков характер причинно-следственных отношений.

Молекулярно-генетические механизмы ФП строятся на выявлении генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии и на изучении полиморфизма различных генов, называемых генами предрасположенности или генами-кандидатами [124; 139; 140; 145; 196; 197; 198]. Скрининг генов подверженности, оценка их полиморфизма является важнейшим направлением современной генетики, целью которых является идентификация триггерных факторов [87; 164; 183; 196; 200; 215; 218]. В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов. Особенно актуально изучение генов РААС, роль которых доказана в возникновении сосудистой дисфункции при расстройствах мозгового кровообращения, причиной которых является фибрилляция предсердий [190; 198; 199; 214]. Недостаточно изученными на сегодняшний день остаются взаимосвязи клинко-генетических факторов фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией и коморбидными заболеваниями.

Таким образом, ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП, назначение дополнительной терапии для вторичной профилактики аритмии и выбор стратегии ее лечения, может замедлить прогрессию аритмии, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз, что явилось целью настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Значительный вклад в изучение проблемы развития фибрилляции предсердий и оценки развития сердечно-сосудистого риска внесли Е. В. Шляхто, И. Е. Чазовой, С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. И. Баранова, Ж. Д. Кабалава, А. Г. Обрезан, В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, Т. В. Адашева, Г. И. Лившиц, С. А. Зенин, А. Н. Туров, Р. Е. Баталов, P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha, G. Lip, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, S. Manolis, J. Oldgren [16; 21; 23; 24; 29; 53; 59; 129; 131; 132; 134; 152; 194].

Эпидемиологические исследования представляют данные, которые доказывают выраженное повышение распространенности ФП. По данным клинического исследования ATRIA к 2015 году у каждого третьего человек в Европе будет отмечаться ФП [206]. Важным является частое выявление этой формы аритмии у лиц молодого и среднего возраста. Доказательство тому данные клинического исследования GARFIELD AF, где 62 % больных были моложе 75 лет, исследование GLORIA-AF, где 61 % больных были моложе 75 лет и ATRIA, где 55 % больных были моложе 75 лет (приложение А) [192; 193; 209].

В последние годы все больше клинических исследований проводится с целью профилактики инсульта у больных ФП, что дает возможность получить дополнительную информацию по развитию ФП, ее прогрессированию и влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В клиническом исследовании RE-LY участвовало 62 % пациентов в возрасте менее 75 лет, в исследовании ROCKET-AF – 60 % больных, ARISTOTLE – 69 % и ENGAGE-AF – 60 % пациентов моложе 75 лет [196; 199; 211; 213].

Существуют исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических механизмов развития фибрилляции предсердий, которые проводятся в нескольких направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии, изучение полиморфизма генов предрасположенности, изучение фенотипических маркеров, причастных к развитию фибрилляции предсердий [133; 138; 139; 140; 144].

Большое внимание уделяется активности РААС в развитии и прогрессировании ФП. Также есть отдельные исследования по влиянию на развитие фибрилляции предсердий сахарного диабета, патологии щитовидной железы, ожирения и хронической обструктивной болезни легких, при нарушении РААС [69; 131; 132; 134; 135; 151].

В настоящее время продолжается активное изучение генетических, причастных к контролю предрасположенности к ФП. Однако, совершенно неизученными остаются взаимосвязи клинико-генетических факторов

фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью и экстракардиальными коморбидными заболеваниями.

Цель исследования

Разработать и обосновать персонифицированную оценку рисков развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Задачи исследования

1. Определить особенности течения фибрилляции предсердий и сопоставить гемодинамические и морфофункциональные показатели миокарда у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением.

2. Оценить значение биомаркеров фиброза и ремоделирования: ММП-9, галектин-3, натрийуретического пептида, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

3. Определить ассоциации полиморфных вариантов rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25 и 174G/C (rs1800795) гена IL-6 с риском развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

4. Оценить комплекс антиаритмической терапии и приверженность к лечению на амбулаторном этапе у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

5. Сопоставить длительность сохранения синусового ритма и частоту прогрессирования фибрилляции предсердий у больных гипертонической

болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями при медикаментозной и инструментальной кардиоверсии.

6. Разработать и апробировать персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Научная новизна

Проведено комплексное изучение частоты возникновения и характера течения фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, тиреотоксикоз и абдоминальное ожирение).

Определена комплексная оценка диастолической дисфункции левого желудочка (размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ, E/A, IVRT, DT) в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий, которая показала статистически значимое преобладание второго типа диастолической дисфункции левого желудочка у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, гипотиреозом и абдоминальным ожирением и первого типа - у больных в сочетании с хронической обструктивной болезнью и без сопутствующих заболеваний. Определена комплексная роль про- и противовоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями и показано, что IL-6 имеет высокое прогностическое значение в оценке риска развития и прогрессирования ФП у больных гипертонической болезнью во всех клинических группах, IL-8 – у больных гипертонической болезнью в сочетании с ХОБЛ, а IL-10 – у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, абдоминальным ожирением.

Выявлена активность неспецифического маркеров ремоделирования - матриксной металлопротеиназы-9, галектина-3 и показана ее прогностическая значимость в развитии фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, ХОБЛ, абдоминальным ожирением.

Проведено комплексное изучение полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25, 174G/C (rs1800795) гена IL-6, ассоциированных с развитием фибрилляции предсердий по данным полногеномных исследований и определены генотипы риска развития фибрилляции предсердий с целью первичной профилактики у больных с гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями и определены ассоциации rs1378942 гена CSK с гипергликемией, дислипидемией, артериальным давлением, показателями диастолической дисфункции левого желудочка: E/A, ИММЛЖ, размером левого предсердия и скоростью клубочковой фильтрации; ассоциации rs2200733 хромосомы 4q25 с длительностью (количеством яцев) синусового ритма, с дислипидемией, уровнями креатинина и фибриногена; ассоциации 174G/C (rs1800795) гена IL-6 с уровнями диастолического артериального давления, ХС ЛПВП, креатинина и галектин-3.

Определена детерминирующая роль rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL-6 с риском развития фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Выявлено, что низкая приверженность к лечению у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни на фоне экстракардиальных заболеваний не зависела от сопутствующих заболеваний, а была обусловлена сложностью режима лечения, опасением и фактическим появлением побочных эффектов.

На основании результатов клинико-биохимического исследования и генотипирования разработана и апробирована математическая модель персонифицированного алгоритма прогнозирования развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Теоретическая значимость работы

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в оценке прогностической ценности развития и прогрессирования фибрилляции предсердий у больных с гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (сахарный диабет, ХОБЛ, гипотиреоз и абдоминальное ожирение). Данные позволяют оценить прогнозирование неблагоприятных исходов фибрилляции предсердий в зависимости от вида кардиоверсии и в перспективе определить дополнительные молекулярные критерии оценки эффективности патогенетической терапии, а также разработать схемы таргетного медикаментозного лечения.

Практическая значимость работы

На основании полученных данных показана значимость диастолической дисфункции левого желудочка (размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ, E/A, IVRT, DT) в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

В результате исследования обнаружен полиморфизм rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25, 174G/C (rs1800795) гена IL-6 и определены ассоциации с рядом показателей, которые имеют прогностическую роль в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с отдельными экстракардиальными заболеваниями: сахарным диабетом, хроническим обструктивным заболеванием легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

Определена прогностическая роль маркеров фиброза и ремоделирования ММП-9 и галектин-3, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10) у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Показано, что низкая приверженность обусловлена полипрагмазией, опасениями или фактическим появлением побочных эффектов, что должно учитываться в повседневной практике.

На основании результатов исследования разработан и апробирован персонафицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» и Городской клинической больницы № 2. Полученные результаты используются в образовательном процессе на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Основой проведения настоящего исследования явились данные результатов клинических исследований отечественных и зарубежных ученых в области изучения развития фибрилляции предсердий и выявления предикторов прогрессирования и развития осложнений этой формы аритмии.

Для решения поставленных задач было проведено клиническое, антропометрическое, инструментальное, лабораторное и генетическое обследование 884 пациентов отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции и кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер».

Положения, выносимые на защиту

1. Прогрессирование фибрилляции предсердий, зависящее ($r = -0,332$; $p = 0,044$) от длительности гипертонического анамнеза и выражающееся трансформацией в постоянную форму в течение года, значимо чаще выявляется у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом ($p = 0.041$), абдоминальным ожирением ($p = 0.004$).

2. Прогностическую ценность в развитии фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением имеют показатель диастолической дисфункции левого желудочка – E/A, ИММЛЖ, размер левого предсердия; маркеры фиброза и ремоделирования миокарда ММП-9, галектин-3 и маркер воспаления – интерлейкин-6.

3. Найдены значимые взаимосвязи полиморфных вариантов rs1378942 гена CSK ($p = 0,023$) и 174G/C (rs1800795) гена IL-6 ($p = 0,030$) с риском прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

4. Пациенты после медикаментозной кардиоверсии госпитализировались по поводу пароксизмов ФП чаще ($p < 0,001$), чем пациенты, подвергшиеся электрической кардиоверсии. Приверженность к лечению у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни на фоне экстракардиальных заболеваний составила 26,7 % и зависела от сложности режима лечения (54 %), опасения побочных эффектов (22 %) и их фактического появления (13 %).

5. Разработанный персонифицированный алгоритм может служить в оценке прогноза прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Степень достоверности

Статистическая значимость диссертационного исследования подтверждают объем обследованных, доказательная мощность, нижняя граница которой была равной 80 %, широкий спектр проведенных клинических, инструментальных, лабораторный и молекулярно-генетических исследований, а также использование современных методов статистического анализа, необходимых для решения поставленных целей и задач.

Апробация результатов

Основные положения работы доложены и обсуждены на Международном конгрессе кардиологов « Проблемы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Варшава, 2019); конференции "Scientific research of the sco countries: synergy and integration" (Пекин, 2019); VI Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2018); первой Всероссийской конференции «Кардиоэндокринология – 2019» (Москва, 2019); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019); Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт – Петербург, 2018); XIV Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений» (Москва, 2018); Первой Всероссийской конференции «Кардиопульмонология» (Москва, 2019); 6-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии» (Самара, 2017); первой научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Омск, 2019); региональной конференции «Спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017); 5-м Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016); областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2016); областной конференции «Мультидисциплинарные аспекты сердечной недостаточности»; научно-практической конференции «Современные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2017); областной научно-практической конференции «Актуальные подходы к диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 30 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 270 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 218 источниками, из которых 155 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 48 таблиц и 39 рисунков.

Личный вклад автора

Анализ литературы по теме диссертации, разработка дизайна и организация исследования, сбор первичного материала, его анализ, написание научных статей и диссертации выполнены лично автором. Набор больных, включенных в

исследование, осуществлялся в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции и кардиологического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера», под руководством заведующих отделений Зенина С. А. и Шулятьевой О. Ю. Статистическая обработка полученных результатов выполнена совместно со старшим научным сотрудником Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН к. ф.-м. н. Лукиновым В. Л. Определение концентрации цитокинов выполнялось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Определение уровня матричной металлопротеиназы-9, цитокинов, натрийуретического пептида и галектин-3, а также определение всего биохимического спектра проводилось в ГБУЗ НСО «Новосибирском областном клиническом кардиологическом диспансере». Генетическое исследование выполнялось в Федеральном исследовательском центре института цитологии и генетики СО РАН под руководством заведующего лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, д-р мед. наук, проф. Максимова В. Н.

ГЛАВА 1 ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Фибрилляция предсердий, современные представления

«Фибрилляция предсердий» (ФП) и «мерцание предсердий» в русскоязычной литературе являются равнозначными терминами. Распространенность ФП в общей популяции составляет 2–3 % и этот показатель, вероятно, увеличится в ближайшие 50 лет [132]. Систематическое мониторирование ЭКГ позволяет выявить ФП у каждого двадцатого пациента с острым инсультом, т. е. значительно чаще, чем стандартная ЭКГ в 12 отведениях. ФП может долго оставаться не диагностированной (бессимптомная ФП), а многие больные с ФП никогда не госпитализируются в стационар [116; 135]. Соответственно, истинная распространенность ФП в общей популяции, скорее всего, приближается к 3 % [66]. В Европе ФП страдают более 6 млн. человек и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится. Фибрилляция предсердий увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанным с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза [161]. Вопросам профилактики инсульта посвящено большое число исследований, что нашло отражение в обновленных клинических рекомендациях. У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания [50]. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии,

представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений [195]. На основе использования так называемой «upstream therapy» («терапия вверх по течению») предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистого заболевание и естественное течение самой аритмии [167]. Однако успехи в этой области оказались ограниченными. Многочисленные клинические исследования показали, что стратегическая цель сохранения синусового ритма не обеспечивает преимуществ над подходом, предполагающим “невмешательство” в течение ФП за исключением попыток ограничения (контроля) частоты сокращений желудочков сердца [86; 113; 137; 151; 158; 170]. Более строгий контроль частоты сердечных сокращений также не давал дополнительного эффекта. Эти результаты вызывают разочарование с учетом тяжести осложнений ФП, которые наблюдались в эпидемиологических исследованиях. Однако новые подходы к антиаритмической терапии могут привести к улучшению результатов лечения, что явилось стимулом к включению некоторых дополнений в обновленных клинических рекомендации 2017 г. [69; 93]. Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет часто скрытое течение аритмии [87; 213]. Примерно у трети пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании [50; 67]. Более ранняя диагностика аритмии позволила бы своевременно начать лечение, позволяющее защитить пациента не только от последствий аритмии, но и от прогрессирования ФП – от стадии, легко поддающейся лечению, к состоянию, рефрактерному к терапии. Для снижения частоты возникновения ФП или ограничение ее проявлений на протяжении последнего десятилетия активно разрабатывались немедикаментозные вмешательства. Доказано, что абляция, эффективна в лечении ФП, в особенности в отношении снижения бремени симптомов, связанных с аритмией, вплоть до возможности «излечения» отдельных пациентов [64; 182]. Сердечно-сосудистые исходы, связанные с фибрилляцией предсердий, ассоциируются с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности

и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Смертность у больных ФП увеличивается вдвое независимо от наличия известных факторов риска [1; 14; 23; 69; 132]. Доказано, что только антитромботическая терапия вызывает уменьшение смертности, связанной с ФП [176]. Инсульт при ФП часто протекает тяжело, приводит к стойкой инвалидизации и смерти. Примерно каждый пятый инсульт является следствием ФП; более того, недиагностированная («немая») ФП может оказаться причиной некоторых случаев «криптогенных» инсультов [80]. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, как постоянная или персистирующая [135]. Госпитализации по поводу ФП составляют треть всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [102]. Основные причины госпитализаций – острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения и неотложное лечение аритмии [1; 23; 106; 111]. Когнитивная дисфункция, включая сосудистую деменцию, может быть связана с ФП [99]. Результаты небольших наблюдательных исследований дают основания полагать, что бессимптомные эмболии могут способствовать ухудшению когнитивной функции у больных с ФП даже при отсутствии явного инсульта [27; 154]. У больных с ФП ухудшается качество жизни и снижается толерантность к физической нагрузке [1; 4; 174; 197].

В зависимости от клинической картины, длительности и вероятности спонтанного купирования эпизодов аритмии, традиционно выделено пять типов ФП: впервые выявленная, характеризующаяся первым в жизни возникновением фибрилляции предсердий; пароксизмальная, длительность которой ограничивается 7 сутками; персистирующая, самопроизвольно не заканчивающаяся в течение 7 суток и требующая проведения медикаментозной или электроимпульсной кардиоверсии; длительно персистирующая, которая диагностируется при длительности заболевания больше одного года и при выбранном методе коррекции ритма; и постоянная форма, характеризующаяся безуспешной кардиоверсией. При одновременном сочетании пароксизмальной и персистирующей ФП следует учитывать, что для классификации используется

наиболее часто регистрируемый тип аритмии. Их не всегда удастся полностью разграничить, так как диагностированные клинические варианты могут не коррелировать с частотой и длительностью эпизодов ФП, выявляемых при помощи длительного мониторинга ЭКГ [128]. Кроме того, недостаточно доказательных данных, оценивающих эффективность терапии у пациентов с длительным анамнезом персистирующей или пароксизмальной ФП.

Таким образом, несмотря на перечисленные противоречия, довольно много исследований основано на сравнении различных подходов к лечению пароксизмальной и персистирующей форм ФП, и, кроме того, подобная стратегия лежит в основе некоторых рекомендаций и регламентирующих документов. Имеются некоторые данные, свидетельствующие, что частота и длительность приступов ФП могут влиять на риск развития инсульта [151; 193], а также способствовать изменению ответа на проводимую терапию по контролю ритма [22; 46; 64; 161], но убедительных доказательств недостаточно.

1.2 Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия

Фибрилляция предсердий и гипертензивная болезнь – две наиболее распространенные, зачастую сочетающиеся заболевания сердечно-сосудистой системы. Частота их возникновения данных заболеваний увеличивается с возрастом, они приводят к многочисленным осложнениям и высокому уровню смертности [26; 31; 54]. Лечение артериальной гипертензии является далеко не новым подходом в коррекции ФП. В настоящее время артериальная гипертензия рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП [54; 55; 56]. Роль артериальной гипертензии в развитии ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях: STOP-2, CAPPP, LIFE [134; 161; 209]. Кроме того, у больных моложе 60 лет без клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, то есть у пациентов с «изолированной фибрилляцией предсердий» следует тщательно исключить артериальную гипертензию [151]. Нередко у таких

больных при детальном обследовании, включая 24-часовое мониторирование артериального давления. В настоящее время эксперты говорят о целесообразности 72-часового мониторирования для выявления ФП. Можно диагностировать артериальную гипертонию и у этих больных артериальная гипертония может маскироваться применением бета-адреноблокаторов или блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), используемых в качестве антиаритмических препаратов, но одновременно и снижающих повышенный уровень артериального давления [65; 66; 94].

Понимание механизмов развития и поддержания ФП при артериальной гипертонии может способствовать эффективной профилактике и терапии, направленной на контроль ритма. Артериальная гипертония вызывает гемодинамические изменения, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда. Фремингемское исследование доказало, что в наибольшей степени повышение систолического и пульсового давления ассоциируется с ФП [86]. Увеличение пульсового давления также является значимым фактором риска развития ФП [115]. У больных с пароксизмальной формой ФП ультразвуковое исследование, проведенное на фоне синусового ритма, показало следующее: скорость трансмитрального кровотока и показатели тканевой доплерографии, характеризующие скорость потока крови через митральное кольцо в момент сокращения левого предсердия, снижены [192]. Этот феномен отражает сниженную сократительную функцию левого предсердия. Одним из факторов, способствующих дилатации левого предсердия и возникновению ФП при артериальной гипертонии, является развитие гипертрофии левого желудочка. В соответствии с законом Франка – Старлинга сократительная функция предсердий при их умеренном расширении возрастает, которое происходит при повышенном систолическом артериальном давлении. Однако чрезмерное увеличение левого предсердия приводит к его дисфункции, что также ведет к развитию ФП [170; 171; 184]. Кроме того, при пароксизмах ФП и повышенном систолическом артериальном давлении возникает индуцированная тахикардией перегрузка миоцитов предсердий кальцием, что приводит к

уменьшению эффективного рефрактерного периода предсердий. Этот феномен является компенсаторным механизмом при перегрузке клеток кальцием за счет уменьшения продолжительности волны возбуждения, что, в свою очередь, способствует множественным re-entry [135]. Повышение дисперсии рефрактерности и потеря или изменение частотной адаптации рефрактерного периода являются составляющими электрического ремоделирования, ведущего к развитию ФП, которое прогрессирует под действием повышенного систолического артериального давления [195]. Следует подчеркнуть, что суправентрикулярная тахикардия, существующая длительное время, параллельно с артериальной гипертонией, также вызывает электрические и структурные изменения сердца, которые носят название «кардиомиопатия, индуцированная тахикардией» [197]. Эта кардиомиопатия на фоне повышенного артериального давления способствует активности пароксизмов ФП, формированию хронической ФП, а также развитию хронической сердечной недостаточности [115].

Активность РААС играет важнейшую роль, наряду с гиперактивацией симпатической нервной системы, в развитии ФП при артериальной гипертонии [95]. Кроме этих ключевых механизмов, в формировании ФП принимают участие и такие факторы, как воспаление, оксидативный стресс и перегрузка клеток миокарда Ca^{2+} , которые способствуют прогрессированию ФП [89; 123]. В реализации эффектов некоторых из этих механизмов также участвует РААС. Так, развитие ФП на фоне гиперактивности РААС может быть обусловлено тем, что плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях больше, чем в желудочках [4; 36]. Стимуляция рецепторов 1-го типа ангиотензина II запускает процесс фосфорилирования, что, в свою очередь, активирует семейство митогенактивных протеинкиназ, вызывающих гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и апоптоз, способствуя развитию структурного ремоделирования предсердий и развитию ФП [98; 136].

Установлено, что РААС влияет и на электрофизиологические свойства миокарда предсердий [65; 175]. Это объясняется тем, что рецепторы к ангиотензину II 1-го типа в мембране клеток располагаются рядом с калиевыми

каналами, и ангиотензин II блокирует выходящий калиевый ток [80]. Одним из косвенных доказательств того, что РААС, принимает участие в ремоделировании предсердий и развитии ФП, служит тот факт, что у больных ФП существует выраженная экспрессия ангиотензин превращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II 1-го типа [86].

В большинстве случаев возникновению ФП способствуют определенные сочетания полиморфизмов различных генов (генов-кандидатов). Очень актуально изучение генов РААС, так как роль этой системы в патогенезе ФП изучается в настоящее время особенно интенсивно. Генетические факторы при развитии АГ могут играть одну из ведущих ролей по инициации заболевания, поэтому значимое внимание в современной доказательной медицине отводится молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков [61; 141; 142; 190; 198].

Результаты метаанализа по первичной профилактике ФП представлены следующим образом: лечение блокаторами РААС достоверно не влияет на риск развития ФП по сравнению с плацебо или с другими лекарственными препаратами, такими как БМКК дигидропиридинового ряда, диуретиками и бета-адреноблокаторами (ОР: 0,89; 95 % 0,75–1,05; $p = 0,17$) [178]. Выявлено отличие в действии различных препаратов, блокирующих РААС на развитие ФП. В исследованиях CAPP, STOP-2, HOPE и TRANSCEND доказано предупреждения ФП использованием препаратов группы ИАПФ и сартанов [131]. Кроме этого, в исследованиях LIFE и VALUE была продемонстрирована эффективность препаратов, блокирующих РААС, по предупреждению ФП у больных артериальной гипертонией [130; 135; 156].

В исследовании LIFE более 9000 больных артериальной гипертонией выделили пациентов с признаками гипертрофии левого желудочка и рандомизировали без предшествующего анамнеза ФП с исходным синусовым ритмом. В течение 4,8 года наблюдения в рамках исследования и при плановых регистрациях ЭКГ установлено, что терапия сартанами на 33 % снижает риск впервые возникших эпизодов ФП по сравнению с терапией бета-блокаторами

($p < 0,001$) [80]. В этом исследовании также было показано, что для пациентов с впервые диагностированной ФП риск развития сердечно-сосудистых событий возрастал в 2 раза, риск инсульта – в 3 раза, а риск госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью увеличивался в 5 раз.

В другом многоцентровом исследовании VALUE, включавшем более 15000 пациентов с артериальной гипертонией высокого риска, частота впервые зарегистрированных эпизодов ФП составила 3,67 % в группе пациентов; относительный риск ФП составил 0,84 ($p = 0,045$) [166]. Частота постоянной формы ФП составила 1,35 % [156].

В исследовании CHARM преимущество лечения ИАПФ и АРА для профилактики ФП более очевидно у больных сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией [174]. Следовательно, при применении блокаторов РААС с целью первичной профилактики ФП наибольший эффект наблюдался у пациентов с ГЛЖ и/или с хронической сердечной недостаточностью.

Эффект ИАПФ и АРА по предупреждению ФП присутствовал у пациентов с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, включая артериальную гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, атеросклероз периферических артерий и гиперхолестеринемию, именно такие пациенты вошли в исследование HOPE и TRANSCEND [108]. В крупном многоцентровом исследовании TRANSCENT, включавшем 69 % больных артериальной гипертонией, не было выявлено различий в частоте новых случаев ФП среди пациентов, получавших АРА или ИАПФ [105]. В исследованиях CAPPP и STOP-2 при ретроспективном анализе не было обнаружено положительного антиаритмического влияния блокады РААС [108]. Следует еще раз подчеркнуть, что анализ развития ФП не был изначально запланирован в этих исследованиях.

Противоречивые результаты, полученные при изучении влияния РААС на риск первичного развития ФП, можно объяснить рядом обстоятельств. Во-первых, исследования, включенные в мета-анализ M. P Schneider с соавторами

(2010), неоднородны и, наряду с пациентами с артериальной гипертонией, в некоторые из них были включены больные высокого сердечно-сосудистого риска, но с нормальным артериальным давлением [64]. При этом большое значение у больных артериальной гипертонией имеет снижение артериального давления до нормального уровня, регрессия гипертрофии левого желудочка, уменьшение размеров левого предсердия [75]. Кроме того, следует принимать во внимание методику регистрации ФП, так как многие исследования регистрировали лишь стандартную ЭКГ в определенные сроки, и многие эпизоды аритмии могли быть не диагностированы. Для получения точного ответа на вопрос, могут ли ИАПФ или АРА предупреждать ФП, следует продолжить исследования в этом направлении и шире применять при этом телемониторирование ЭКГ и имплантацию устройств, регистрирующих аритмии.

Вторичной профилактике ФП посвящено 12 исследований, в которых эта аритмия была первичной конечной точкой [174]. В 8 исследованиях проанализированы рецидивы ФП после кардиоверсии [14], а в 4 исследованиях оценена медикаментозная профилактика рецидивов ФП [15].

Таким образом, артериальная гипертония – значимый, независимый и потенциально модифицируемый фактор риска ФП. При лечении больных следует уделять внимание не только контролю ритма и частоты сокращений желудочков при ФП, но и проводить первичную профилактику этого патологического состояния. Предупреждение развития ФП представляется особенно актуальным в настоящее время, так как в условиях увеличения доли населения пожилого и старческого возраста число больных с этой аритмией будет неизменно возрастать. Коррекция всех модифицируемых факторов риска, из которых артериальная гипертония занимает ведущее то – важнейшая задача лечения больных. Активная терапия артериальной гипертонии, особенно с помощью препаратов, блокирующих РААС, может отсрочить появление ФП, предупредить рецидивы этой аритмии и предотвратить ее тромбоэмболические осложнения.

1.3 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

1.3.1 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что сахарный диабет связан с ФП и, вероятно, предрасполагает к ее возникновению [151]. Во Фрамингемском исследовании было показано, что сахарный диабет способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск для мужчин 1,4, для женщин – 1,6) [135]. В недавнем наблюдательном исследовании обнаружено, что сахарный диабет и/или артериальная гипертония ассоциированы с развитием ФП [156]. При этом ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертонии с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска и теряла свою значимость при учете индекса НОМА (Homeostasis Model Assessment) – показателя инсулинорезистентности. Представленные в исследовании данные позволили предположить, что не гипергликемия сама по себе, а именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Таким образом, наличием инсулинорезистентности можно объяснить более высокий риск ФП у пациентов сахарным диабетом и/или гипертензией и целесообразность использования блокаторов РААС для ее профилактики. Диабет – один из главных факторов риска нарушения мозгового кровообращения у пациентов с ФП [86]. Согласно данным пяти клинических исследований по первичной профилактике инсульта у пациентов с ФП с помощью ацетилсалициловой кислоты или варфарина, факторами риска развития инсульта при ФП служат возраст, наличие артериальной гипертонии, предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака, СД [154]. В частности, у пациентов с ФП, не получающих

антикоагулянты, относительный риск развития нарушения мозгового кровообращения был равен 1,7.

Сахарный диабет является одним из самых важных факторов риска ФП и является предиктором инсульта и тромбоэмболии [59]. Сахарный диабет может увеличить частоту ФП, и когда он сочетается с другими факторами риска, частота инсульта и тромбоэмболии также может быть выше; кроме того, госпитализация из-за сердечной недостаточности возрастает [157].

В Китае около 40 миллионов человек с сахарным диабетом и 10 миллионов больных ФП [174]. Нарушение толерантности к углеводам и развитие сахарного диабета могут способствовать возникновению и развитию ФП и связаны с худшим прогнозом [178].

Исследователи рандомизированного клинического исследования «VНАН» сообщили, что частота ФП у пациентов с сахарным диабетом составляет 14,9 %, что было значительно выше, чем у пациентов с гипертензией и доказали, что сахарный диабет является сильным и независимым фактором риска возникновения ФП [212]. Метаанализ из семи предполагаемых когортных исследований и четырех исследований по контролю заболевания включал 1 686 097 случаев, из которых 108 703 были ФП [204]. Обнаружено, что сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском ФП на 40 % по сравнению с пациентами без сахарного диабета ($RR\ 1,39, p < 0,001$). После корректировки на множественные факторы риска для ФП, RR ФП у пациентов с сахарным диабетом все еще составлял 1,24, а популяционно-зависимая фракция ФП вследствие сахарного диабета составляла 2,5 %. Среди 75-летних пациентов возникновение ФП было связано с долгосрочной гипергликемией, и было высказано предположение, что профилактический скрининг на сахарный диабет или преддиабет должен проводиться у пациентов с историей ФП более 5 лет [214].

Сахарный диабет дополнительно увеличивал относительный риск (до 3,3; $p = 0,003$) развития ФП у пациентов с гипертензией [205]. Зависимая от популяции фракция ФП вследствие метаболического синдрома (гипертония, повышенный липопротеин низкой плотности, гипертриглицеридемия и нарушенный

метаболизм глюкозы) составляла 22 % и риск ФП увеличивается на 3 % в год при длительном сахарном диабете [204]. Уровень глюкозы в крови натощак и уровень инсулина коррелировали с риском ФП у пациентов с сахарным диабетом. Доказано, что при увеличении гликозилированного гемоглобина на 1 %, у лиц без сахарного диабета риск возникновения ФП увеличивался на 5 %, а у больных сахарным диабетом – на 5 % [178]. Риск возникновения ФП значительно возрастает, когда сахарный диабет сочетается с другими факторами риска [66; 67].

Исследование ADVANCE у больных сахарным диабетом установлено, что 61 % смертности связан с ФП, развитием инсульта и сердечной недостаточности (все $p < 0,001$) [196]. Сахарный диабет был независимым фактором риска рецидива ФП у пациентов с персистирующей ФП, которые прошли успешную синхронизацию с текущей кардиоверсией в течение медианного периода наблюдения 74 дня. У пациентов с сахарным диабетом частота поддержания синусового ритма составила 45,2 %, что было ниже, чем у пациентов без сахарного диабета (66,8 %, $p < 0,0001$) [192]. В исследовании сообщалось, что даже после успешной кардиоверсии у пациентов с сахарным диабетом и персистирующей ФП не наблюдалось существенного улучшения чувствительности эндотелия [151].

Точные патофизиологические механизмы, вызывающие ФП у пациентов с сахарным диабетом, обсуждаются [156]. Предлагаемые механизмы включают автономное ремоделирование, структурное ремоделирование, электрическое ремоделирование и резистентность к инсулину. Не было исследований, касающихся роли связанной с сахарным диабетом воспалительной реакции предсердий и реакции стресса при возникновении ФП и артериальной гипертензии.

Диабетическая кардиомиопатия представляет собой (т. е. структурные и функциональные изменения сердечно-сосудистых заболеваний, которые не вызваны коронарным атеросклерозом или гипертензией) может приводить к гипертрофии левого желудочка и повышенной восприимчивости к ишемическому поражению и развитию сердечной недостаточности, тем самым увеличивая

смертность [129]. Возможные патофизиологические механизмы кардиомиопатии при сахарном диабете включают гипертрофию миокарда, его липотоксичность, окислительный стресс, клеточный апоптоз, интерстициальный фиброз, дисфункцию стресса – релаксации, нарушенный сократительный резерв миокарда, митохондриальную дисфункцию и нарушения обменных процессов в миокарде [75].

Фиброз предсердий также является важным механизмом структурного и электрического ремоделирования сердца. На модели животных с сахарным диабетом обнаружены фиброзные отложения в предсердиях, которые вызывают дробные потенциалы предсердий и задержку проводимости [77]. Окислительный стресс также может быть вовлечен в образование гипергликемий – ассоциированных субстратов ФП, приводящих к фиброзу предсердий.

Некоторые эксперты считают, что причиной ФП являются колебания гликемии, а не самого гипергликемического состояния [59]. Доказано, что уровень глюкозы в крови значительно повышается во время пароксизма ФП и что для ее контроля требуется высокая доза инсулина [139].

В настоящее время активно изучаются генетические маркеры развития сахарного диабета, и уже установлено более 100 генов причастных к контролю уровня сахара крови [67]. Однако нет исследований, которые показывают взаимосвязи ФП и сахарного диабета, хотя полиморфизм rs2200733 хромосомы 4q25 и rs1800795 гена IL-6, был отмечен в исследованиях по сахарному диабету и при ФП [177, 215].

Таким образом, сахарный диабет – один из независимых факторов риска развития ФП, способствующий формированию эндотелиальной дисфункции, фиброза миокарда, диабетической кардиомиопатии. В связи с этим, очевидно, что сочетание сахарного диабета с ФП, резко будет ухудшать прогноз пациентов.

1.3.2 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

За последние годы накопилось достаточно данных, которые дают основание ассоциировать ФП с легочной патологией, в частности ХОБЛ. Связь между хронической обструктивной болезнью легких и сердечно-сосудистой патологией можно объяснить за счет общности основного фактора риска – курения [30], и влияние которого клинически обуславливает снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), что может расцениваться как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [47].

Хроническая обструктивная болезнь легких является ключевым фактором в развитии большой группы заболеваний, включающей в себя: артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, аритмии, сердечную недостаточность, внезапную сердечную смерть [62]. В группе аритмий, возникающих при хронической обструктивной болезни легких, преобладающее то занимают суправентрикулярные нарушения ритма, на которые приходится 77 %, ФП наблюдалось у 8 % [88]. Таким образом, невозможно не обратить внимание на проаритмогенное действие аспектов патогенеза, возникающих при хронической обструктивной болезни легких.

В исследовании Huang В. и соавторов достоверно определено, что при сочетании ХОБЛ и ФП в течение одного года общая смертность увеличивается в 2 раза: 26,9 % против 12,3 % для пациентов без сопутствующей легочной патологии. Частота возникновения ключевых осложнений (ишемический инсульт, инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких была 25,6 %, при 19,1 % без нее [91].

У больных артериальной гипертонией на фоне хронической обструктивной болезни легких появляется масса условий, негативно сказывающихся на функции сердечно-сосудистой системы (ССС): снижение содержания кислорода в тканях, токсигенное влияние на сердечную мышцу продуктов бронхолегочного

воспаления с последующей дистрофией [97]. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что воспаление является релевантным игроком в структурном ремоделировании предсердий, которое представляет основной механизм персистенции ФП [121; 148]. Доказано, что воспаление связано как с первым возникновением, так и с риском рецидива ФП при хронической обструктивной болезни легких, и кроме того, воспаление играет важную роль в послеоперационной фибрилляции предсердий, о чем свидетельствует внутрисердечная экспрессия специфических маркеров, а активированные воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, лимфоциты, моноциты – резидентные макрофаги и активированные тромбоциты, являются всеми важными игроками на этом поле. Устойчивая фибрилляция предсердий, при ХОБЛ может привести к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-8, которые связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и повреждением тканей [159; 172]. Таким образом, можно выделить основные группы факторов, содействующих развитию ФП у больных со сниженной легочной функцией: хроническая гипоксия и оксидантный стресс гемодинамические нарушения с последующим развитием легочной гипертензии и ремоделированием предсердий; токсическое действие продуктов воспаления с последующим развитием эндотелиальной дисфункции.

Наличие хронической гипоксии вызывает целый каскад патологических реакций в клетке, в том числе в миофибрилле миокарда. Одним из последствий снижения оксигенации ткани при хронической обструктивной болезни легких является уменьшение количества в тканях антиоксидантных ферментов, что способствует повреждению мембраны свободными радикалами, которые получают возможность проникать в цитоплазму клетки и контактировать с ДНК и синтезировать супероксид-аниона, который является индуктором апоптоза [24; 47]. При возникновении данного процесса в кардиомиоцитах, наблюдается их деструкция, постепенное склерозирование миокарда и, как следствие, его ремоделирование с последующим развитием ФП [186]. Дополнением к накоплению свободных радикалов может быть повышение активности

симпатоадреналовой системы, что также является следствием хронической гипоксии [187]. На фоне этого увеличиваться частота возникновения пароксизмов аритмий, в частности ФП; тахикардия в покое; снижение вариабельности сердечного ритма. Кроме этого, при избыточном накоплении свободных радикалов вследствие хронической гипоксии, одной из мишеней перекисного окисления становится билипидный слой эндокарда. В результате этого увеличивается продукция провоспалительных цитокинов и последующая миграция в эндокард лимфоцитов и моноцитов [79]. Под влиянием интерлейкина-6 в гепатоцитах происходит продукция С-реактивного белка (СРБ), который является основным маркером системного воспаления и по данным исследований коррелирует с наличием и развитием ФП у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Так, например, в своем метаанализе Уо С. Н. и соавторы определили, что пациенты с положительным высокочувствительным СРБ ($> 0,6$ мг/дл) в 5,91 раз более склонны к развитию ФП, чем пациенты с отрицательным СРБ [159; 208].

В массе случаев течение хронической обструктивной болезни легких соотносится с повышением давления малом круге кровообращения, что является результатом участия нескольких связанных между собой процессов. Полицилемия, являющаяся компенсаторной реакцией организма к хронической гипоксии, увеличивает вязкость крови, а вместе с этим и легочное сопротивление [202]. Эмфизема легких так же имеет влияние на легочное сопротивление вследствие перерастяжения альвеол. Эндотелиальная дисфункция, развивающаяся в системе легочных артерий, приводит к повышению их тонуса и возрастанию давления в малом круге [76]. Наличие легочной гипертензии совместно с гиперкапнией уже само по себе коррелирует с развитием ФП и может считаться ее провоцирующим агентом, основным триггером эктопических импульсов, запускающих процесс фибрилляции, являются устья легочных вен [203]. Известно, что нарастание их активности имеет связь с повышением давления в системе легочных сосудов [143]. Неблагоприятным последствием легочной гипертензии, в контексте ее аритмогенной активности, будет расширение правых

отделов сердца и изменение архитектоники их миокарда. Доказана связь между возрастанием диаметра правого желудочка у лиц с хронической обструктивной болезнью легких и наличием у них ФП [123; 155]. Следовательно, есть основание полагать, что размер правых камер сердца несет диагностическую значимость в качестве фактора возникновения ФП у больных хронической обструктивной болезнью легких.

В последнее время в вопросах кардиопульмональной коморбидности широко обсуждается проблема возникновения диастолической дисфункции левого желудочка на фоне при хронической обструктивной болезни легких, которая приводит к ФП. Наличие внутрилегочных гемодинамических нарушений ведет к развитию комплексного изменения миокарда и увеличивают степень диастолической дисфункции левого желудочка за счет пролабирования межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка [147].

Известно, что выраженность диастолической дисфункции левого желудочка является ключевым параметром в вопросах развития хронической сердечной недостаточности, а ее последствия могут выступать как качестве предиктора развития ФП, так и в качестве осложнений этого вида аритмии [122]. Диагностическим маркером, используемым для выявления диастолической дисфункции левого желудочка и предсердного фиброза, может выступать предсердный натрийуретический пептид (NT-proBNP). Доказано, что концентрация NT-proBNP, а также воспалительных цитокинов увеличивается в периферической крови у лиц с ФП [37; 95].

Механизмы формирования ФП при артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких можно разделить на две основные группы в зависимости от превалирующих патогенетических изменений патологическая гемодинамика и, как ее следствие, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда, вызванное кислородной недостаточностью и влияние РААС [96]. Таким образом совокупность механизмов, происходящих на молекулярных, метаболических и ультраструктурных уровнях организации кардиомиоцитов и внеклеточного

матрикса, которые влекут за собой нарушение их электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда предсердий [176]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз, т.е. замещение электрофизиологически активных кардиомиоцитов соединительной тканью в ответ на их повреждение и дилатацию. Следствием фиброзирования предсердий и желудочков будет являться изменение их сократительной функции, а также диастолической релаксации, приводя таким образом к диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, что также является частью патогенеза ФП [207]. Основным триггером пароксизма ФП считается эктопический очаг у устьев легочных вен и наибольшую ассоциированность с ФП и прогностическую значимость будет иметь фиброз именно левого предсердия [39]. Основой вышеописанных изменений будет замещение фибробластов миофибробластами и связанный с этим дисбаланс между синтезом коллагена и его деградацией в пораженном миокарде [61]. Также достоверно доказано, что выраженность фиброза миокарда по данным магнитно-резонансной томографии влияет не только на развитие ФП у больных с хронической обструктивной болезнью легких, но и на его осложнения, в частности повышает риск ишемического инсульта [136].

Во время пароксизма ФП у больных хронической обструктивной болезнью легких, происходит индуцированная тахикардией перегрузка кардиомиоцитов [45] и повышенная активность РААС у таких больных способствует ускоренному структурному ремоделированию и прогрессированию предсердного фиброза [12; 207]. Существуют разные точки приложения ангиотензина II в контексте его действия и проаритмогенной активности на миокард больного при хронической обструктивной болезнью легких. Данный фермент увеличивает давление и напряжение в левом предсердии, следствием чего является замедление проведения электрического тока по миокарду и, как описано выше [166]. Посредством этого механизма происходит замыкание «порочного круга», так как избыточная дилатация предсердий больного при хронической обструктивной болезнью легких, в том числе связанная с гипертрофией левого желудочка,

приводит к активации тканевой РААС и повышению синтеза ангиотензина II [134]. Другим патогенетическим механизмом приложения фермента, будет его влияние на фиброз миокарда и легочной ткани больного с хронической обструктивной болезнью легких [3; 90; 169].

Несмотря на неопределенность в определении маркеров развития и прогрессирования ФП, у больных артериальной гипертонией в сочетании с бронхолегочной патологией, в частности при хронической обструктивной болезнью легких, представленные литературные данные являются важными и демонстрируют прочную взаимосвязь между хронической обструктивной болезнью легких, артериальной гипертонией и ФП. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы подтвердить эту ассоциацию, которая может дать новое предложение для профилактики развития и прогрессирования ФП у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

1.3.3 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с абдоминальным ожирением

Абдоминальное ожирение в настоящее время является одной из серьезных проблем современного общества и медицины. В последние годы распространенность абдоминального ожирения существенно увеличилась во всем мире, что позволяет говорить об «эпидемии» заболевания [59; 60; 83; 157; 191]. Более чем 1,4 миллиарда взрослых и детей имеют избыточную массу тела или ожирение, из них 500 млн человек страдают ожирением [160]. Расчеты Всемирной организации здравоохранения показали, что к 2015 г. уже 700 млн человек в мире будут отнесены к категории тучных людей [198].

В развитии абдоминального ожирения играют роль разные факторы, включая генетические (известно более 50 генов-кандидатов) [83; 140; 139]. Но у большинства людей нет моногенного наследования ожирения [118]. Одна из главных причин распространения абдоминального ожирения в мире – это

неправильный и хаотичный характер питания современного человека, при котором избыточное количество калорий, поступающих с пищей, существенно превышает их расход. Абдоминальное ожирение является препятствием на пути эффективного лечения большинства хронических неинфекционных заболеваний, включая ФП [210]. Установлена роль ожирения в инициации развития ряда кардиоваскулярных факторов риска, а также определена патогенетическая основа негативного воздействия ожирения на структурно-функциональную активность сердца и сосудов, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции [76]. Человек, страдающий абдоминальным ожирением, имеет больше риска развития ССЗ, которые в свою очередь могут привести к тяжелым патологиям сердца [214; 216].

Взаимосвязь ФП и абдоминального ожирения впервые была продемонстрирована у пациентов, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам [218]. В последующем она подтвердилась результатами эпидемиологических исследований и метаанализов, показавших увеличение риска развития ФП у лиц с абдоминальным ожирением в среднем в 2,5 раза по сравнению с таковыми с нормальной массой тела [31; 42; 80; 197]. Отдельные исследования, в частности, «The Danish Diet, Cancer and Health Study», «The Busselton Health Study», показали гендерные различия данной ассоциации, а именно, более сильную связь ожирения с ФП у мужчин [138; 201]. В других исследованиях взаимосвязь ожирения с развитием аритмии была выявлена даже у пациентов молодого и среднего возраста без анамнеза ССЗ [118; 128]. Мета-анализ продемонстрировал увеличение риска развития ФП на 3,5–5,3 % на каждую единицу ИМТ [210]. Данная ассоциация сохранялась после учета таких факторов, как инфаркт миокарда, сахарного диабета 2-го типа, артериальная гипертензия, хотя и была частично опосредована увеличением размеров левого предсердия. На основании полученных результатов были созданы калькуляторы оценки риска ФП [210]. Кроме того, в ряде исследований было отмечено влияние на риск развития и прогрессирования аритмии динамики веса. Так, Sandhu R. и др. показали, что у пациентов, набиравших вес, отмечалась более высокая

вероятность возникновения ФП, при этом ожирение ассоциировалось с развитием в большинстве случаев персистирующей формы аритмии [195].

Риск ССЗ и как следствие развитие фиброза миокарда у лиц с абдоминальным ожирением зависит и от наличия других вариантов метаболического синдрома, нарушения гомеостаза глюкозы, артериальной гипертонии, повышение ЛПНП и ТГ [197]. В популяционном продольном исследовании сердечно-сосудистой системы, включавшем 1924 мужчин и 2097 женщин, было доказано, что ожирение является гетерогенным и многофакторным заболеванием, связанным через комплекс метаболических и гормональных нарушений с артериальной гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями ритма, сахарным диабетом 2-го типа и некоторыми онкологическими заболеваниями [182]. Ожирение встречается в 3 раза чаще, чем в общей популяции, у больных артериальной гипертонией с разными видами аритмии, что ассоциируется с повышенной смертностью [134; 135]. Доказано, что абдоминальное ожирение – самостоятельный фактор риска дислипидемии, нарушений углеводного обмена и свертывающей системы крови, независимый от степени ожирения в целом, но связанный с артериальной гипертонией и ФП [138; 151]. Так, данные Гетебургского исследования подтвердили, что соотношение окружности талии и бедер – независимый фактор риска инсульта при ФП, а также смертности от них; окружности талии и бедер имеет более тесную связь с этими заболеваниями, чем индекс массы тела [55].

С внедрением в медицинскую практику компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии абдоминальный тип ожирения был разделен на два подтипа: абдоминально-висцеральный и абдоминально-подкожный. Выяснилось, что именно абдоминально-висцеральное ожирение сочетается, как правило, с неблагоприятным метаболическим профилем и связано с ФП [93]. Взаимосвязь гормональных изменений с характером распределения жировой ткани является предметом научных изысканий. В связи с этим остается неясным вопрос: приводит ли изменение содержания гормонов, участвующих в регуляции обмена липидов и углеводов, к преимущественно висцеральному отложению

жировой ткани и развитию ФП, либо само накопление жировой ткани инициирует гормональные нарушения с последующим влиянием на электрическую нестабильность миокарда и формирование условий для развития ФП.

Довольно часто в клинической практике сочетаются избыточная масса тела, патология щитовидной железы и артериальная гипертензия. Несмотря на сложившееся представление о том, что в патогенезе ожирения существенная роль принадлежит пониженной функции щитовидной железы, в литературе до настоящего времени нет определенного мнения о характере функциональной активности этого органа при наличии или отсутствии ожирения и у больных артериальной гипертензией и ФП.

1.3.4 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертензии в сочетании с патологией щитовидной железы

Заболевания щитовидной железы занимают одно из ведущих мест в эндокринной патологии. Все чаще увеличивается интерес к изменению тиреоидного гомеостаза при патологии сердечно-сосудистой системы. Выделяют первичный гипотиреоз, связанный с непосредственным поражением щитовидной железы, а также вторичную и третичную формы гипотиреоза, при которых уменьшение содержания ТГ в крови связано со снижением продукции ТТГ или тиреолиберина соответственно [5].

Биологическое действие гормонов щитовидной железы осуществляется путем регуляции белкового синтеза. Вначале происходит связывание гормона с соответствующим рецептором. Существует три вида рецепторов к тиреоидным гормонам: α -1, α -2 и β -1 рецептор. Рецепторы для тиреоидных гормонов были обнаружены на мембранах миокардиальных клеток. Основные эффекты на миокардиоциты осуществляются на уровне ядра клетки, поэтому активная форма трийодтиронина способна напрямую усиливать синтез кардиоспецифичных белков и тем самым обеспечивать усиление сократительной функции сердца. Также имеются сведения и о внеядерном действии гормонов непосредственно на

цитоплазматическую мембрану и органеллы клетки. Выявлено, что трийодтиронин (Т3) и в меньшей степени тироксин (Т4) способны увеличивать плотность бета-адренорецепторов на поверхности клеток сердечной мышцы, а это одно из условий возникновения эклектической нестабильности [11].

Одно из первых проявлений воздействия тиреоидных гормонов на сосуды – снижение общей сосудистой сопротивляемости, которая может понизиться на 50–70 % [213]. Тиреоидные гормоны являются вазодилататорами, действующими на гладкомышечную ткань сосудистой стенки, вызывая ее расслабление; кроме того, они могут влиять на эндотелий клетки, который высвобождает вазоактивные вещества (например, оксид азота) [149].

1.3.4.1 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с гипотиреозом

При первичном гипотиреозе патологические изменения со стороны органов кровообращения выявляют почти у каждого пациента: нарушения сердечного ритма, внутрисердечной проводимости, нарушения регуляции уровня АД и дистрофии миокарда [213]. Наиболее тяжелые формы сердечно-сосудистой патологии наблюдаются при декомпенсированном первичном гипотиреозе, обусловленном тиреоидэктомией, субтотальной резекцией щитовидной железы или радиоiodтерапией. Вторичный и третичный гипотиреоз протекают с относительно скудной сердечно-сосудистой симптоматикой, которая может быть выявлена не у всех [58; 59].

У большинства пациентов с гипотиреозом нарушена регуляция уровня артериального давления. Артериальная гипертония формируется у 10–20 % больных с ГТ [44]. При любой форме гипотиреоза повышается сосудистый тонус, формируется гиперволемия, что приводит к повышению артериального давления. Эти изменения связаны с дефицитом тиреотропных гормонов [58]. При гипотиреозе почти во всех мягких тканях, включая сосудистую стенку, накапливаются в избыточном количестве гликозаминогликаны, например,

мукоид, который связывает ионы натрия и воду, это приводит к отеку сосудистой стенки, снижению продукции оксида азота и сужению просвета артерий и вен [50]. Тиреоидные гормоны подавляют синтез альдостерона и стимулируют секрецию предсердного и церебрального натрийуретического пептида. Поэтому при гипотиреозе развивается гиперальдостеронизм и снижается содержание в крови натрийуретического гормона, что приводит к гиперволемии, увеличению нагрузки на миокард, при артериальной гипертонии уже имеющий диастолическую дисфункцию и развитию ФП [120]. Тиреоидные гормоны выполняют роль физиологических антагонистов антидиуретического гормона, а их дефицит приводит к усилению реабсорбции воды в собирательных трубках почек, что еще больше усугубляет гиперволемию и повышает вероятность формирования объемзависимой формы артериальной гипертонии и прогрессированию ФП. Одна из наиболее важных причин повышения артериального давления у больных гипотиреозом – это гиперпродукция тиреолиберина, которая приводит к снижению дофаминергической активности головного мозга. Дофамин активно синтезируется в продолговатом мозге и гипоталамусе. Соединяясь с D₂-рецепторами, он оказывает мощное симпатолитическое действие и возможность развития ФП [132].

«Гипотиреоидное (микседематозное) сердце» – дистрофия миокарда, наблюдаемая при гипотиреозе. Она является специфической кардиомиопатией, обусловленной дефицитом ТГ. Гипотиреоидное сердце характеризуется снижением сократительной способности миокарда, снижением перфузии сердечной мышцы и накоплением жидкости в перикарде. Важную роль в развитии гипотиреоидного сердца играет накопление мукоида в миокарде и перикарде. В мышце сердца мукоид накапливается преимущественно в соединительнотканой строме, что приводит к муцинозному отеку миокарда, дистрофии кардиомиоцитов, развитию кардиофиброза и ФП. Атрофические процессы в кардиомиоцитах усугубляются внутриклеточным дефицитом калия, который обусловлен гиперальдостеронизмом, характерным для всех видов гипотиреоза, что так же может приводить к развитию ФП [142; 192; 198].

Взаимосвязь между заболеванием щитовидной железы и фибрилляцией предсердий изучается давно. В последнее время увеличиваются случаи ФП у лиц с субклиническим гипотиреозом. Доказано, что при субклинической форме дисфункции щитовидной железы на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца у больных артериальной гипертонией, даже незначительное сужение диапазона колебания гормонов щитовидной железы, существенно ограничивает возможности адаптации сердца и способствует развитию ФП [173]. При этом нарушается потребность миокарда в кислороде, вследствие чего могут создаваться различные очаги гипоксии, что, в свою очередь, приводит к формированию гемодинамического и электрофизиологического субстратов для возникновения ФП [11].

Взаимосвязь ФП и гипотиреоза была продемонстрирована в эпидемиологических исследованиях и метаанализах, показавших увеличение риска развития ФП у лиц с ГТ [5; 157; 173]. В других исследованиях взаимосвязь гипотиреоза с развитием аритмии была выявлена даже у пациентов молодого и среднего возраста без анамнеза ССЗ [174].

Сочетание ФП, артериальной гипертонии и гипотиреоза (независимо от того, существует причинная связь между ними или нет) встречается в практике часто и является медицинской проблемой, которая недостаточно исследована [132]. Влияние гипотиреоза на сердечно-сосудистую патологию неоднозначно и исследователи расходятся во мнении относительно течения ФП частоты развития рецидивов, риска возникновения осложнений ФП у больных с гипотиреоидной патологией. Все это указывает на необходимость продолжения исследований в данном направлении.

Несмотря на неопределенность в определении маркеров, не только развития ФП, но и прогрессирования ФП, у больных с артериальной гипертонией и недостаточной функцией щитовидной железы, представленные литературные данные являются важными и демонстрируют прочную взаимосвязь между гипотиреоидной патологией, артериальной гипертонией и ФП [134]. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы подтвердить эту ассоциацию, которая

может дать новое предложение для профилактики развития и прогрессирования ФП у больных гипертонической болезнью в сочетании с гипотиреозом [194].

1.3.4.2 Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с тиреотоксикозом

Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с популяцией, возрастает в группе лиц с патологией щитовидной железы в 1,2 раза [206]. Это подтверждает патогенетическую связь артериального давления с ССС и необходимость контроля гормонов щитовидной железы у пациентов с ФП и артериальной гипертонией.

Болезнь Грейвса – системное аутоиммунное заболевание, которое развивается из-за выработки антител к рецепторам тиреотропного гормона, следствием чего является гиперфункция и повышение выработки Т3, Т4, увеличение размеров щитовидной железы [144]. Kraus R. в 1899 г. впервые ввел термин «тиреотоксическое сердце», а Lang G. F. в 1936 г. впервые использовал этот термин в России [20]. При тиреотоксическом поражении сердца наблюдается увеличение левого желудочка, нарушение диастолической функции, дилатация полостей сердца, ФП, развивается сердечная недостаточность, легочная гипертензия. Согласно различным исследованиям, частота тиреотоксикоза у пациентов с ФП варьируется от 5 до 63 %, являясь одной из основных причин летальных исходов [65].

В ретроспективном анализе доказано, что у больных с болезнью Грейвса, осложненной персистирующей тахисистолической формой ФП, восстановление синусового ритма и обратное ремоделирование миокарда возможно, если достигнуть состояния эутиреоза и разработать тактику адекватной терапии [61]. Этот факт говорит о необходимости своевременной диагностики и рациональной терапии гипертиреотической патологии. Кроме этого, нередкими являются случаи выявления тиреотоксической миокардиодистрофии [209], то есть комплекса нарушений со стороны ССС, которые вызваны токсическим действием избытка

тиреоидных гормонов. Это состояние зачастую является определяющим в течение и исходе заболевания. На выраженность тиреотоксической миокардиодистрофии оказывает влияние возраст, длительность и тяжесть тиреотоксикоза, а также сопутствующая интра- и экстракардиальная патология, кроме этого, генетические факторы [165].

Генетические факторы при развитии артериальной гипертонии, ФП и тиреотоксикоза могут играть одну из ведущих ролей по инициации заболевания, поэтому значимое внимание в современной доказательной медицине отводится молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков [21; 100; 105]. Кандидатами для изучения гипертиреоидной патологии являются прежде всего те гены, экспрессия которых, с одной стороны, регулируется трийодтиронином и которые, с другой стороны, играют ключевую роль в изменении сократимости миокарда и аритмогенезе [68; 139; 142].

Существуют данные, что тиреотоксикоз оказывает на ССС непосредственное действие путем влияния тиреоидных гормонов на миокард через активацию экспрессии генов сократительных белков, при этом обнаружено, что гиперфункция сердца при гипертиреоидной патологии так или иначе ведет к гипертрофии с 30–50 % увеличением массы миокарда с последующей дистрофией и фиброзом с возникновением электрической нестабильности, а значит аритмии [96]. Также отмечено функциональное различие участков сердечной мышцы, что может привести к полному нарушению координации деятельности участков миокарда, а затем и к ФП [136]. Нормализация ТТГ, разумная терапия артериальной гипертонии, устранение факторов, которые увеличивают риск развития тиреотоксической миокардиодистрофии, позволяют добиться эутиреоза и уменьшить риск осложнений со стороны ССС у пациентов с тиреотоксикозом [22]. Так, у 62 % пациентов с ФП спустя 8–10 недель после достижения эутиреоза наблюдалось спонтанное восстановление синусового ритма [165].

Данные ряда когортных исследований свидетельствует о том, что многие случаи тиреотоксикоза остаются не диагностированными и выявляются только при скрининге [31; 42; 80]. Большое популяционное исследование обнаружило

620 новых случаев тиреотоксикоза, при этом их частота новых случаев составила 0,77 на 1 000 женщин (ДИ 95 % 0,7–0,84) и 0,14 на 1 000 мужчин (ДИ 95 % 0,12–0,18) в год и частота тиреотоксикоза увеличивалась с возрастом и была в 2–8 % связана с ФП. Здесь же было доказано, что распространенность ФП у женщин выше, чем у мужчин [174]. Данные о риске прогрессирования субклинического тиреотоксикоза и о его связи с ФП до манифестного, ограничены.

В ряде исследований продемонстрирована положительная взаимосвязь между степенью активности аутоиммунных процессов в щитовидной железе и содержанием в сыворотке крови больного провоспалительных (IL-1a, IL-8, IL-12, IL-18, ИНФ- γ и др.) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, а также уровнем антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ) [144; 208].

Доказано, что развитие диффузно-токсического зоба у пациентов старше 50 лет ухудшает прогноз таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертония, церебральный и коронарный атеросклероз [24; 127]. Причиной повышения летальности при гипертиреозе, как правило, являются осложнения со стороны ССС, в том числе ФП. В своем научном исследовании Гома Т. В. обнаружила, что ССЗ наблюдаются у 80,9 % больных тиреотоксикозом пациентов, из них артериальная гипертония выявлено у 34,8 % больных, ФП – у 21,3 % больных [144].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что одним из важных факторов возникновения ФП является гипертиреоидная патология, а у больных артериальной гипертонией развитие тиреотоксикоза ускорит этот процесс. Также, подтверждена необходимость контроля не только инструментальных данных (УЗИ щитовидной железы), но и проведение лабораторных методов обследования, включая определение полиморфизма генов. Понимание механизмов гипертрофии, фиброза и аритмогенеза в контексте асинхроноза поможет разработке новых подходов к профилактике ФП при артериальной гипертонии и гипертиреоидной патологии. Необходимо подчеркнуть, что очень важна своевременная диагностика впервые возникшей ФП на фоне артериальной гипертонии и оценка гормонов щитовидной железы,

так как ее патология, является одной из самых значимых причин, влияющих на развитие и прогрессирование этой формы аритмии.

1.4 Маркеры системного воспаления и нейрогуморальной активности у больных фибрилляцией предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

Изменение функциональной активности нервной и эндокринной систем приводит к вовлечению в процесс адаптации системы иммунитета, которая по современным представлениям, является третьей регулирующей системой, способной активно влиять на нейрогуморальную сферу [208]. Необходимо отметить, что при явном отсутствии заболеваний ССС, даже небольшое повышение концентрации СРБ может отражать субклинический воспалительный процесс в сосудистой стенке [81]. Выявлено, что повышение концентрации СРБ наблюдается уже спустя 4–6 часов после повреждения ткани и максимальный его уровень достигается через 24–96 часов [108]. Так же известно, что синтез и секреция СРБ происходят в печени и регулируются провоспалительными цитокинами, в первую очередь IL-6, а также IL-1 и фактором некроза опухоли (ФНО), а период полужизни СРБ составляет примерно 18–19 часов и не зависит от его уровня в плазме. Определение повышенного уровня СРБ при воспалительных заболеваниях связано только с активацией его синтеза, но не с нарушением клиренса [109]. Концентрация СРБ рассматривается как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей и коррелирует с синтезом IL-6, который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления [159].

Фармакологические воздействия на артериальную жесткость связаны с динамикой АД, а также опосредованы через ремоделирование сосудистой стенки, которое включает в себя снижение содержания коллагена, повышение отношения плотности эластина к плотности коллагена, снижение толщины комплекса интима-медиа, изменения взаимодействия гладкомышечных клеток и

экстрацеллюлярного матрикса через фибронектин – интегриновые связи [6]. Данные процессы лежат в основе влияния циклического стресса на ремоделирование [184]. И фиброз миокарда в данном случае можно рассматривать как универсальный ответ тканей на хронический стресс механического, химического и воспалительного генеза [12]. Надо отметить, что артериальная жесткость в значительной степени зависит от активности ангиотензина II, повышение которого стимулирует матричные металлопротеиназы (ММП), а также активирует цитокины, включая фактор ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, которые являясь провоспалительными цитокинами, способствуют развитию ремоделирования миокарда и как следствие ФП. Не совсем понятно, какую роль в развитии ФП и ее осложнений играет основной противовоспалительный цитокин ИЛ-10, являющийся иммунорегуляторным цитокином, основное биологическое действие которого направлено на подавление синтеза провоспалительных цитокинов, усиление пролиферации В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов [67]. Соответственно, увеличение продукции ИЛ-10, должно способствовать более эффективному контролю воспалительных реакций и уменьшать риск развития заболеваний, в основе которых лежат процессы воспаления. Но в исследованиях, посвященных изучению ИЛ-10, как прогностического маркера у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, получены неоднозначные результаты. Так, в одних исследованиях продемонстрирована ассоциация высокого уровня ИЛ-10 в сыворотке крови с лучшими клиническими результатами с точки зрения кардиоваскулярной заболеваемости [5], а также среди пациентов с ХСН [19]; а в других – высокий базовый уровень ИЛ-10 у пациентов с ОКС и ХСН [79] был предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. Интерлейкин-8, продуцируемый многими клетками, включая фибробласты, макрофаги и кератиноциты стимулирует хемотаксис нейтрофилов, базофилов, лимфоцитов и кератиноцитов и высвобождение ферментов нейтрофилами [10]. В настоящее время считается, что ИЛ-8 играет важную роль в локальном воспалительном ответе [176]. Влияние

генетического фактора на уровень экспрессии цитокинов находится в стадии активного изучения.

Оценка уровня ММП-9, которая может расщеплять коллагены типов IV и V и эластин в составе базальных мембран, является одним из непрямых лабораторных методов определения артериальной жесткости [17]. Взаимосвязь жесткости сосудов с уровнем ММП-9 доказана при ремоделировании миокарда и фиброзе [18]. Так уровни ММП-9 и активность сывороточной эластазы ассоциируются как с артериальной жесткостью, так и с развитием систолической артериальной гипертонии. Механизмом повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней вызывать деградацию эластина, который является основным компонентом, отвечающим за эластичность сосудистой стенки. Деструктивная активность, присутствующая в атеросклеротических очагах и являющаяся одним из проявлений воспалительного процесса, обусловлена секрецией активированными воспалительными (макрофагами, Т-лимфоцитами) и пенистыми клетками деструктивных ММП, уровень которых повышается при ФП [6; 142].

Ремоделирование сердца, возникающее при артериальной гипертонии, является причиной развития ФП. Особое значение для развития ФП принадлежит структурным изменениям предсердий [174]. Закономерное следствие артериальной гипертонии – формирование гипертрофии левого желудочка, что приводит к увеличению ригидности левого желудочка и ухудшению его диастолического расслабления. Вследствие этого возникает повышение давления в левом предсердии и его дилатация [8; 117]. В рамках Фременгемского было установлено, что увеличение толщины стенки левого желудочка на 4 мм повышает риск ФП на 28 %, а увеличение диаметра левого предсердия на 5 мм повышает риск ФП на 39 % [136]. Доказано, что для развития ФП имеет значение не только диаметр левого предсердия, но и его объем, что особенно важно учитывать при асимметричном ремоделировании предсердия [207]. Установлено, что у пациентов с ФП размер ЛП увеличен [96] и этот показатель является значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, в том числе эпизодов

рецидивов ФП. Структурное ремоделирование включает в себя изменение числа и размеров кардиомиоцитов, гибернацию, воспаление, развитие жировой дегенерации, накопление внеклеточного матрикса и формирование фиброза, одного из главных составляющих структурного и функционального ремоделирования предсердий при ФП. Фиброз является следствием исхода процессов репарации и реактивного ответа на воспаление, напряжение, повторяющийся оксидативный стресс, а также может возникать как следствие старения и апоптоза [73]. Фиброз миокарда приводит к замене предсердных кардиомиоцитов соединительной тканью, потере миофибрилл, накоплению гликогена, разрушению межклеточных соединений [84]. Увеличение размеров левого предсердия, ассоциированное с его структурным ремоделированием, играет решающую роль в возникновении и поддержании ФП [161]. Структурное ремоделирование предсердий приводит к формированию электрического ремоделирования вследствие того, что участки гипертрофии, апоптоза некроза и фиброза в миокарде левого предсердия являются причиной замедления проведения электрического импульса по предсердиям, создают множественные условия для формирования ФП. Растяжение предсердий и повышение давления в предсердиях также относится к патофизиологическим изменениям, вызывающим укорочение эффективного рефрактерного периода и увеличение времени проведения импульса по предсердиям [77]. Более 50 лет назад было высказано предположение о том, что расширение предсердий приводит к возрастанию натрийуреза. Flynn выявил натрийуретический пептид, который затем назвали предсердным (ПНП). Sudoh T. обнаружил сходное вещество в мозге свиньи, которое было названо как мозговой натрийуретический пептид [119]. Эксперименты показали, что это вещество продуцируется в кардиомиоцитах и, как позже было доказано – в кардиальных фибробластах в качестве прогормона [37]. Натрийуретические пептиды представляют собой семейство структурно-функционально родственных веществ, включающее предсердный NT-proBNP (atrial natriuretic peptide, ANP), мозговой NT-proBNP (brain natriuretic peptide, BNP) и открытое впоследствии CNP и DNP [96].

Европейское общество кардиологов рассматривает лабораторное определение NT-proBNP в качестве необходимого исследования у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [95]. Рекомендовано оценивать его для скрининга больных с высокой вероятностью хронической сердечной недостаточности, диагностики ранних стадий хронической сердечной недостаточности и изолированной диастолической сердечной недостаточности, объективизации функционального класса заболевания, оценки и контроля эффективности проводимой терапии у больных хронической сердечной недостаточностью [126]. Клиническое использование BNP как биомаркера в настоящее время расширяется, поскольку специфичность измерения пептида для определения хронической сердечной недостаточности не является строгой. Предположительно существуют и другие механизмы, кроме расширения желудочков, стимулирующие высвобождение пептида [128]. Так, оценка концентрации этого вещества применяется при выявлении почечной недостаточности, поскольку установлено, что базальный уровень BNP у больных с почечной недостаточностью может служить независимым предиктором общей выживаемости и сердечно-сосудистой смертности. Средний уровень BNP повышен у больных с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий [56]. Повышенный уровень этого нейрогормона в крови, взятой до проведения электрической кардиоверсии, показал себя как независимый предиктор повторной ФП [46].

Повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли NT-proBNP в определении прогноза у больных СН позволил выявить, что высокие концентрации N-терминального NT-proBNP ассоциируются с неблагоприятным годовым прогнозом у больных фибрилляцией предсердий не только за счет декомпенсированной сердечной недостаточности, но и вследствие развития сердечно-сосудистых событий в течение всего последующего года наблюдения [9]. Однако, при этом отмечена выраженная изменчивость NT-proBNP [10]. В связи с этим возрастает значимость изучения новых биомаркеров, лишенных этих недостатков и способных отражать другие

патофизиологические процессы, такие как фиброз и ремоделирование миокарда сердца [12].

В последнее время все большее внимание зарубежных исследователей привлекает использование галектин-3 в качестве возможного биомаркера сердечной недостаточности. Галектин-3 принадлежит к семейству β -галактозидсвязывающих протеинов, секретируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты и является субстратом для ММП-9 [137]. Галектин-3 обнаружен в легких, желудке, кишечнике, матке и яичниках [125]. Он усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и высвобождение провоспалительных факторов лейкоцитов и лаброцитов, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами [78].

Представляют интерес исследования, посвященные изучению уровня галектин-3 у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертония, ФП, хроническая сердечная недостаточность и др. [217]. Так, согласно результатам одного из исследований, у пациентов с артериальной гипертонией в анамнезе были обнаружены значительно более высокие уровни галектин-3 в сравнении с контрольной группой. Уровни галектин-3 имели достоверную положительную корреляцию с показателями индекса массы тела, высокочувствительного С-реактивного белка, общим количеством пораженных сосудов и количеством атеросклеротических бляшек. Более того, уровни галектин-3 служили независимым предиктором атеросклероза коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа [137]. Известно, что развитие ФП ассоциируется с ремоделированием структуры сердца, в основе которого лежат провоспалительные и профибротические изменения миокарда предсердий. Исходя из этого, можно предположить возможную взаимосвязь галектин-3 с развитием ФП. Таким образом, представленные исследования наших коллег, подтверждают важность определения содержания в плазме маркеров системного воспаления, а также маркеров, отражающих процессы фиброза и

ремоделирования миокарда, у больных фибрилляцией предсердий. Выявление и определение уровней маркеров воспаления и фиброза в клинической практике может быть использовано для определения или уточнения риска развития данной аритмии в качестве потенциальной мишени для фармакотерапии.

1.5 Генетические детерминанты больных фибрилляцией предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

Наибольшее число публикаций о генеалогии ФП приходится на последнее десятилетие XX века [61]. Изучение молекулярно-генетических механизмов ФП проводится в основном в двух направлениях: выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмии (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделевскому типу) и изучение полиморфизма различных генов, так называемых генов подверженности, или генов-кандидатов [153]. Скрининг генов подверженности, изучение их полиморфизма – важнейшее направление современной генетики.

Впервые ассоциация полиморфизма rs1378942 гена CSK с артериальным давлением была показана Newton-Cheh C. и соавторами в 2009 году при анализе результатов большого международного GWAS [162]. В 2010 году в Корее она была подтверждена [196]. Но в связи с тем, что имеются значительные географические различия в аллельных частотах ОНП, ассоциированных с ССЗ, требуется проведение исследований в этнических группах для подтверждения ранее обнаруженных ассоциаций [124]. Например, в семи исследованиях артериальной гипертонии (16,368 случаев / 19,707 контроль) выполненных в Восточной Азии не нашли значимой ассоциации с артериальной гипертонией [17]. В нескольких крупных исследованиях изучалось влияние полиморфизма rs1378942 гена CSK на развитие различных патологических процессов. Исследования, проведенные на популяциях Японии, Восточной Азии и Европы, выявили ассоциацию полиморфизма rs1378942 гена CSK с развитием

артериальной гипертонии и ФП [197]. В Российской Федерации также подтверждена роль данного полиморфизма гена CSK в формировании артериальной гипертонии [9]. Выявлена важная роль полиморфизмов rs1378942 гена CSK и rs2200733 хромосомы 4q25 в возникновении сосудистой дисфункции у больных с абдоминальным ожирением и сахарным диабетом [100; 162].

В ходе проведения метаанализа, включающего более десяти GWAS разной этнической принадлежности, обнаружили ассоциации полиморфизмов генов с рядом фенотипических признаков: липопротеины высокой плотности, триглицериды, артериальное давление. Некоторые из идентифицированных локусов оказались общими для всех признаков, некоторые лежат во внегенных промежутках, некоторые находятся в генах, кодирующих белки, о которых ранее не было известно, что они участвуют в биологическом пути формирования этого признака. Один из ОНП, включенный в анализ, был rs1378942. Он оказался ассоциирован только с диастолическим артериальным давлением, аллель С [218]. Задача по снижению генетически детерминированного повышенного риска развития заболевания может оказаться непростой в решении, особенно у больных ФП в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Так, в Англии провели оценку влияния на артериальное давление включения рыбьего жира в диету здоровых лиц. Оказалось, что значимый эффект в виде снижения систолического артериального давления и диастолического артериального давления был только у носителей генотипа АА rs1378942. У носителей аллеля риска (С) достоверного эффекта от включения рыбьего жира в диету не было [196].

На четырех независимых когортах показана ассоциация rs2200733 хромосомы 4q25 с ФП [103]. Однако позднее в Польше не нашли ассоциации этого полиморфизма в случае изолированной ФП у лиц до 40 лет [104], а в США нашли: ОШ 1,62 (95 % ДИ, 1,16–2,27; $p = 0,004$) [101]. В мета-анализе, опубликованном в 2013 году (10546 пациентов с ФП и 72789 человек в контроле), отношение шансов развития ФП, ассоциированной с rs2200733 хромосомы 4q25 составляет 1.89 (95 % CI 1,62–2,16; $p < 0,001$) [68]. Биологическая основа электрической нестабильности сердца, обусловленная этим некодирующим

вариантом – неизвестна. Но при детальном анализе ЭКГ оказалось, что имеется ассоциация между генотипами rs2200733 хромосомы 4q25 и продолжительностью интервала PR. В группе носителей TT средний интервал PR составлял $(189,5 \pm 35,8)$ мс по сравнению со средними интервалами PR $(172,0 \pm 29,0)$ и $(171,0 \pm 27,1)$ мс для групп СТ и СС соответственно ($p = 0,013$ и $p = 0,006$). Также было доказано влияние rs2200733 хромосомы 4q25 на клиническую экспрессию редких мутаций ионных каналов сердца, связанных с семейной ФП. На этом основании была сформулирована гипотеза о сложной генетической архитектуре ФП, которая включает как редкие, так и распространенные генетические варианты [101].

В ходе большого международного исследования была показана ассоциация rs2200733 хромосомы 4q25 с ишемическим и с кардиоэмболическим инсультами [164]. А по данным Lahtinen A. M. и соавторов (2012) повышен риск внезапной сердечной смерти у носителей аллеля Т [104]. Эффективность применения катетерной абляции для лечения ФП тоже ассоциирована с rs2200733 хромосомы 4q25. Авторы даже полагают, что полиморфизм rs2200733 хромосомы 4q25 может быть перспективным в качестве объективного маркера, который можно использовать в качестве клинического инструмента для отбора пациентов для лечения ФП с помощью катетерной абляции [64]. Parvez B. и соавторы (2013) обнаружили что рецидив ФП после кардиоверсии возникает быстрее у носителей аллеля Т, причем в дозо – зависимой манере: гомозиготы ТТ – 7 дней (межквартильный диапазон 4–56 дней); гетерозиготы СТ – 54 дня (28–135) и гомозиготы СС 64 дня (29–180), $p = 0.03$ [104; 180].

При сравнении частот генотипов и аллелей rs1800795 гена IL-6 у пациентов с рецидивом ФП и без него достоверных различий не обнаружено. Возможно, это связано с относительно небольшим размером исследуемой группы. Ранее ряд авторов показал ассоциацию полиморфизмов rs2200733 хромосомы 4q25 и rs1800795 с послеоперационной фибрилляцией предсердий. Белок IL-6 вырабатывается эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц сосудов, миоцитами при ишемии. Его уровень ассоциируется с ФП при коронарной

болезни, после кардиохирургических операций, кардиоверсии и катетерной абляции [29].

Генетические исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий только начались, но уже сейчас ясно, что заболевание имеет выраженный патогенетический полиморфизм, и большинство людей с данной патологией не имеют каких-либо специфических мутаций.

1.6 Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения фибрилляции предсердий: медикаментозные и инструментальные методы лечения, возможности прогрессирования и приверженность к терапии

1.6.1 Медикаментозные и инструментальные методы лечения

Известно, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы ФП [194; 195]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По результатам оценки ряда исследований частота перехода из пароксизмальной в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30 % в течение 1–3 лет наблюдений [193]. Доказано, что эффективность лечения при назначении большинства антиаритмических препаратов остается очень низкой, а риск развития побочных эффектов достаточно высоким [53]. В настоящее время актуальным остается вопрос выбора тактики лечения ФП у пациентов с артериальной гипертонией. Практически нет исследований по изучению влияния длительной антиаритмической терапии на прогрессирование ФП у больных с артериальной гипертонией. Противоречивы данные о применении дополнительной терапии в первичной и вторичной профилактике ФП [69; 161].

Если говорить о кардиоверсии, то этот метод лечения является одним из наиболее часто применяемых. Ряд исследователей продемонстрировали высокую эффективность этого метода лечения [31; 35; 41]. Метод получил широкое

распространение с 60-х гг., особенно после внедрения в конструкцию дефибрилляторов кардиосинхронизатора, совмещающего импульс с комплексом QRS электрокардиограммы, что позволяет избежать случайного совпадения по времени электроимпульса с так называемой уязвимой фазой сердечного цикла, соответствующей вершине зубца Т электрокардиограммы [102; 158]. Преимущества электроимпульсной терапии по сравнению с лекарственным лечением аритмий состоят в ее высокой эффективности (75–90 % при ФП, около 95 % – при трепетании предсердий, 75–95 % – при различных формах пароксизмальной тахикардии), немедленном восстановлении после электроимпульса синусового ритма (что особенно важно при наличии нарушений гемодинамики), а также отсутствии нежелательного действия антиаритмических препаратов [71]. Однако восстановление синусового ритма при рецидивах ФП с помощью повторной дефибрилляции происходит далеко не всегда и у ряда больных синусовый ритм, ранее хорошо восстанавливавшийся и удерживавшийся, через различные промежутки времени возобновлять уже не удавалось [48]. Накопленный в течение последних 15 лет богатый опыт показал, что побочные явления не столь редки (они встречаются в 15 % случаев) и некоторые из них могут быть фатальными для больного [51]. Это вызвало необходимость в более точных показаниях к применению электроимпульсного лечения. Наиболее тяжелыми осложнениями при электроимпульсном лечении являются фибрилляция и асистолия желудочков. Причинами фибрилляции желудочков могут быть: предварительное принятие гликозидов наперстянки, техническая неисправность синхро-низирующего механизма дефибриллятора, подача электроимпульса с высокой дозой энергии, примененные анестетики, гипервентиляция и усиленный эффект катехоламинов. Частота отказа синусового узла, в результате фибрилляции или тахикардии желудочков, наблюдается примерно в 2 % случаев при электроимпульсном лечении [99].

До 2002 года считалось, что у всех больных с рецидивирующей ФП тактика контроля ритма важнее тактики контроля ЧСС. Клинические исследования PIAF, RACE, STAF и HOT SAFE показали, что это далеко не так [170]. Обе стратегии

являются паритетными в отношении общей смертности, суммарной частоты кардиальных смертей, инсульта, тромбоэмболии, кровотечений и частоты развития хронической сердечной недостаточности. Глобальный реестр нарушений сердечного ритма, оценивающий контроль за фибрилляцией предсердий Record-AF-Registry, где принимали участие 28 стран, был одним из первых в мире наблюдательных исследований по лечению пациентов с недавно диагностированным пароксизмальным или постоянным ФП. Было доказано, что прогрессирование ФП снижает только Ic класс из группы антиаритмических средств по классификации Кушаковского-Вильямса. Самыми назначаемыми антиаритмическими препаратами были препараты II класса. Надо отметить, что не бета-блокаторы и даже не амиодарон, представитель III класса антиаритмических препаратов не показали влияния на прогрессирование ФП в исследовании Record-AF-Registry [81].

Таким образом, в арсенале врача имеются несомненные достижения в фармакотерапии ФП, связанные с усовершенствованием дифференцированного подхода к ее проведению, внедрением в клиническую практику новых антиаритмических препаратов и комбинированной антиаритмической терапии. Однако необходимо еще много сделать для того, чтобы медикаментозное лечение ФП было более эффективным.

1.6.2 Методы оценки приверженности к терапии

Исходя из того, что лечение пациента с хроническими заболеваниями продолжается в течение многих лет, раннее выявление степени приверженности лечению у конкретного больного может помочь врачу сориентироваться и определить направления, по которым нужно работать с пациентом помимо назначения лекарственной терапии. Оценка приверженности в реальной клинической практике возможна следующим образом. Первое: опрос пациента во время визита; при опросе пациента во время визита врач выясняет, как пациент выполнял назначения, сделанные на прошлом визите, уточняет, были или нет

побочные явления при приеме препаратов, удобна ли схема приема препаратов, и т. д.; в случае невыполнения назначенных рекомендаций по приему врач выясняет причину, по которой пациент не принимал лекарства или изменил режим дозирования препарата. Второе: опрос пациента с помощью специальных тестов (вопросники являются непрямым методом измерения приверженности к терапии) [43].

В клинической практике необходимо, чтобы опросник был удобен в применении как для врача, так и для пациента (содержать наименьшее количество возможных пунктов), чтобы его можно было быстро и легко использовать. В тоже время, вопросники должны отвечать специфическим критериям, чтобы минимизировать ошибку и добиться репродуктивности результатов: высокую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность. В реальной амбулаторной практике к наиболее часто применяемым опросникам относится опросник «Мориски – Грин – Левине», MGL, состоящий из 4 вопросов. Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из 2 вариантов ответов. При обработке подсчитывается суммарный балл, и приверженными считаются больные, набравшие 4 балла. Пациенты, набравшие ≤ 3 баллов, считаются неприверженными к терапии. Авторы утверждают, что в настоящее время ни один из 6 вопросников не может рассматриваться как «золотой стандарт», однако полученные данные могут помочь врачу в выборе наиболее соответствующего вопросника в зависимости от индивидуальных потребностей [130; 131; 132].

1.7 Современные взгляды на критерии прогрессирования фибрилляции предсердий

ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, которые могут как патогенетически способствовать прогрессированию ФП, так и обособленно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы осложнений и внезапной сердечной смерти [1; 12; 18]. Согласно определению экспертного консенсусного

документа (HRS/EHRA/ECAS, 2012), под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [134].

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует от пароксизмальной формы в сторону хронической формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания [92; 136]. В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических появлений, до конечной стадии, представляющей собою необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. На основе использования так называемой «upstream therapy» («терапия вверх по течению» [болезни] или патогенетическая терапия) предпринимались многочисленные попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП за счет воздействия на основное сердечно-сосудистого заболевания и естественное течение самой аритмии [39; 41]. Однако успехи в этой области оказались ограниченными.

Многочисленные клинические исследования показали, что стратегическая цель сохранения синусового ритма не обеспечивает преимуществ над подходом, предполагающим «невмешательство» в течение ФП за исключением попыток ограничения (контроля) частоты сокращений желудочков сердца [42]. Более строгий контроль частоты сердечных сокращений также не давал дополнительного эффекта. Эти результаты вызывают разочарование с учетом тяжести осложнений ФП, которые наблюдались в эпидемиологических исследованиях [9].

Прогрессирование ФП и аритмий в целом является актуальным вопросом современной кардиологии. Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии, не новы, но в связи с ростом частоты ФП в популяции и предположениями о том, что с годами число новых случаев этой патологии будет только нарастать, интерес к этой проблеме привлек внимание исследователей. Также немаловажным является тот факт, что пациент, вошедший в стадию

прогрессирования ФП, имеет значительно большие риски развития осложнений [45].

Доказано, что патогенетическим субстратом прогрессирования ФП является структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда предсердий [61]. По их данным процесс ремоделирования запускается задолго до развития первых пароксизмов ФП, и впоследствии после их единичного дебюта неуклонно нарастает частота и длительность пароксизмов, т. е. развивается персистирующая форма. Соответственно скорость развития прогрессирования равна скорости развития ремоделирования [176]. В связи с этим, легко понять, что в процессах прогрессирования ФП ключевая роль принадлежит влиянию коморбидных заболеваний.

Таким образом, возникает закономерный вопрос: а какие именно сопутствующие заболевания вносят наиболее существенный вклад? Задачу определить предикторы прогрессирования ФП ставили перед собой многие современные исследования. Данные исследований Rappone С. представляют основные предикторы прогрессирования ФП: возраст, наличие хронической сердечной недостаточности в анамнезе и сахарного диабета [168]. Результат исследования Jongnarangsin К. и соавторов немного отличался, по их мнению, ключевое значение в прогрессировании ФП принадлежит: возрасту старше 75 лет, продолжительности АГ более 10 лет и сахарного диабета [177].

Наиболее клинически удобную и сохраняющуюся по сей день классификацию коморбидностей, влияющих на прогрессию ФП предложил De Vos С. с соавторами, где связь этих коморбидных заболеваний с прогрессированием ФП не оставляет сомнений [132].

В настоящее время артериальная гипертензия и хронические заболевания бронхолегочной системы, и эндокринные заболевания представляют собой наиболее частые коморбидные состояния в клинике внутренних болезней [159]. Столь выраженное влияние патогенетических механизмов развития данных заболеваний объясняется прежде всего активизацией симпатoadреналовой системы, которая является следствием участия интермиттирующей и/или

хронической гипоксии, развивающейся при ХОБЛ, и влияющая на течение артериальной гипертензии и развитие ФП [47]. Известная балльная шкала НАТСН, предложенная De Vos С., отражает риск хронизации ФП с учетом АГ (Н-1б), возраста (А-1б), ТИА или инсульта (Т-2б), ХОБЛ (С-1б) и ХСН (Н-2б) определяется риск прогрессирования согласно баллам. Соответственно, если 0 баллов риск хронизации ФП менее 5 %, а если 7 баллов, то более 50 %. Однако она апробировалась на больных с ХОБЛ и не может служить критерием для других экстракардиальных заболеваний. Более подробно о патогенезе гиперстимуляции симпатoadреналовой системы и хронической гипоксии, ее роли в развитие ФП говорилось в предшествующих главах.

Другим важным аспектом формирования кардиоваскулярных осложнений при сопутствующей коморбидной патологии является эндотелиальная дисфункция. К настоящему времени наиболее полно изучены особенности ее формирования и клиническое значение при артериальной гипертензии [76]. При артериальной гипертензии у человека было доказано наличие эндотелиальной дисфункции в коронарных, почечных и периферических сосудах [147]. Патогенетический каскад нарушений, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции, также связан с хронической гипоксией и оксидантным стрессом.

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация РААС. Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вытекает уже из того, что основной пул АПФ расположен на мембране эндотелиальных клеток 90 % всего объема РААС приходится на органы и ткани (10 % – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое то, поэтому гиперактивация РААС является непрямым атрибутом эндотелиальной дисфункции [166]. Таким образом объясняется взаимосвязь между двумя патогенетическими механизмами развития эндотелиальной дисфункции и коморбидным воздействием артериальной гипертензии и экстракардиальной патологии на развитие ФП. Также синергичное действие артериальной гипертензии и экстракардиальной патологии прослеживается относительно их влияния на ДДЛЖ. [8].

Развитие и прогрессирование легочной гипертензии влияет на функцию межжелудочковой перегородки, нарушает межжелудочковое взаимодействие и усугубляет ДДЛЖ [12; 17; 61; 98]. Действие же артериальной гипертензии осуществляется через повышение нагрузки на левый желудочек, его гипертрофию, повышение ригидности и нарушение его диастолического расслабления [117]. Дальнейшие процессы ремоделирования и фиброза миокарда, их связь с развитием ФП подробно описаны выше в соответствующих разделах.

Ремоделирование сердца, представляет собой совокупность механизмов, происходящих на молекулярных, метаболических и ультраструктурных уровнях организации кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, которые влекут за собой нарушение их электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда предсердий [216]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз, т. е. замещение электрофизиологически активных кардиомиоцитов соединительной тканью в ответ на их повреждение и дилатацию. Следствием фиброзирования предсердий и желудочков будет являться изменение их сократительной функции, а также диастолической релаксации, с формированием диастолической и систолической дисфункции левого желудочка, что так же является частью патогенеза ФП [112]. Основным триггером пароксизма ФП считается эктопический очаг у устьев легочных вен. Таким образом, наибольшую ассоциированность с ФП и прогностическую значимость будет иметь фиброз именно левого предсердия [216].

В заключении, говоря о вопросах, касающихся патогенетических аспектов прогрессирования ФП, которые определяют степень выраженности клинических проявлений ФП при сопутствующей коморбидной патологии. Нет сомнений в том, что при артериальной гипертензии в основе декомпенсации длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур. Но, дискуссионным остается вопрос о первичности ФП или о нарушении сократительной способности миокарда и гемодинамики при экстракардиальной патологии. В связи с этим необходим комплексный подход к пациенту с ФП в условиях полученной диагностической информации о

функциональных возможностях ССС при переходе ее на различные уровни функционирования, в условиях сопутствующей коморбидной патологии.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, фибрилляция предсердий представляет на сегодняшний день одну из основных причин инвалидизации и смертности населения, несмотря на развитие диагностических и лечебных возможностей. Проблема этого патологического состояния широко освещена как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Однако существует ряд вопросов, которые требуют дальнейшего изучения и осмысления. В частности, нет четких критериев или предикторов возникновения и прогрессирования ФП у больных артериальной гипертонией, вследствие чего остаются неясными критерии его диагностики. Необходимы исследования по дальнейшему пониманию взаимоотношений фиброза, дистрофии миокарда и их связи с экстракардиальными коморбидными заболеваниями. Изучение генотипа дает возможность оценить взаимосвязи факторов риска развития и прогрессирования ФП. Контроль артериальной жесткости может способствовать улучшению прогноза и уменьшению риска сердечно-сосудистых событий и их осложнений у больных с ФП, артериальной гипертонией и экстракардиальными заболеваниями. Отсутствие четких предикторов диагностики ФП, а также патогенетических аспектов прогрессирования ФП у больных с артериальной гипертонией и экстракардиальными заболеваниями и стало предметом настоящего исследования. Полученные результаты в дальнейшем могут помочь раннему выявлению пациентов группы риска, оценке прогноза и проведению профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рецидивов ФП и их осложнений.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам, дизайн исследования

Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Протокол одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. (протокол № 109 от 20.09.2018 года).

Диссертация представлена тремя этапами, включающими ретроспективный анализ, проспективное когортное исследование и проспективное когортное сравнительное исследование, охватывавшие 884 пациента, которое проводилось на базе «Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера».

Для решения поставленных задач исследование выполнено в три этапа.

I этап – ретроспективный анализ 338 историй болезни (архивный материал 2015–2016 гг.) больных госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» (ОРХИА ГБУЗ НСО НОККД), для изучения ФП при ГБ в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями. Было проведено распределение в 6 групп, следующим образом: 1 группа сравнения – ГБ / ФП ($n = 77$); 2 группа – ГБ / ФП / ХОБЛ ($n = 46$), 3 группа – ГБ / ФП / СД ($n = 42$); 4 группа – ГБ / ФП / ГТ ($n = 62$); 5 группа – ГБ / ФП / ТТЗ ($n = 47$); 6 группа – ГБ / ФП / АО ($n = 57$).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

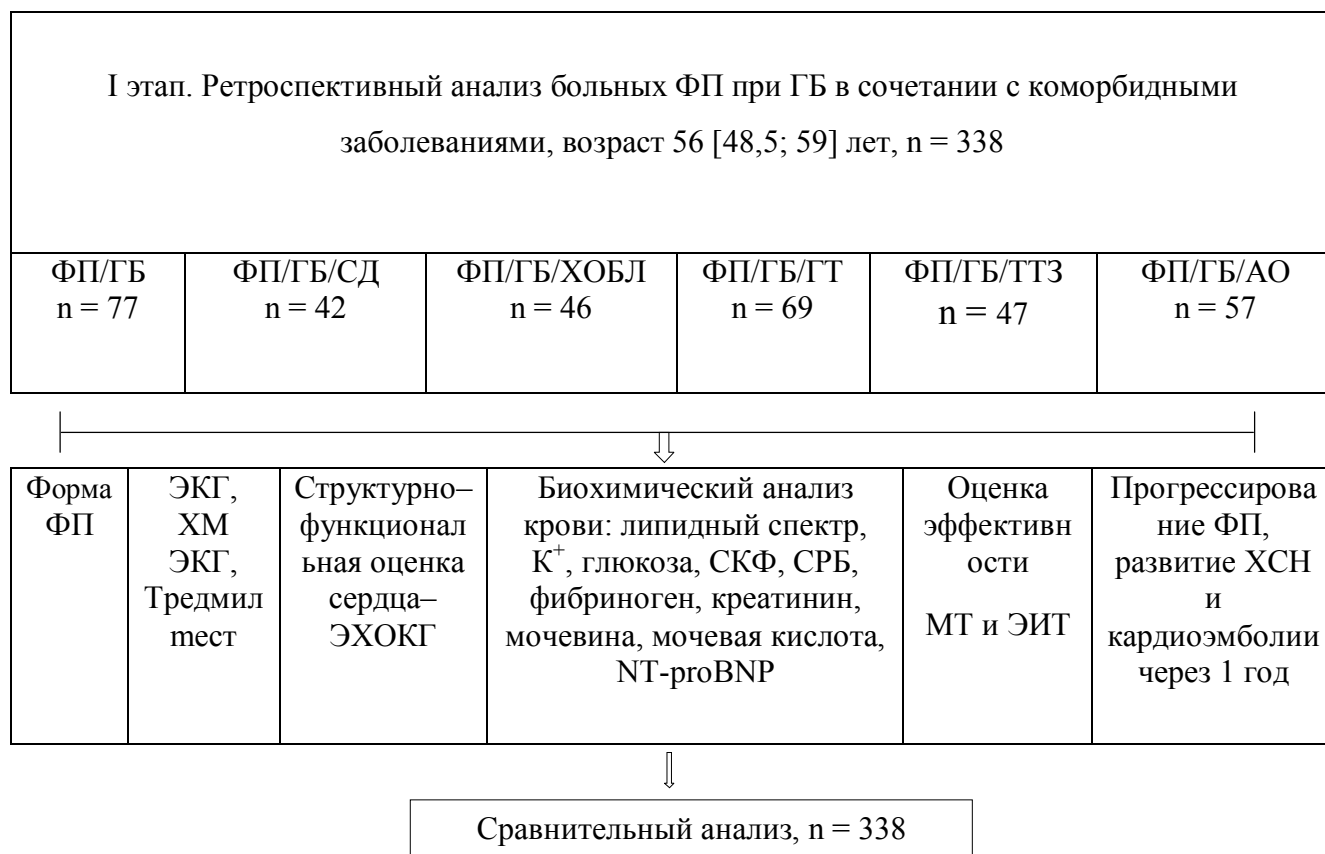


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования I этап

II этап – проспективное когортное исследование 308 больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями из отделения ОРХИА ГБУЗ НСО НОККД с распределением их также в 6 клинических групп: 1 группа ГБ и ФП без КП (n = 56) группа сравнения; 2 группа – ГБ / ФП/ ХОБЛ (n = 47); 3 группа – ГБ / ФП/ СД (n = 40); 4 группа – ГБ / ФП/ ГТ (n = 59); 5 группа – ГБ / ФП/ ТТЗ (n = 42); 6 группа – ГБ / ФП/ АО (n = 64).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2.

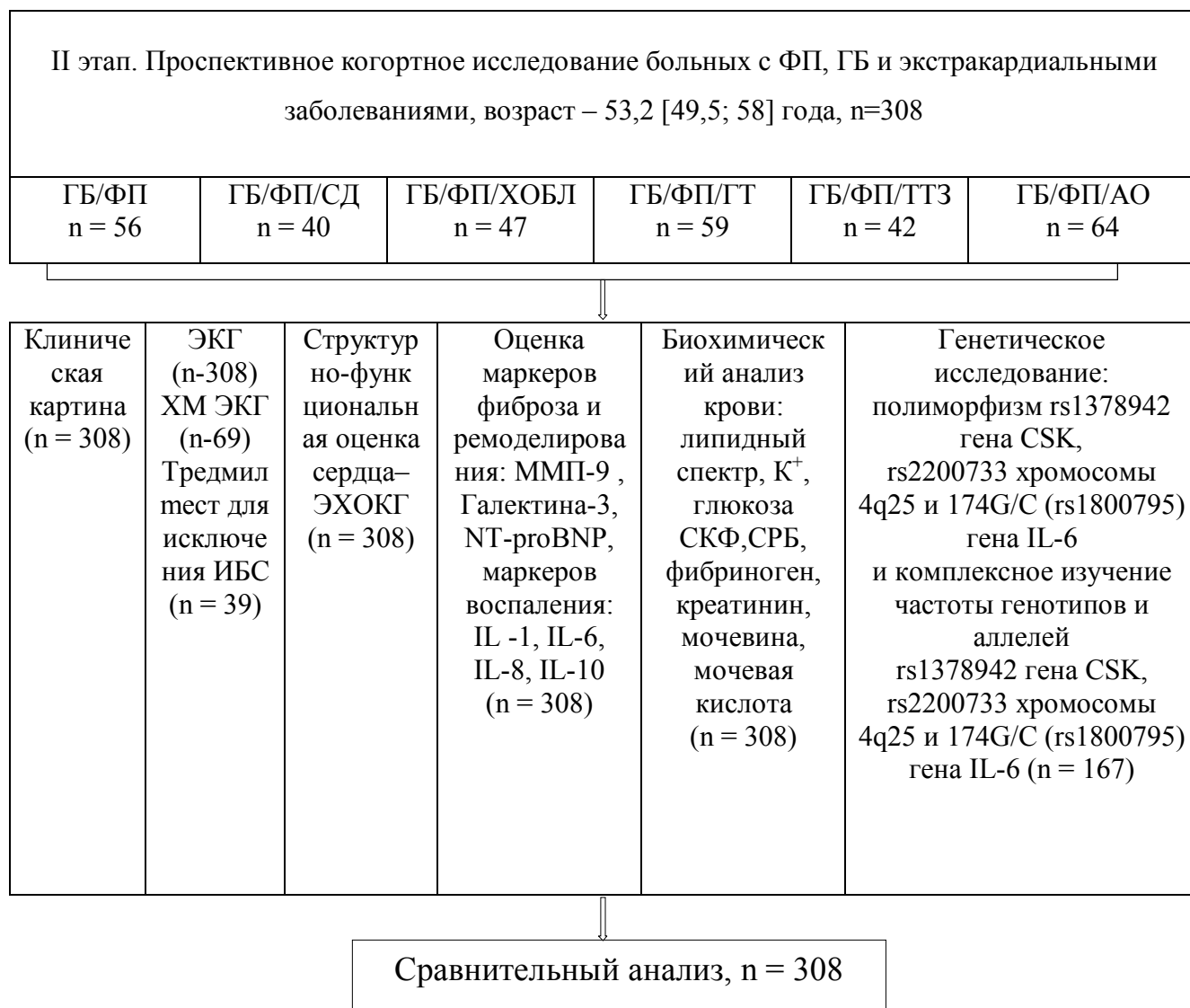


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования II этап

III этап – проспективное когортное парное сравнительное исследование 238 больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, кардиологического отделения ГБУЗ НСО НОККД с распределением их в 6 клинических групп: группа сравнения – 1 ГБ без наличия экстракардиальных заболеваний; 2 группа – ГБ / ХОБЛ (n = 44); 3 группа – ГБ / СД (n = 41); 4 группа – ГБ / ГП (n = 28); 5 группа – ГБ / ТТЗ (n = 23); 6 группа – ГБ / АО (n = 50). Далее проводился сравнительный парный анализ между данными больных, исследованными на втором и третьем этапе. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.3.

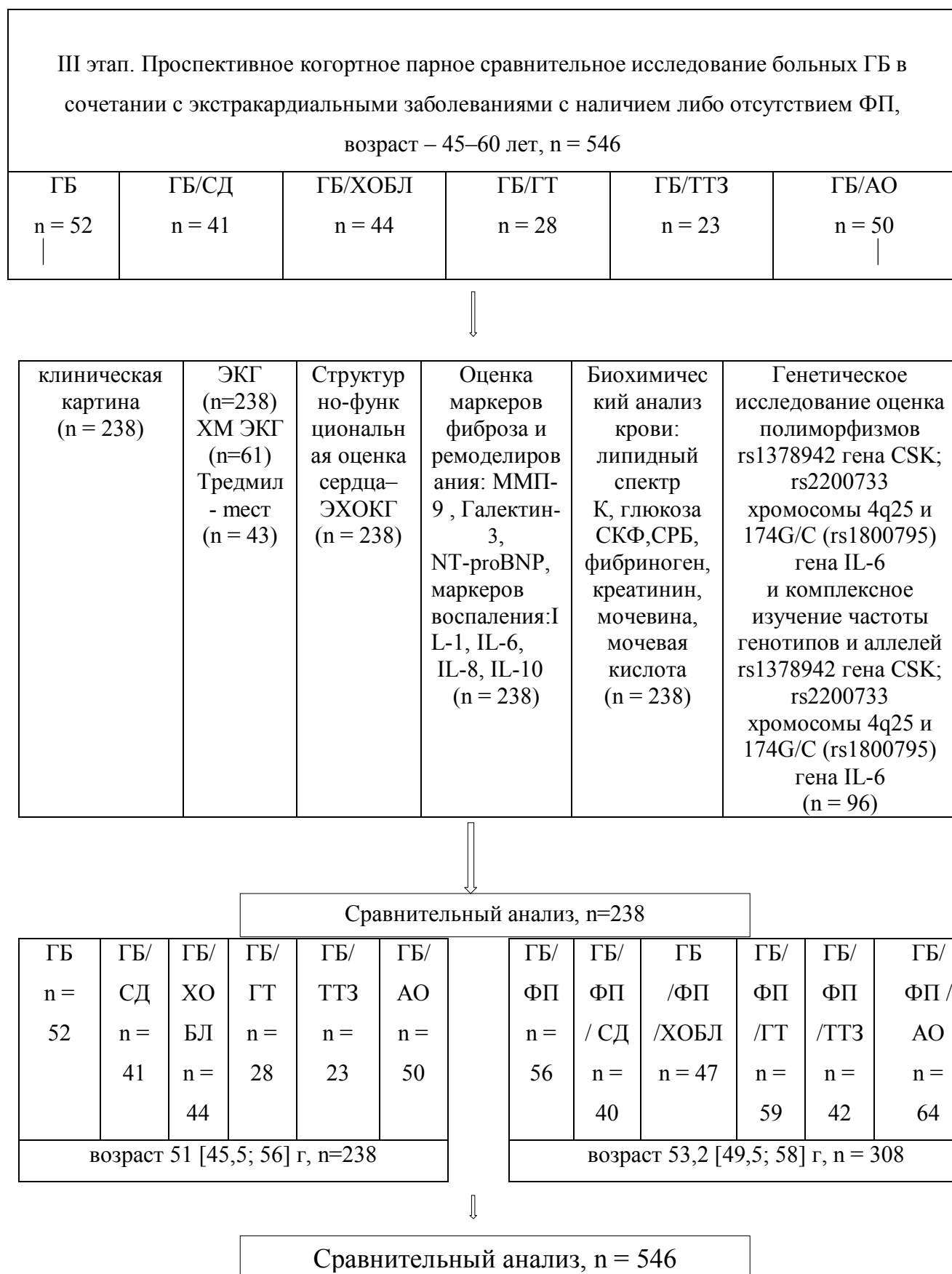


Рисунок 2.3 – Дизайн исследования III этап

Критерии включения:

- возраст 45–60 лет;
- гипертоническая болезнь III стадия и фибрилляция предсердий, подтвержденная по ЭКГ или ХМ ЭКГ;
- сахарный диабет 2-го типа, ставился на основании повышения уровня глюкозы плазмы $\geq 7,0$ ммоль/л при двух измерениях подряд и/или HbA1c $> 7 \%$;
- субклинический гипотиреоз, подтверждался увеличением ТТГ > 5 мЕ/л при отсутствии клинических проявлений заболевания и нормальных значениях АТ-ТПО или АТ-ТГ и Т3, Т4;
- диффузно-токсический зоб, подтверждался высоким уровнем свТ4 и свТ3 и низким содержанием ТТГ в крови;
- абдоминальное (висцеральное ожирение), подтверждалось ИМТ > 30 кг/м² и соотношением ОТ/ОБ $> 0,9$ (муж) $> 0,85$ (жен) (Европейское Endocrine Society (EES 2015) и ИВО (VAI) – показатель «функции висцеральной жировой ткани» и чувствительности к инсулину, его увеличение в значительной степени связано с повышением кардиоваскулярного риска;
- хроническая обструктивная болезнь легких, подтверждалась клиническими данными и значением пост-бронходилатационного ОФВ = 80 % от должного;
- подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ишемическая болезнь сердца (документально подтвержденная нагрузочной пробой и КАГ);
- клапанная фибрилляция предсердий;
- симптоматическая артериальная гипертония;
- ХБП 4-я и 5-я стадия;
- СДЛА > 35 мм рт ст;
- ХОБЛ III и IV стадия в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью;

- сахарный диабет 2-го типа в стадии декомпенсации;
- тиреотоксикоз 3-й степени;
- ожирение 3-й степени;
- онкологические заболевания;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- острые инфекционные заболевания;
- психические заболевания;
- прием алкоголя более 21 стандартных доз (дринков) в неделю у мужчин и более 14 стандартных доз (дринков) – у женщин.

При расчете объема выборки использовалась номограмма Альтмана. При стандартизованной разнице 0,5 и мощности 80 % объем выборки, что является сбалансированным сочетанием.

2.2 Методы исследования

Общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, определение массы тела, роста, объема талии, расчет ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение АД, частоты сердечных сокращений.

Расчет ИВО: Мужчины: ИВО (VAI) = $(\text{ОТ} / 39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$; Женщины: ИВО (VAI) = $(\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ}) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$. VAI = 1 для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ. Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает: 42–52 года – 1,92; 52–66 лет – 1,93;

Лабораторные методы: клинический анализ крови, ММП-9, галектин-3, натрийуретический пептид, мочевая кислота, глюкоза венозной крови, липидограмма, СРБ, интерлейкины, фибриноген, мочевины, креатинин, СКФ, калий, полиморфизм rs1378942 гена CSK; полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

Инструментальные методы: электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО–КГ), суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочная проба (тредмил-тест).

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Забор венозной крови осуществлялся натощак в утренние часы в стационарных условиях.

Исследование концентрации галектина-3

Исследование концентрации галектина-3 проводят в сыворотке венозной крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Австрия).

Принцип метода основан на связывании галектина-3, присутствующего в образцах крови с моноклональными антителами, адсорбированными в ячейках планшета, и состоит из нескольких этапов (таблица 2.1).

1. Галектин-3 человека, присутствующий в образцах, связывается с антителами, сорбированными в ячейках планшета.

2. Добавляемые следующим этапом биотинилированные моноклональные антитела к человеческому галектину-3 связываются с галектином-3, захваченным сорбированными в лунках первыми антителами.

3. После инкубации и промывки из ячеек удаляется несвязавшийся биотиновый конъюгат антител к галектину-3, и в ячейки добавляется конъюгат стрептавидин – пероксидаза, связывающийся с биотином, конъюгированным с антителами к галектину-3.

4. После инкубации и промывки из ячеек удаляется стрептавидиновый конъюгат, в ячейки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации галектин-3, присутствующего в образцах.

Таблица 2.1 – Схема расположения образцов, бланка и стандартов на планшете при оценке уровня галектин-3

Планшет	1	2	3	4
A	Ст –1 (25 нг/мл)	Ст –1 (25 нг/мл)	О 1	О 1
B	Ст –2 (12.50 нг/мл)	Ст –2 (12.50 нг/мл)	О 2	О 2
C	Ст –3 (6.25 нг/мл)	Ст –3 (6.25 нг/мл)	О 3	О 3
D	Ст –4 (3.13 нг/мл)	Ст –4 (3.13 нг/мл)	О 4	О 4
E	Ст –5 (1.56 нг/мл)	Ст –5 (1.56 нг/мл)	О 5	О 5
F	Ст –6 (0.78 нг/мл)	Ст –6 (0.78 нг/мл)	О 6	О 6
G	Ст –7 (0.39 нг/мл)	Ст –7 (0.39 нг/мл)	О 7	О 7
H	Бланк	Бланк	О 8	О 8
Примечание: Ст – Стандарт, О – образец.				

Реакция останавливается добавлением кислоты в лунки, и абсорбция измеряется при длине волны 450 нм. «Бланка», с использованием длины волны сравнения 610–650 нм.

Концентрация галектин-3 в образцах определяется по стандартной кривой, построенной по 8 приготовленным разведениям стандарта галектин-3. Пробоподготовка образцов материала для определения галектин-3 включает в себя: забор крови из локтевой вены в пробирки ЭДТА с дальнейшим центрифугированием при скорости 2700 об/мин в течение 10 мин. После чего производится отделение плазмы для заморозки и дальнейшего хранения при температуре –20 °С.

Была проведена валидация методики определения галектин-3 следующим параметрам: чувствительность, воспроизводимость, линейность, специфичность и стабильность образцов при замораживании/оттаивании и хранении.

По результатам определения оптической плотности стандартов строится калибровочная кривая, Концентрация галектин-3 определяется при помощи данной кривой (рисунок 2.4).

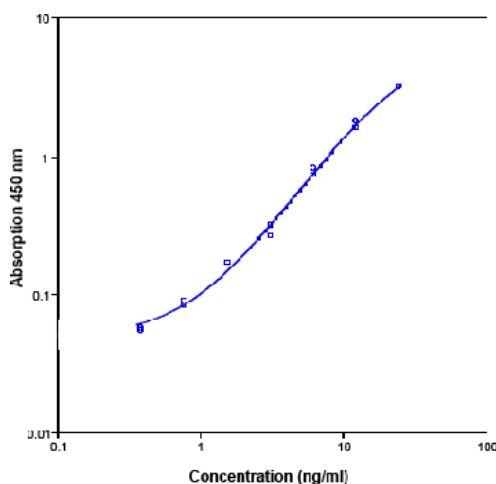


Рисунок 2.4 – Пример стандартной кривой для Галектина-3

Галектин-3 был разбавлен в серии двукратных последовательных шагов титрования разбавителем образцов. Здесь представлены средние значения из трех параллельных титрований.

Чувствительность метода

Диапазон измерения: 0,12–25,0 нг/мл. Чувствительность: 0,12 нг/мл.

Воспроизводимость метода

В каждой серии анализа было выполнено 6 определений каждого образца концентрации галектин-3 человека. В каждый планшет были включены по две стандартные кривые.

Определение матриксной металлопротеиназы-9

Для количественного определения уровня ММП-9 использовали тест-систему Human MMP-9 (total) Immunoassay (США). Данный тест основан на методе количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич». Использовали микропланшет, покрытый специфическими моноклональными антителами к ММП-9. В ходе реакции в лунки планшета добавляли стандарты и образцы, и ММП-9, присутствующая в пробах, связывалась с иммобилизованными антителами. После промывки все несвязавшиеся компоненты удаляли, и в ячейки добавляли конъюгат поликлональных антител к ММП-9 с ферментом. После второй промывки и

удаления несвязавшегося конъюгата антитела добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментом с образованием цветного комплекса. Интенсивность развития окраски была прямо пропорциональна концентрации общей ММП-9 (про- и активной ММП-9), связавшейся на первом этапе. Цветная реакция останавливалась стоп-реагентом и интенсивность окраски измеряли на планшетном фотометре. Для оценки уровня деструктивной ММП-9 использовали ожидаемые значения сывороточной ММП-9, представленные в инструкции к набору – 436 (169; 705) нг/мл.

Исследование концентрации натрийуретического пептида

Концентрация N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови определяли на базе биохимической лаборатории ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирска с использованием набора реагентов «NT-proBNP-ИФА-Бест». Принцип анализа: твердофазный одностадийный «sandwich» – вариант иммуноферментного анализа.

ProBNP стабилен в цельной крови, плазме и сыворотке в течение нескольких часов при температуре 4 °С, собранные образцы центрифугировали, полученная плазма замораживалась, образцы хранились при температуре –20 °С.

Принцип метода основан на конкурентной реакции между немеченным пептидом стандартов и образцов и меченой пероксидазой хрена алином (конъюгат). Концентрация конъюгата одинакова во всех ячейках. С увеличением концентрации пептида в стандарте связывание конъюгирующего конъюгата пропорционально уменьшается. После удаления несвязывающего конъюгата отмывкой в ячейки вносится ТМБ. По результатам определения оптической плотности стандартов строится калибровочная кривая, концентрация BNP-фрагмент proBNP определяется с помощью данной кривой.

У каждой лаборатории имеется собственный референс-диапазон BNP для определяемой популяции. При анализе результатов NT-proBNP использовали показатели, установленные производителем тест-системы у 200 условно здоровых лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы: среднее значение, составило 56 пг/мл; медиана 7 пг/мл, доля обследованных с уровнем NT-proBNP ниже 200

пг/мл – 93 %. Нормальным значением NT-proBNP считали менее 200 пг/мл. Полученные результаты хорошо согласовываются с данными, опубликованными ранее, и подтверждали, что у большинства здоровых людей базовый уровень NT-proBNP ниже 0,2 нг/мл. В результате применения Рос-анализа было определено, что при значении «отрезной точки» для NT-proBNP 0,2 нг/мл диагностическая чувствительность используемого набора реагентов и его специфичность составили 97 и 92,5 % соответственно.

Оценка состояния липидного обмена

Исследование липидного обмена включало в себя определение ОХС, ХС ЛПВП и ТГ. ХС ЛПНП (ммоль/л) рассчитывался по формуле Фривальда (формула 2.1).

$$\text{ХС ЛПНП} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) - (\text{ТГ} / 2,2), \quad (2.1)$$

где ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;

ОХС – общий холестерин;

ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;

ТГ – триглицериды.

Для определения общего холестерина, триглицеридов использовались наборы «Новохол» и «Триглицериды-Ново» соответственно («Вектор-Бест», Россия). Для определения холестерина ЛПВП использовались наборы «ЛВП-Холестерин-Ново».

Исследование фибриногена

Для определения содержания фибриногена в плазме крови применяли метод Рутберга. Образовавшийся в результате свертывания плазмы крови фибрин быстро высушивают и взвешивают, количество образовавшегося фибрина эквивалентно содержанию фибриногена в плазме.

Исследование С-реактивного белка

Для определения СРБ использовался набор для определения С-реактивного белка в реакции агглютинации латекса («Эколаб», Россия).

Исследование глюкозы

Проводилось измерение уровня глюкозы натощак в капиллярной крови на автоматическом анализаторе глюкозы EKSAN-GM («Analita», Литовская республика). Всем обследованным с гипергликемией ($> 5,6$ ммоль/л) проводился пероральный тест толерантности к глюкозе для исключения начальной формы сахарного диабета и скрытого нарушения углеводного обмена. Глюкозотолерантный тест проводился по стандартной методике ВОЗ: у обследуемого брали кровь натощак, затем давали выпить 75 г раствора глюкозы, растворенной в воде. Через 2 часа после приема глюкозы кровь брали повторно. Критерии диагноза «гипергликемии натощак», НТГ и СД представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Диагностические критерии СД и других видов гипергликемии (ВОЗ, 1999)

Результаты оценки	Глюкоза капиллярной крови натощак, (ммоль/л)	Через 2 часа после нагрузки, ммоль/л
Норма	$< 5,5$	$< 7,8$
Нарушение толерантности к глюкозе	$< 6,1$	7,8–11,1
Нарушение гликемии натощак	$\geq 5,6$	6,7–7,8
Сахарный диабет	$\geq 6,1$	$\geq 11,1$

Исследование скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Ccroft – Gault (формула 2.2).

$$\text{СКФ, мл/мин} = \frac{88 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{\text{креатинин сыворотки, ммоль/л}}, \quad (2.2)$$

где СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Исследование мочевой кислоты

Определение мочевой кислоты проводилось с использованием набора – «Мочевая кислота-Ново» жидкая форма («Вектор-Бест», Россия).

Исследование калия

Набор реагентов для определения концентрации калия в сыворотке крови турбидиметрическим методом «Калий-Ново» («Вектор-Бест», Россия). Состав набора: реагент – 50 мл (раствор тетрафенилбората натрия (ТФБ) и гидроокиси натрия, готовый к использованию), калибратор – 1 мл (калибровочный раствор калия хлористого, 5,0 ммоль/л).

Исследование мочевины

Концентрацию мочевины в сыворотке крови спектрофотометрическим (УФ), ферментативным уреазным методом.

Исследование креатинина

Концентрацию мочевины в сыворотке крови проводили колориметрическим химическим методом с пикриновой кислотой, метод Поппера. Референтные значения биохимических показателей представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Нормальные значения биохимических показателей

Показатель	Норма
Общий холестерин, ммоль/л	3,1–5,2
Триглицериды, ммоль/л	0,15–1,71
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9–1,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	до 3,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	200–400
СРБ, мг/л	0–5
Фибриноген, г/л	до 4,0
Тощаковая гликемия, ммоль/л	3,3–5,5
СКФ, мл/мин	> 90
Калий, ммоль/л	3,6–5,5
Креатинин мкмоль/л	40–100
Мочевина ммоль/л	2,61–8,35

Определение содержания цитокинов

Концентрацию IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 определяли в сыворотке крови методом ИФА с помощью тест-систем Вектор Бест, российского производства.

Для оценки уровня других воспалительных биомаркеров ориентиром были данные клинической проверки уровней, соответствующих IL крови, взятых у здоровых лиц юго-восточного региона Западной Сибири в возрасте от 45 до 60 лет и представленные в инструкциях к наборам для ИФА. Средний уровень IL-1 составил 1,6 (0–11) пг/мл, IL-6 – 2 (0–10) пг/мл, IL-8 – 2 (0–10) пг/мл, IL-10 – 5 (0–31) пг/мл. Значения выше средней величины считали повышенными.

Молекулярно-генетические методы

Исследование выполнено в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний «Научно–исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), заведующий лабораторией Максимов Владимир Николаевич.

Выделение ДНК из венозной крови

Забор 5 мл крови из вены пациента для выделения ДНК производили в пробирку с ЭДТА. На пробирку наносили идентификационный номер пациента и помещали ее в морозильную камеру. Выделение ДНК проводилась методом фенол – хлороформной экстракции. К образцу крови добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМ трис – HCl, pH = 7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и перемешивали на шейкере. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали трехкратно буфером А и ресуспендировали в 1 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис–HCl, pH = 8,5). После добавления SDS до 0,5 % и протеиназы К до 200 мкг/мл сь инкубировали в течение ночи при 37 °С. Депротеинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, сь фенол – хлороформ (1:1) и хлороформом. ДНК осаждали добавлением раствора NaCl до 1 М и 1 V изопропилового спирта. После этого раствор охлаждали 1 час при –20 °С. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге “Eppendorf” при 12 000 g в течение 15 минут, промывали трехкратно 75 % этанолом с последующим центрифугированием 5 мин 12000 g и после

высушивания при 56 °С, растворяли в деионизованной воде до концентрации ДНК 0.5 мкг/мкл.

Генотипирование полиморфизма rs2200733

Генотипирование полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 выполняли по следующей методике:

- прямой праймер 5 – ТААТТ – СТGCC – TTGGT – GGTAC – TTGG – 3;
- обратный праймер, 5– GCATT–ТАТTC–ACAGG–СТTCC–СТСТА –3.

Условия ПЦР: 30 cycles of 95 °С 30 sec, 57 °С 30 sec, 72 °С 30 sec. К ПЦР продуктам добавляли эндонуклеазу рестрикции Ksp22I (Сибэнзим, Россия) и оставляли на ночь в термостате при 37 градусах. Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0.1 % бромистым этидием. Генотип ТТ – продукт 149 п.н., генотип СТ – 149, 124 и 25 п.н., генотип СС – 124 и 25 п.н.

Генотипирование полиморфизма rs1378942 гена CSK

Генотипирование полиморфизма rs1378942 гена CSK выполняли по следующей методике:

- прямой праймер 5 – TGAAT – СТGAG – СТCAT – ТАТАG – GGAGG – 3;
- обратный праймер 5– CCTGC–TGAAG–AAATA–GTGGG–TGATT –3.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 95 °С / 30 сек, 55 °С / 30 сек, 72 °С / 30 сек – 35 циклов. Рестрикцию ПЦР–продукта длиной 124 п.н. осуществляли 10 ед. рестриктазы HaeIII инкубацией при 37 °С в течение 16 часов. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции проводили методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием Et–Br. Генотип АА – продукт 124 п.н., генотип АС – 124, 99 и 25 п.н., генотип СС – 99 и 25 п.н.

Генотипирование полиморфизма –174G/C (rs1800795) гена IL-6

Генотипирование полиморфизма –174G/C (rs1800795) гена IL-6 выполняли по следующей методике:

- 5–AGCCT–GTТАА–TCTGG–TCACT–GAAAA–3 – прямой праймер;
- 5–TGTGC–AATGT–GACGT–CCTTT–AGAAT–3 – обратный праймер.

Условия ПЦР: 95 °C 1 minute; 30 cycles of 95 °C 30 sec, 57 °C 30 sec, 72 °C 30 sec. К ПЦР продуктам добавлялась эндонуклеаза рестрикции HinfI (Сибэнзим, Россия). Результат оценивался после электрофореза в 4 % полиакриламидном геле и окраски 0,1 % бромистым этидием. Генотип CC – продукты 130 и 137 п.н., генотип CG – 137, 130 и 110 п.н., генотип GG – 137 и 110 п.н.

2.2.2 Инструментальные методы исследования

Измерение артериального давления (АД)

Измерение АД проводилось по стандартной методике Н.С. Короткова на плечевой артерии. Оценивались средние показатели АД после трех измерений с интервалом 2–3 мин.

Электрокардиографическое исследование

ЭКГ выполнялось на аппарате фирмы «Schiller» (Швейцария) в 12 общепринятых отведениях. По локализации выделялись изменения в передней стенке, в нижней стенке и циркулярные, по показаниям осуществлялась запись грудных отведений по Небу и Слапаку.

Эхокардиографическое исследование

УЗИ сердца проводилось при использовании основных режимов эхокардиографии (в М, В доплеровском режиме), на аппарате фирмы «Acuson Aspen» (США). Визуализация осуществлялась из стандартных эхокардиографических позиций. Оценка морфометрических параметров (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем), кинез, сократительной способности миокарда, наличие жидкости в полости перикарда. Для оценки региональной сократимости зон ЛЖ использовали метод его деления на 16 сегментов. Для оценки глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ определялась фракция выброса по Simpson.

Масса миокарда левого желудочка рассчитывалась по формуле R. Devereux и Reichek (1983) (формула 2.3):

$$\text{ММЛЖ} = 1.04 \cdot (\text{КДР} + \text{ТЗС}) + (\text{ТМЖП})^3 - (\text{КДР})^3 - 13.6, \quad (2.3)$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка;

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка;

ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка.

Индекс массы миокарда левого желудочка рассчитывался по формуле 2.4:

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / S, \quad (2.4)$$

где ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка;

S – площадь поверхности тела в г/м², вычисленная по номограмме.

В норме у мужчин ИММЛЖ составляет ≤ 125 г/м². В качестве верхней границы нормы использовалось значение, рекомендованное Европейским обществом кардиологов (2012).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Запись ЭКГ в течение 24 часов проводилась на аппарате фирмы Siemens. ЭКГ записывалась по двум каналам с последующей обработкой записи. Были подвергнуты анализу следующие показатели ЭКГ:

- средняя, максимальная и минимальная ЧСС за сутки;
- преходящие нарушения ритма: общее количество желудочковых экстрасистол; количество пароксизмов желудочковой тахикардии и их продолжительность; общее количество наджелудочковых экстрасистол; количество пароксизмов суправентрикулярной тахикардии и их продолжительность;
- присутствие эпизодов ишемической депрессии или элевации сегмента ST и их продолжительность.

Нагрузочное тестирование

Нагрузочное тестирование проводилось на тредмиле (тредмил–тест) в положении больного стоя, с использованием протокола Брюса (Mod. R. Bruce)

следующего оборудования: 12-канальный электрокардиограф фирмы «Schiller», тредмил «Megacart» фирмы «Siemens» с компьютерной приставкой для проведения и обработки полученных данных. Нагрузочные пробы проведены с предварительной отменой антиангинальных препаратов (за 2 суток β -адреноблокаторы и антагонисты кальция). Пробу прекращали при достижении максимальной или субмаксимальной возрастной ЧСС (75 % от максимальной для возраста), либо при появлении критериев, рекомендованных Американской Ассоциацией Сердца (АСА/АНА), к которым относятся:

А. Абсолютные критерии: снижение САД на 20 мм. рт. ст. от начального, несмотря на увеличение объема работы при наличии других признаков ишемии; приступ стенокардии, типичный для данного больного; появление угрожающих нарушений ритма; отказ больного от дальнейшего исследования; появление симптомов расстройства нервной системы (головокружение, пресинкопальное состояние, нарушение координации движений); технические трудности при мониторинговании ЭКГ или АД; элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях без патологического зубца Q (исключая отведения V1 и aVR).

Б. Относительные критерии: снижение САД > 10 мм рт. ст. от начального; выраженная депрессия сегмента ST (> 2 мм горизонтальная или косонисходящая); полиморфная и спаренная желудочковая экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия, возникновение АВ-блокады сердца или блокады ножек пучка Гиса; подъем САД ≥ 220 мм рт. ст. или либо ДАД ≥ 110 мм рт. ст.

2.3 Метод оценки приверженности к терапии – Тест Мориски – Грина

Приверженность к терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Мориски – Грина который валидизирован и рекомендован к широкому применению [235]. Один из самых простых тестов оценки приверженности к терапии. Он состоит из 4 вопросов:

1. Забывали ли Вы когда – либо принять препараты? (забывал – 0, не забывал – 1).

2. Относите ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (да - 0, нет – 1).

3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1).

4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1).

Пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один ответ из 2 вариантов ответов. Каждый ответ оценивается в 1 балл. При обработке подсчитывается суммарный балл. Приверженным к терапии считается пациент, ответивший «нет» на все 4 вопроса. Данный метод позволяет оценить исходную приверженность пациентов, а также динамику этого показателя в ходе исследования.

2.4 Объем статистического анализа полученных данных

Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа.

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка, Андерсона - Дарлинга, Крамера – фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро - Франца. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах для сравнения, использовались непараметрические критерии.

Дескриптивные характеристики представлены в виде медиана (первый квартиль; третий квартиль) для непрерывных числовых данных, процент (нижняя граница 95 % ДИ; верхняя граница 95 % ДИ) для бинарных данных с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Вильсона.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U–критерий Манна – Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95 % доверительного интервала для смещения. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскелла Уоллиса. Попарное сравнения всех исследуемых групп с контрольной ГБ+ФП+ и ГБ без ФП проводилось по схеме Даннета, попарное сравнение всех групп со всеми проводилось по схеме Тьюки, для устранения эффекта множественных попарных сравнений применялась поправка Бенжамини – Хохберга.

Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага.

Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %.

План статистического исследования (таблица 2.4)

Таблица 2.4 – Статистический дизайн исследования

Этап	Цель	Методы	Источник данных
1	проверка входных данных на корректность	“исследование типов входных данных”, “поиск выбросов”	показатели
2	проверка числовых данных на нормальность распределения у групп 1–6: ГБ + ФП (гр сравнения)	тесты на нормальность Шапиро – Уилка, Андерсона – Дарлинга, Крамера – фон Мизеса, Лиллиефорса, Шапиро – Франция, графические методы	все столбцы с количественными данными тип группы в 1 столбце файла : гр сравнения

Этап	Цель	Методы	Источник данных
	ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО для правильного выбора типов дальнейших статистических методов: параметрических или непараметрических		обозначение: 1 ГБ + ФП + ХОБЛ обозначение: 2 ГБ + ФП + ГТ обозначение: 3 ГБ + ФП + ТТЗ обозначение: 4 ГБ + ФП + СД обозначение: 5 ГБ + ФП + АО обозначение: 6
3	расчет и сравнение статистических показателей между группами 6 исследуемыми группами: ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО и группой сравнения Сравнение одной группы со многими	расчет медиан, ИКИ, среднего, 95 % ДИ, среднего, и СО для числовых данных, непарный U-критерий Манна – Уитни для числовых данных между группами (непараметрический метод) расчет количества и % в каждой категории от общего числа пациентов для категориальных данных, сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера расчет количества и %, построение 95 % ДИ для % по формуле Вилсона для	тип группы в 1 столбце файла гр сравнения обозначение: 1 ГБ + ФП + СД обозначение: 2 ГБ + ФП + ХОБЛ обозначение: 3 ГБ + ФП + ГТ обозначение: 4 ГБ + ФП + ТТЗ обозначение: 5 ГБ + ФП + АО обозначение: 6 сравниваемые столбцы: все, кроме 1

Этап	Цель	Методы	Источник данных
		свершившихся событий у бинарных показателей, сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера	
а	расчет и сравнение статистических показателей всеми между 6 группами ГБ + ФП (гр сравнения) ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО сравнение всех групп со всеми	расчет медиан, ИКИ, среднего, 95 % ДИ, среднего, и СО для числовых данных, непарный U-критерий Манна – Уитни для числовых данных между группами (непараметрический метод) расчет количества и % в каждой категории от общего числа пациентов для категориальных данных, сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера между группами расчет количества и %, построение 95 % ДИ для % по формуле Вилсона для свершившихся событий у бинарных показателей, сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера	тип группы в 1 столбце: 2–6 сравниваемые столбцы: все, кроме 1
б	выявление предикторов ФП и осложнений в отдельных группах: ЭИТ;	общие модели линейных многофакторной и однофакторных логистических регрессий	39 столбец есть\нет ФП осложнения: 24, 26, 28 Предикторы: все столбцы

Этап	Цель	Методы	Источник данных
	МТ и в общей группе, составленной из вышеперечисленных групп		23 столбец – тип группы лечения
с	Исследование свободы от повторной ФП и осложнений в группах: ЭИТ; МТ	кривые Каплан – Мейера, логранк тест	39 столбец есть\нет ФП осложнения: 24,26,28 23 столбец – тип группы лечения
d	проверка числовых данных на нормальность распределения у групп 1– 6: ГБ (гр сравнения) ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО для правильного выбора типов дальнейших статистических методов: параметрических или непараметрических	тесты на нормальность Шапиро - Уилка, Андерсона - Дарлинга, Крамера - фон Мизеса, Лиллиефорса, Шапиро - Франция, графические методы	проверка числовых данных на нормальность распределения у групп 1– 6: гр сравнения ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО для правильного выбора типов дальнейших статистических методов: параметрических или непараметрических
е	расчет и парное сравнение статистических показателей всеми	расчет медиан, ИКИ, среднего, 95 % ДИ, среднего, и СО для числовых данных,	расчет и парное сравнение статистических показателей всеми между 12 группами

Этап	Цель	Методы	Источник данных
	между 12 группами 6 – ГБ + ФП (гр сравнения) ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО 6 – ГБ(гр сравнения) ГБ + СД ГБ + ХОБЛ ГБ + ГТ ГБ + ТТЗ ГБ + АО	непарный U-критерий Манна - Уитни для числовых данных между группами (непараметрический метод) расчет количества и % в каждой категории от общего числа пациентов для категориальных данных, сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера между группами расчет количества и %, построение 95 % ДИ для % по формуле Вилсона для свершившихся событий у бинарных показателей, сравнение групп точным двусторонним критерием Фишера	6 – ГБ + ФП (гр сравнения) ГБ + ФП + СД ГБ + ФП + ХОБЛ ГБ + ФП + ГТ ГБ + ФП + ТТЗ ГБ + ФП + АО 6 – ГБ (гр сравнения) ГБ + СД ГБ + ХОБЛ ГБ + ГТ ГБ + ТТЗ ГБ + АО

Статистические обозначения_(таблица 2.5)

Таблица 2.5 – Статистические обозначения

Обозначение	Расшифровка	Значение
МЕД	МЕДиана	Среднее значение ненормально распределенных показателей
ИКИ	ИнтерКвантильный Интервал	Интервал, в котором расположено 50 % значений показателей. Характеризует разброс значений.

Обозначение	Расшифровка	Значение
95 % ДИ	95 % Доверительный Интервал	Интервал, в котором с 95 % вероятности находится оцениваемое значение. Характеризует возможную ошибку, с которой найдено оцениваемое значение
СРЕД	СРЕДнее значение	Среднее значение нормально распределенных показателей.
СО	Стандартное Отклонение	Характеристика разброса значений у нормально распределенных величин.
ОР	Отношение Рисков	Если $ОР > 1$, то риск выше у числителя, иначе – у знаменателя
ОШ	Отношение Шансов	Если $ОШ > 1$, то шансы выше у числителя, иначе – у знаменателя

Обоснованность выводов и рекомендаций

Обоснованное число клинических наблюдений, использование признанных методик разработки дизайнов проведения клинических экспериментов, применение научного анализа и синтеза с помощью новейших методов статистической обработки и лидирующего программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в исследовании.

Программный инструментарий

Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844–448–121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 I этап. Клиническая характеристика показателей гемодинамики и морфофункциональных данных у больных фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (ретроспективный анализ)

3.1.1 Оценка клинико-функциональных проявлений у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни

Проведен анализ 338 историй болезни больных ФП на фоне гипертонической болезнью и экстракардиальных коморбидных заболеваний. Средний возраст представленной когорты не различался по группам и составил 56 [48,5; 59] года. Пациенты с ГТ характеризовались наиболее молодым возрастом 50 [49,5;58] лет; большим процентом женщин (54,2 %). В группе с ТТЗ также имело то преобладание женщин (60,9 %). Остальные группы по возрасту и полу были сопоставимы. Длительность артериальной гипертонии составила от 5 до 13 лет. Длительность ФП – от 1,5 до 5 лет (таблица 3.1).

У многих пациентов наблюдается прогрессирующее течение ФП: от коротких и редких пароксизмов к более длительным и частым эпизодам. Со временем в большинстве случаев аритмия приобретает устойчивый характер с развитием стойких продолжительных приступов и переходит в хроническую форму. Только у небольшой части пациентов ФП сохраняется на уровне пароксизмальной в течение нескольких десятилетий (2–3 % пациентов с ФП) [161].

В тоже время периодичность приступов ФП имеет определенную закономерность и не является случайным [167]. Возможно, регрессирование персистирующей формы ФП до пароксизмальной, также в дополнение к развернутым клиническим симптомам нередко у одного и того же пациента регистрируются асимптомные рецидивы ФП [119].

Таблица 3.1 – Клиническая характеристика больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

Группа	Возраст (лет)	Мужчины %	Женщины %	Длительность ГБ (лет)	Длительность ФП (лет)
ФП/ГБ	$56,0 \pm 1,2$	59,2 %	49,8 %	$10,6 \pm 1,0$	$1,5 \pm 0,3$
ФП/ГБ /СД	$55,5 \pm 2,0$	48 %*	52 %	$10,8 \pm 1,6$	$2,9 \pm 0,3$
ФП/ГБ /ГТ	$50,6 \pm 1,5^*$	45,8 %	54,3 %*	$9,7 \pm 1,1$	$4,3 \pm 0,4^*$
ФП/ГБ /ТТЗ	$52,5 \pm 2,8^*$	39 %	60,9 %*	$5,1 \pm 2,2^*$	$2,2 \pm 0,9$
ФП/ГБ /АО	$52,5 \pm 1,2$	56,5 %	43,5 %	$12,9 \pm 1,6^*$	$5,0 \pm 0,7$
ФП/ГБ /ХОБЛ	$52,5 \pm 1,7$	72,0 %*	28,0 %	$11,0 \pm 1,5$	$2,4 \pm 0,7$
Примечание: * статистически значимые предикторы. $M \pm SD$, где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение ФП – фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГТ– гипотиреоз; ТТЗ – тиреотоксикоз; АО – абдоминальное ожирение.					

В зависимости от клинической картины, длительности и вероятности спонтанного купирования эпизодов аритмии, традиционно выделено пять типов ФП: впервые выявленная, характеризующаяся первым в жизни возникновением фибрилляции предсердий; пароксизмальная, длительность которой ограничивается 7 сутками; персистирующая, самопроизвольно не заканчивающаяся в течение 7 суток и требующая проведения медикаментозной или электроимпульсной кардиоверсии; длительно персистирующая, которая диагностируется при длительности заболевания больше одного года и при выбранном методе коррекции ритма; и постоянная форма, характеризующаяся безуспешной кардиоверсией. При одновременном сочетании пароксизмальной и персистирующей ФП следует учитывать, что для классификации используется наиболее часто регистрируемый тип аритмии. Их не всегда удастся полностью разграничить, так как диагностированные клинические варианты могут не коррелировать с частотой и длительностью эпизодов ФП, выявляемых при помощи длительного мониторинга ЭКГ [161]. Кроме того, недостаточно доказательных данных, оценивающих эффективность терапии у пациентов с длительным анамнезом персистирующей или пароксизмальной ФП. Несмотря на перечисленные противоречия, довольно много исследований основано на сравнении различных подходов к лечению пароксизмальной и персистирующей форм ФП, и, кроме того, подобная стратегия лежит в основе некоторых рекомендаций и регламентирующих документов. Имеются некоторые данные, свидетельствующие, что частота и длительность приступов ФП могут влиять на риск развития инсульта [164; 167], а также способствовать изменению ответа на проводимую терапию по контролю ритма [181], но убедительных доказательств недостаточно. Среди представленной когорты больных чаще всего была отмечена персистирующая и длительно персистирующая форма ФП на фоне СД (55,6 % и 28,4 %) и ХОБЛ (65,2 % и 26,8 %). Пароксизмальная форма ФП с наибольшей частотой (54,2 %) встречалась у больных с ФП при ГБ, без сопутствующих заболеваний. В группе больных с АО отмечена наибольшая длительность персистирующей формы ФП ($5,0 \pm 0,7$) лет. Постоянная форма ФП отмечалась в

реже и преобладала в группе больных с АО (14,8 %) и СД (11,1 %). А впервые возникшая ФП чаще отмечена при заболеваниях щитовидной железы (ГТ — 23,6 % и ТТЗ — 16,5 %) (таблица 3.2).

Таким образом, больные с ФП при ГБ в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями с разной частотой подвержены прогрессированию ФП.

Таблица 3.2 – Распределение в зависимости от формы фибрилляции предсердий в различных клинических группах

Группа	Впервые возникшая ФП	Пароксизмальная ФП	Персистирующая ФП	Длительно персистирующая форма	Постоянная ФП
ФП/ГБ	10,6 %	54,2 %	20,4 %	14,2 %	0,6 %
ФП/ГБ /СД	1,4 %	3,5 %	55,6 %	28,4 %	11,1 %
ФП/ГБ /ХОБЛ	1,8 %	4,0 %	65,2 %	26,8 %	2,2 %
ФП/ГБ /ГТ	15,2 %	27,1 %	26,2 %	25,3 %	6,2 %
ФП/ГБ/ТТЗ	16,5 %	29,9 %	36,2 %	16 %	1,4 %
ФП/ГБ /АО	4,2 %	20,1 %	29,6 %	31,3 %	14,8 %
Примечание: ФП – фибрилляция предсердий; ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГТ – гипотиреоз; ТТЗ – тиреотоксикоз; АО – абдоминальное ожирение.					

3.1.2 Клиническая характеристика биохимических и гемодинамических показателей у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

В связи тем, что отмечается неуклонный рост в сторону развития хронической формы ФП, ведется поиск механизмов, лежащих в основе прогрессирования ФП, и изучается возможность выявления факторов, ассоциированных с данным нарушением ритма. Ведутся исследования состояния липидного обмена, тромбоцитарной активности, коагуляции и системы фибринолиза, электролитных нарушений при ФП. Представленные факторы, по мнению ряда исследователей, играли до настоящего времени важную роль в повышении тромбогенного потенциала крови и отодвигали в тень состояние сосудистого русла [55; 60; 110; 192]. В настоящее время, все больший интерес при изучении ССЗ отводится именно изменениям сосудистого русла (сосудистой жесткости, эндотелиальной дисфункции и изменениям микроциркуляторного русла). Опубликованы данные исследований, посвященные изучению состояния сосудистого русла при ФП, подтверждающие вклад ФП как самостоятельной нозологии в развитие изменений жесткости и микроциркуляции, уровень мочевого кислоты и повышение ОХС и ЛПНП, что может оказывать существенное влияние на развитие осложнений как ишемического, так и тромбоэмболического генеза [32; 105; 131].

Анализ биохимической картины крови обнаружил в группе больных с СД наиболее низкий уровень ХС ЛПВП – 1,4 (0,9; 1,9) ммоль/л, в группе с ХОБЛ – наиболее низкие показатели ТГ 1,4 (0,1; 2,7) ммоль/л, в группе с ТТЗ – наименьший уровень K^+ 4,0 (2,8; 4,8) ммоль/л, наименьший уровень ОХС 4,2 (2,6; 5,8) ммоль/л и наименьший показатель расчетной СКФ 66,8 (34,2; 101,0) мл/мин. У больных АО имелся наиболее высокий уровень мочевого кислоты 502,4 (401,6; 904,0) ммоль/л и фибриногена 5.2 (1,6; 8,8) г/л (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Биохимические показатели в сыворотке крови различных клинических групп

[illegible]

При оценке прогрессирования ХСН выявлено, что только в группе больных СД и ХОБЛ выявлена III стадия ХСН – 2,1 (1,2; 3,0) 1,1 (1; 2,0) % ХСН, а I стадия ХСН значимо реже, по отношению к группе сравнения. Надо отметить, что IIб стадия ХСН была выявлена значимо чаще во всех клинических группах кроме группы с гипотиреозом, по сравнению с больными без их наличия (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Оценка стадии ХСН в различных клинических группах

Показатели	ФП/ГБ n = 68	ФП/ГБ /СД n = 34	ФП/ГБ /ХОБЛ n = 37	ФП/ГБ/ГТ n = 67	ФП/ГБ /ТТЗ n = 26	ФП/ГБ/АО n = 67
I стадия ХСН	80,3 [68,0; 92,6]	41,9 [19,5; 64,3] *	46,2 [22,8; 69,6]*	67,5 [61,6; 73,4]	67,1 [56,7; 77,5]	69,8 [57, 82,1]
IIа стадия ХСН	13,5 [10,8; 16,2]	21,6 [4,8; 38,4]*	20,9 [10,1;31,7]*	21,3 [14,4;28,2]*	12,6 [10,4;14,8]*	10,6 [4,8;16,4]*
IIб стадия ХСН	6,2 [3,0; 9,4]	34,4 [17,3; 51,5]*	32,1 [17,8; 46,4]*	9,0 [3,1; 14,9]	14,6 [11,0; 18,2]*	18,0 [11,4; 24,6]*
III стадия ХСН	0	2,1 [1,2; 3,0]*	1,1 [1; 2,0]*	0	0	0
Примечание: *статистически значимые показатели. ХСН – хроническая сердечная недостаточность.						

У больных ФП при ГБ в сочетании с ГТ и АО отмечен наиболее высокий ИММЛЖ – 128,3 (96,2; 131) г/м² и 131,8 (104,6; 136,4) г/м².

3.1.3 Медикаментозная терапия в различных клинических группах

На амбулаторном этапе, предшествовавшем обследованию больных в стационаре, во всех группах с наибольшей частотой назначались блокаторы РААС (иАПФ и БРА) и бета-адреноблокаторы. Из ингибиторов АПФ в наибольшей степени используется эналаприл и периндоприл, уступающие по липофильности некоторым ИАПФ (например: зофиноприлу). А из бета-адреноблокаторов в наибольшей степени назначались бисопролол и метопролол-

сукцинат, которые могли бы дополниться карведилолом и небивололом, имеющими липофильность и внутреннюю симпатомиметическую активность.

Реже, и с примерно одинаковой частотой назначались антиаритмические препараты (ААП) 1с класса, а 3 класс ААП – амиодарон, принимали более 50 % всех пациентов. Наиболее редко назначались сердечные гликозиды (максимально в группах с СД и ХОБЛ – в 16 % случаев) (рисунок 3.1).

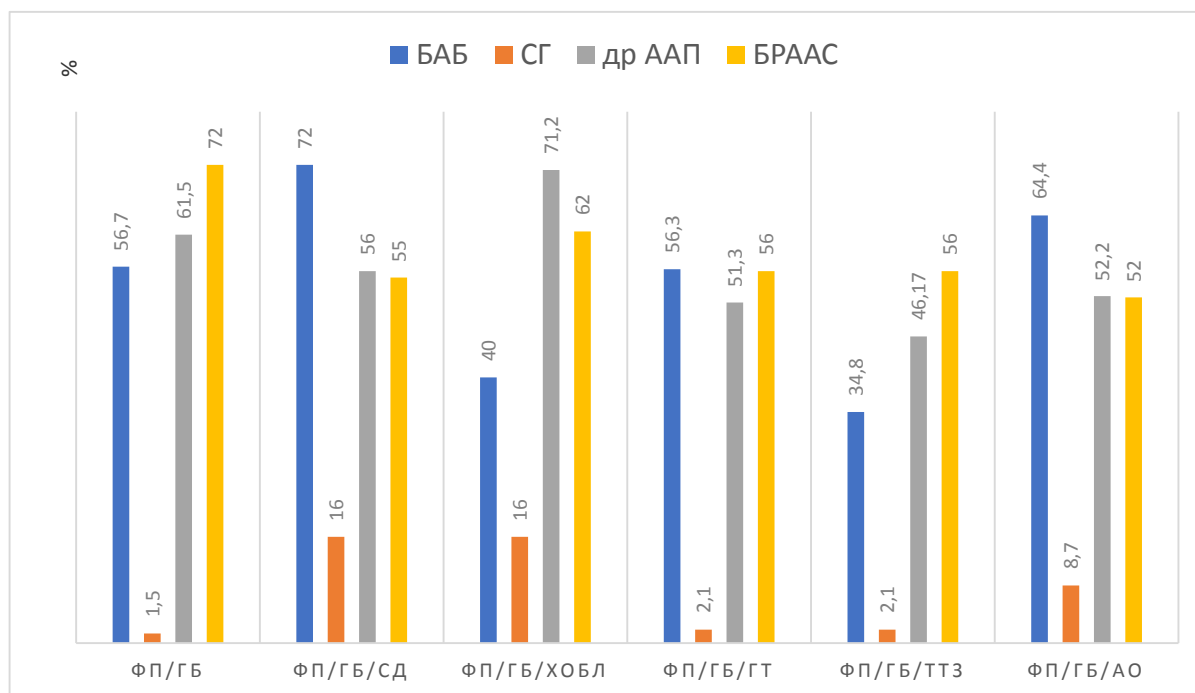


Рисунок 3.1 – Частота назначения различных фармакологических групп лекарственных средств

Оценка больных по характеру течения ФП выявила наибольшую частоту персистирующей формы во всех клинических группах (см таблицу 3.2). А оценка данных по частоте восстановления синусового ритма при персистирующей форме ФП, медикаментозным путем показала, что прием бета-адреноблокаторов чаще приводил к результату во всех представленных группах, но данные не были значимыми, а с СД и пациентов с АО восстановление синусового ритма было статистически значимым ($p < 0,05$), по отношению к группе сравнения. Этот эффект выражен и на фоне приема ААС, однако данные недостоверны.

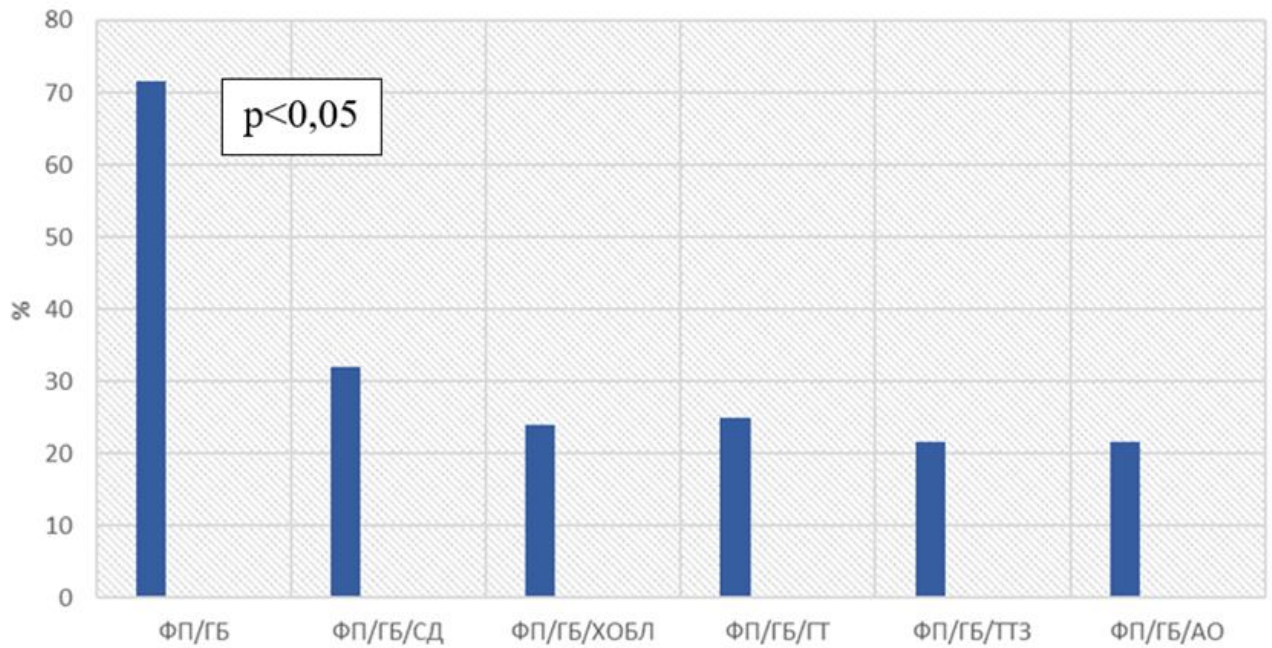
Восстановление синусового ритма в наибольшей степени отмечалось на фоне приема амиодарона во всех группах больных (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Частота восстановления синусового ритма на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий

ФП персистирую- щая форма	ФП/ГБ n = 68	ФП/ГБ /СД n = 34	ФП/ГБ /ХОБЛ n = 37	ФП/ГБ /ГТ n = 67	ФП/ГБ /ТТЗ n = 26	ФП/ГБ /АО n = 67
БАБ (бисопролол и метапролол сукцинат), %	56,7 [44,4; 69]	72,0* [59; 85]	40,0 [36; 48]	56,3 [44,6; 68]	34,8 [26,6; 43]	64,4 [58,5; 70]*
Амиодарон, %	61,5 [51; 72]	56,0* [41; 71]*	71,0* [60; 82]*	20,3 [0,16; 44]	46,17* [30,34; 62]*	57, 39* [53,78; 61]*
Другие ААС, %	7,8 [6,6; 9]	4,0 [1; 7]	6,0 [3; 9]*	6,0 [3; 9]	4,8 [2,6; 7]	12,2 [0,34; 21]*
Примечание: * статистически значимые предикторы. БАБ – бета-адреноблокаторы (бисопролол и метапролол сукцинат); ААС – другие антиаритмические средства (пропанорм, этализин, аллапенин).						

3.1.4 Продолжительность синусового ритма при использовании электроимпульсной терапии среди больных фибрилляцией предсердий и гипертонической болезни в сочетании с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями

С целью восстановления синусового ритма на стационарном этапе электроимпульсная терапия (ЭИТ) проводилась значимо чаще и эффективнее ($p < 0,05$) у больных без сопутствующей патологии. А при оценке эффективности ЭИТ у больных с сопутствующей патологией значимой разницы между коморбидными группами не выявлено (рисунок 3.2).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группам с экстракардиальными заболеваниями.

Рисунок 3.2 – Частота проведения электрической кардиоверсии

Продолжительность синусового ритма не зависела от использования электрической кардиоверсии, а зависела от наличия коморбидной патологии, выраженность клинико-функциональных и лабораторных данных пациентов.

Таким образом, наличие коморбидной патологии экстракардиального генеза у больных ГБ влияет не только на течение ФП, выраженность биохимических, гемодинамических и функциональных сдвигов, но и отражается на подходах к медикаментозной коррекции и эффективности инструментального восстановления синусового ритма.

3.1.5 Прогрессирование фибрилляции предсердий и развитие хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

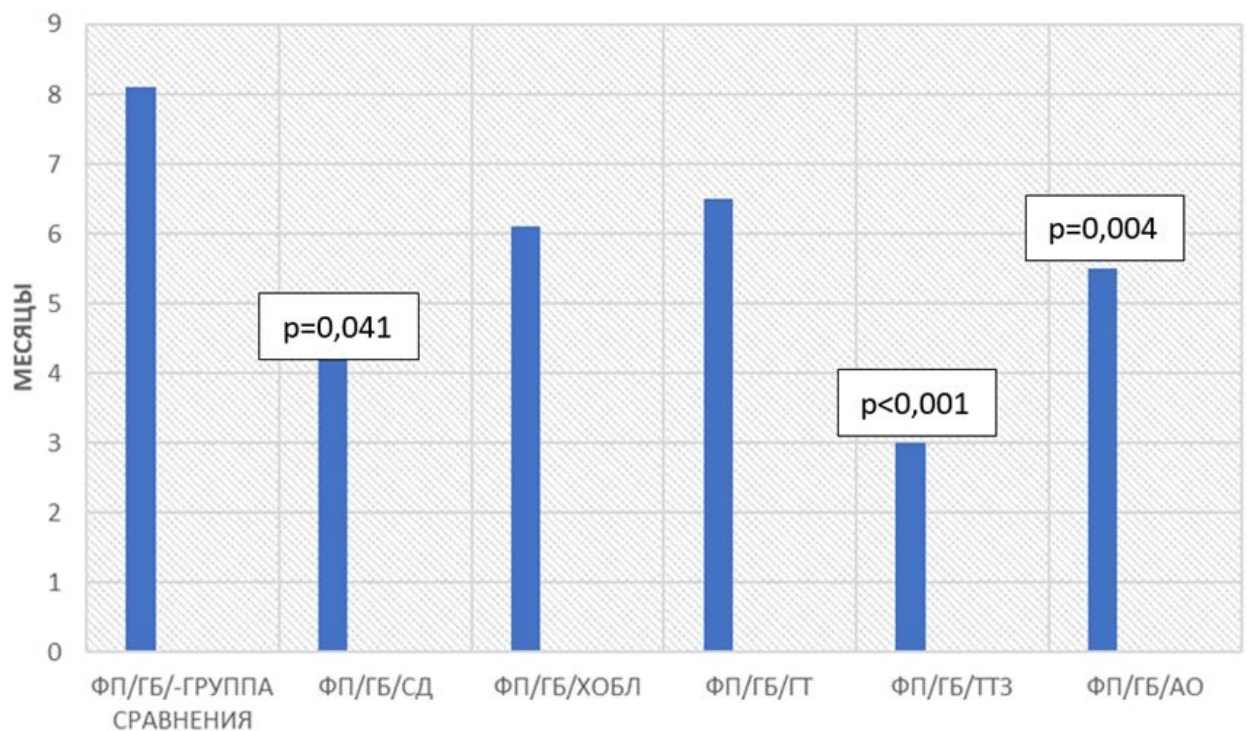
В обновленных клинических рекомендациях отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с артериальной гипертонией.

Так, ежегодно госпитализируются до 30 % больных с прогрессированием ФП, а развитие ХСН у больных с ФП увеличивалась на 20–30 % [195]. Усугубляет состояние таких больных коморбидная патология [28; 129]. В наблюдательном исследовании обнаружено, что СД и/или АГ ассоциированы с развитием ФП. При этом ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертензии с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска [59; 212]. Ожирение является частым спутником и лидирующим фактором риска развития ГБ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [210]. Необходимо отметить, что функция щитовидной железы, подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции и являться причиной ФП. Частота тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий, развившейся на фоне диффузно-токсический зоба, может достигать 15 % [20]. Нарушения ритма и проводимости отмечаются у 31,6 % пациентов с тяжелой ХОБЛ в фазе декомпенсации, из них фибрилляция предсердий диагностирована у 10,8 %.

Для оценки прогрессирования ФП больные находились под контролем на протяжении года. Оценка прогрессирования ФП проводилась анализом частоты приступов фибрилляции предсердий в течении года. Главным критерием прогрессирования считается этот показатель, поскольку шкала мощности Burden зависит от времени наблюдения, шкала НАТСН разработана для больных ХОБЛ, предложенный Jahangir статистический расчет, также, не является достоверным критерием оценки прогрессирования ФП [53]. При увеличении частоты пароксизмов ФП более чем на 20 % можно говорить о прогрессировании ФП. Таким образом, за период наблюдения увеличение частоты пароксизмов более чем на 20 % произошло во всех клинических группах. Кроме этого, проводилась оценка трансформации пароксизмальной формы ФП в хроническую форму в течении года. Таким образом, выявлено, что в группе с СД прогрессирование ФП отмечалось через 4 месяца (3,0; 6,0), статистически значимо по отношению к

группе сравнения ($p = 0,041$), у больных с АО – через 5,5 месяцев (3,0; 7,0), тогда как в группе сравнения – через 8,0 месяцев (6,0; 9,0) ($p = 0,004$).

Группа больных ТТЗ имеет четкую причинно-следственную связь с развитием и прогрессированием ФП в отличие от всех остальных коморбидных групп, однако надо отметить, что у них развился ТТЗ на фоне более 5-ти летней длительности ГБ. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у них отмечена через 3 месяца (2,5; 9,0) ($p < 0,001$), что статистически значимо по отношению к группе сравнения (рисунок 3.3).



Примечание: p-достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.3 – Прогрессирование фибрилляции предсердий в течение года

Анализ выраженности ХСН проводился исходно и через 12 месяцев с использованием классификации Стражеско – Василенко, для определения стадии и применением классификации NYHA, для оценки функционального класса.

Выявлено развитие ХСН во всех клинических группах, однако, достоверность ее прогрессирования обнаружена не во всех. Так, в группе больных

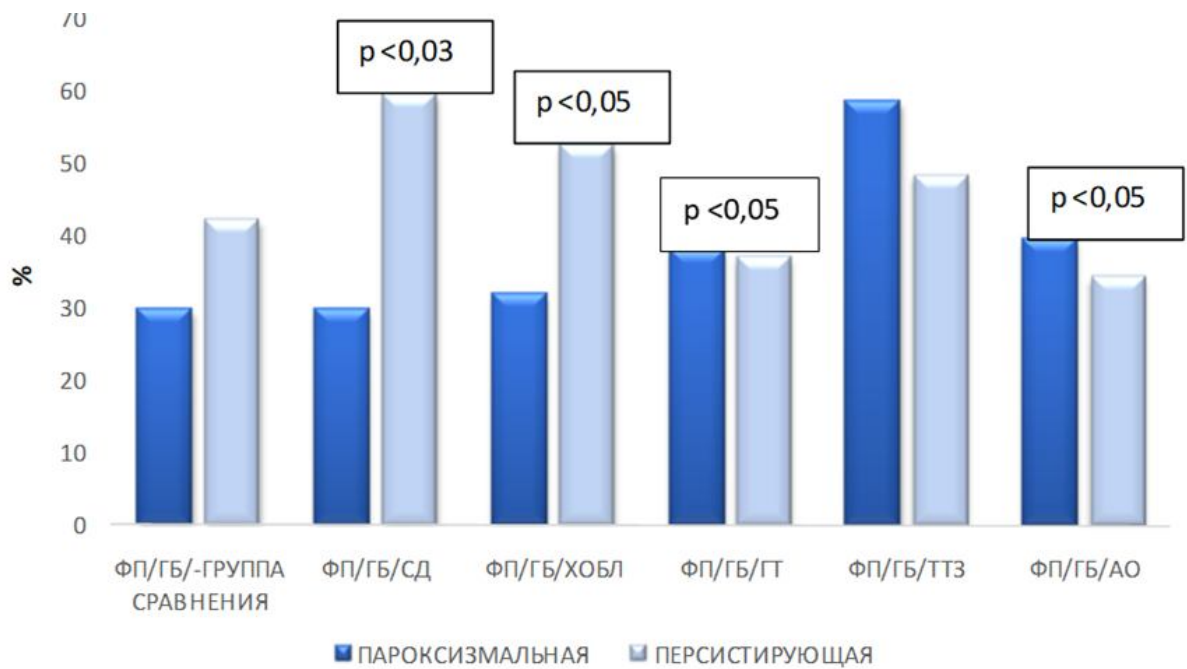
АО отмечалось увеличение как стадии, так и ФК ХСН, по отношению к исходным данным, $p < 0,001$ и $p < 0,001$; в группе больных СД, также обнаружено достоверно выраженное развитие и стадии, и ФК ХСН, $p = 0,002$ и $p = 0,008$, соответственно; в группе пациентов с ТТЗ прогрессирование стадии и ФК достоверно чаще отмечалось по сравнению с исходными данными ($p = 0,004$ и $p = 0,01$, соответственно). Группа с ХОБЛ и СД оказались более сложными клинически, здесь значимо чаще отмечено нарастания III и IV ФК, $p = 0,05$ и $p = 0,004$. Группа сравнения показала нарастание II ФК ХСН, $p = 0,008$ (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Динамика течения хронической сердечной недостаточности на протяжении года наблюдения

Клини- ческие группы	ХСН исходно							ХСН через 12 месяцев						
	стадия			ФК(NYHA)				стадия			ФК(NYHA)			
	I	II	III	I	II	III	IV	I	II	III	I	II	III	IV
Группа сравнения n = 56	47	9		20	25*	11		43	11	2	5	38*	13	
	83.9 %	16.1 %	0	35.7 %	44.6 %	19.6 %	0	76.7 %	19.6 %	3.5 %	8.9 %	67.8 %	23.2 %	0
СД n = 40	19	20*	1	2	34	3*		2	36*	2	6	22	10*	2
	47.5 %	50 %	2,5 %	5 %	85 %	7.5 %	0	5 %	90 %	5 %	15 %	55 %	25 %	5 %
ХОБЛ n = 47	14	30	3	11	33	3*		10	34	3	5	23	19*	
	29.7 %	63.8 %	6.3 %	23.4 %	70.2 %	6.3 %	0	21.2 %	72.3 %	6.3 %	10.6 %	48.9 %	40.4 %	0
ГТ n = 59	40	19		7	46	5		42	16	1	8	36	13	
	67.8 %	32.2 %	0	11.8 %	61.0 %	25.4 %	0	71.8 %	27.1 %	1.6 %	13.5 %	61.0 %	22.0 %	0
ТТЗ n = 42	33	9*		8	26*	7		25	16*	1	4	34*	2	
	78.5 %	21.4 %	0	19.0 %	61.9 %	16.6 %	0	59.5 %	38.1 %	2.4 %	9.5 %	80.9 %	4.7 %	0
АО n = 64	55	8*	1*	1	45	17*		15	43*	6*	1	37	23*	
	85.9 %	12.5 %	1.5 %	1.5 %	70.3 %	26.5 %	0	23.4 %	67.1 %	9.3 %	1.5 %	57.8 %	35.9 %	0
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели в сравнении с исходными. СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГТ – гипотиреоз; ТТЗ – тиреотоксикоз; АО – абдоминальное ожирение.														

3.2 II этап. Клиническая характеристика и морфофункциональные показатели у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

По результатам первого этапа исследования показано влияние сопутствующих экстракардиальных заболеваний на течение, прогрессировании ФП и развитие ХСН. В связи с этим было целесообразно изучить у этой когорты патогенетические особенности развития и прогрессирования ФП. Таким образом, во втором этапе исследования приняли участие 308 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП и ГБ без сопутствующей патологии и в сочетании с СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО, которые были разделены на 6 групп в зависимости от сопутствующего заболевания. Средний возраст в группах составил 53,2 (49,5; 58) года. Группы больных были сопоставимы по возрасту и полу. Пароксизмальная форма ФП встречалась достоверно чаще в группах с ГТ – 37,5 % ($p < 0,05$), ТТЗ – 56,8 % ($p < 0,05$) и АО – 39,1 % ($p < 0,0001$), чем в группе сравнения. Персистирующая форма ФП отмечалась значимо чаще в группах с ХОБЛ – 52,0 % ($p < 0,05$), ТТЗ – 57,4 % ($p < 0,01$) и СД – 59,2 % ($p < 0,03$), чем в группе сравнения (рисунок 3.4).



Примечание: р-достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.4 – Форма фибрилляции предсердий в различных клинических группах

При оценке биохимических показателей в отдельных клинических группах, установлено, что у больных с ХОБЛ средние уровни сывороточного калия K^+ – 4,3 (4,1; 4,4) ммоль/л, мочевого кислоты – 344 (216,5; 474,0) мкмоль/л и галектин-3 – 36,02 (13,03; 65,30) нг/мл были достоверно выше, чем в группе сравнения. В группе больных с ГТ выявлено статистически значимое увеличение средних цифр отдельных показателей липидного спектра по отношению к группе сравнения: ОХС – 6,02 (3,8; 5,4) ммоль/л, ЛПНП 3,05 (2,5; 3,4) ммоль/л, ТГ – 3,4 (1,4; 4,3) ммоль/л; кроме этого достоверно более высокими оказались уровни K^+ – 5,5 (4,1; 6,4) ммоль/л, мочевого кислоты – 439,2 (211,0; 666,2) мкмоль/л и галектин-3 – 17,33 (12,9; 52,9) нг/мл. Группа пациентов с ТТЗ отличилась достоверно более низкими, чем в группе сравнения показателями ОХС – 3,93 (3,6; 4,7) ммоль/л, ЛПНП – 1,87 (1,4; 2,7) ммоль/л. В группе пациентов с СД были достоверно выше уровни K^+ – 5,3 (4,1; 6,4) ммоль/л и галектин-3 – 29,44 (12,7; 97,7) нг/мл, А группа больных с АО имела достоверно более высокие уровни: ТГ – 3,31 (1,70; 3,44) ммоль/л, K^+ – 5,4 (4,04; 6,10) ммоль/л; мочевого кислоты – 439

(112; 509) мкмоль/л, NT-proBNP – 117 (96,0; 165,5) пг/мл, галектин-3 – 19,78 (13,28; 53,01) нг/мл, по отношению к группе сравнения (таблица 3.7).

Переменные	Группа сравнения n = 56 мед [ики]	ФП/ ГБ/ХОБЛ n = 47 мед [ики]	ФП/ ГБ/ГТ n = 59 мед [ики]	ФП/ ГБ/ТТЗ n = 42 мед [ики]	ФП/ ГБ/СД n = 40 мед [ики]	ФП/ ГБ/АО n = 64 мед [ики]
ОХС, ммоль/л	5,02 [4,16; 6,04]	4,79 [3,85; 5,44]	6,02 [3,8; 5,44] *	3,93[3,66; 4,79] *	4,96 [3,89; 5,66]	5,0 [4,37; 5,64]
ЛПНП, ммоль/л	2,42 [2,13; 3,02]	2,57 [1,49; 3,11]	3,05 [2,57; 3,47] *	1,87[1,49; 2,71] *	2,57 [1,49; 3,11]	2,57 [2,03; 3,18]
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,04; 1,85]	1,4 [1,08; 1,93]	3,44 [1,48; 4,35] *	1,4 [0,96; 1,93] *	1,6 [1,05; 1,93]	3,31 [1,7; 3,44] *
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,22; 1,72]	1,48 [1,33; 1,68]	1,42 [1,3; 1,68]	1,51[1,33; 1,72]	1,48 [1,3; 1,7]	1,41 [1,24; 1,54]
K ⁺ , ммоль/л	4,0 [3,8; 4,2]	4,3 [4,1; 4,43] *	5,5 [4,1; 6,43] *	4,4 [4,1; 4,43]	5,3 [4,1; 4,43] *	5,4 [4,04; 6,1] *
СРБ, мг/л	5,4 [4,3; 6,7]	5,2 [4,45; 6,2]	5,75 [4,77; 6,8]	5,2 [4,1; 6,4]	5,5[4,65; 6,45]	5,4 [4,5; 6,7]
Фибриноген, г/л	5,3 [4,3; 6,8]	4,7 [3,55; 6,35]	4,7 [3,68; 5,8]	5,4 [4,3; 6,8]	4,7 [3,4; 5,85]	4,9 [3,8; 6,8]
Мочевая кислота, мкмоль/л	239,7 [143,4; 348,4]	344 [216,5;474] *	439,2 [211; 66,25] *	344 [211; 471]	244 [143,5; 413,5]	439 [112; 509] *
Галектин-3, нг/мл	4,05 [7,06; 14,76]	36,02 [13,03; 65,31]	17,33 [12,95; 52,91]	15,21 [10,3; 52,85]	29,44 [12,7; 97,73]	19,78 [13,28; 53,01]
NTpro BNP пг/мл	67,99 [33,5; 115,2]	97,2 [43,55; 132,2]	97,95 [53,44; 132,2]	97,8 [65,43; 124,4]	89,02 [40,92; 137,34]	117 [96; 165,5]
Примечание: * статистически значимые предикторы. ОХС – общий холестерин; ЛНВП – липопропротеид высокой плотности; ЛПН – липопропротеид низкой плотности; ТГ – триглицериды; МК – мочевая кислота; K+ – калий; NT-proBNP – натрийуретический пептид.						

При оценке морфофункциональных показателей миокарда было выявлено значимое повышение ИММЛЖ мужчин в группах больных с СД – 143 (106,5; 151) г/м², ГТ – 139,5 (108,75; 147) г/м² и АО – 148 (107; 152) г/м² и достоверное его снижение в группах больных с ХОБЛ – 148 (107; 152) г/м² и ТТЗ – 113 (102; 132) г/м² по отношению к группе сравнения (рисунок 3.5).

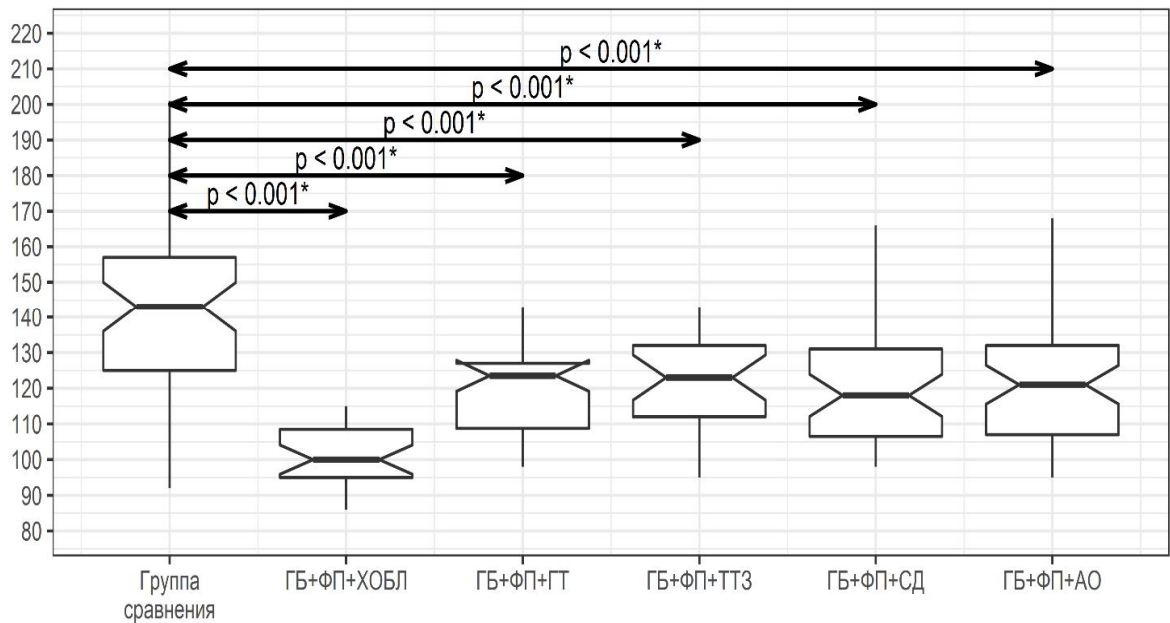


Рисунок 3.5 – Индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин в различных клинических группах

А при оценке ИММЛЖ женщин обнаружено повышение этого показателя во всех клинических группах (80 г/м² – 148 г/м²), однако значимой разницы по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний не обнаружено. Кроме этого, в группе больных с ГТ отмечалось статистически значимое понижение средних значений офисных САД 124 (102,0; 155,25) и ДАД 71 (67,7; 82,0) мм рт. ст. по отношению к группе сравнения. Средние размеры ЛП и КДР были увеличены во всех представленных группах, но достоверность в отношении этих показателей, по отношению к группе сравнения не обнаружена (таблица 3.8).

Примечание: * статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения. ИКИ – Интер Квантильный Интервал. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛП – размер левого предсердия; КД – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Развившееся гипертрофия левого желудочка при АГ и диастолическая дисфункция способствуют повышению давления в левом предсердии и усилению фиброзных изменений в устье легочных вен, что по современным представлениям является одной из главных причин возникновения ФП.

Негативные изменения диастолической функции миокарда, потеря стенками левого желудочка способности к расслаблению в период диастолы рассматривают как раннее патологическое проявление.

Различают три типа диастолической дисфункции: I тип диастолической дисфункции – гипертрофический (замедленной релаксации) связан с аномально замедленным расслаблением, при нарушенном расслаблении сокращается количество крови, которая поступает в желудочек при фазе раннего наполнения и увеличивается вклад предсердий – рассматривается как умеренная диастолическая дисфункция; II тип – псевдонормальный, расслабление желудочка на этой стадии происходит еще медленнее и не доводится до конца, наблюдается у пациентов с более выраженными нарушениями диастолы и характеризуется увеличением давления в левом предсердии без которого желудочек не может вместить необходимое количество крови – свидетельствует о диастолической дисфункции средней тяжести. III тип диастолической дисфункции – рестриктивный, свидетельствует о тяжелой диастолической дисфункции левого желудочка и является фактором сердечной смертности или вынужденной трансплантации сердца.

У больных ФП в сочетании с ГБ и сопутствующими забиваниями: ХОБЛ, СД, ГТ и АО отмечалось значимое увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения. Так, у больных с ХОБЛ – показатель отношение макс. скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A) составил до 0,8 (0,4; 0,9) ($p < 0,001$), с СД - 1,8 (1,3; 2,3) ($p = 0,02$), с ГТ-1,4 (1,1; 1,7) ($p = 0,02$), с АО – 1,5 (1,0; 2,0) ($p < 0,05$), и был достоверно выше, чем у больных без сопутствующих заболеваний (0,6 (0,3; 0,8)). Время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения (DT) у больных ФП в сочетании с ГБ и

ХОБЛ – 129,9 (101,2; 158,6) мс ($p < 0,05$), с СД – 112,4 (78,5; 146,3) мс, ($p < 0,05$), с ГТ – 116,1 (86,4; 145,8) мс ($p < 0,05$), с АО – 124,1 (99,7; 148,5) мс ($p < 0,02$) и было достоверно чаще, чем у больных без сопутствующих заболеваний 168,2 (157,1; 179,3) мс (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Характеристика показателей диастолической функции во всех клинических группах

ДДЛ Ж	ФП/ГБ	ФП/ГБ/ХОБЛ	ФП/ГБ/СД	ФП/ГБ/ГТ	ФП/ГБ/ТТЗ	ФП/ГБ/АО
Е/А	0,6 [0,4; 0,8]	0,8 [0,7; 0,9]*	1,8 [1,3; 2,3]*	1,4 [1,1; 1,7]*	0,6 [0,2; 1,0]	1,5 [1,0; 2,0]*
IVRT, мс	70,0 [59; 81]	60,9 [48,4; 73,4]	43,9 [31,8; 56] *	64,2 [46,4; 82]*	72,9 [69,8; 76]	56,8 [53,8; 60]*
DT, мс	168,2 [157,1; 179,3]	129,9 [101,2; 158,6]*	112,4 [78,5; 146,3]*	116,1 [86,4; 145,8]*	139,5 [127,2; 151,8]*	124,1 [99,7; 148,5]*
Примечание: * статистически значимые предикторы. Е/А – отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления раннего диастолического наполнения.						

При оценке показателей диастолической функции в клинических группах оказалось, что у всех больных ФП, ГБ в сочетании с СД, ГТ и АО преобладал второй тип диастолической дисфункции, а у больных в сочетании с ХОБЛ, ТТЗ и группы больных без сопутствующих заболеваний – первый тип.

Показано, что наличие экстракардиальных заболеваний у больных ФП в сочетании с ГБ приводит к снижению податливости миокарда ЛЖ, нарушению процесса расслабления сердечной мышцы, изменению нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышению конечного диастолического давления. Для полноценного наполнения кровью ЛЖ, как компенсаторный механизм, "срабатывает" ЛП, которому приходится сокращаться с большей нагрузкой, а гемодинамическая перегрузка последнего приводит к его дилатации, что способствует повышению эктопической активности.

3.3 Маркеры системного воспаления и ремоделирования у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

В современной литературе параллельно с гемодинамическими, метаболическими, генетическими причинами патогенеза рассматривается и иммуновоспалительная активация в организме, которая играет одну из важнейших ролей в патогенезе ФП [208]. Установлено, что воспалительный процесс независимо от его причин протекает стандартно, получается, что воспаление, по существу, является «монопатогенетической» реакцией [81]. Нарушения ритма сердца – это явление, которое часто имеет фатальное проявление различных состояний. Кроме этого, аритмии вызывают нарушение нейрогуморальных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза в организме и как следствие, нарушение функциональной активности нервно-эндокринной системы, которая в свою очередь активирует систему иммунитета. Известно, что существуют определенные маркеры электрической нестабильности миокарда, формируемые нервной и эндокринной системами организма, вместе с этим, иммунологические факторы также могут выступать в качестве первопричины развития аритмий. Среди широкого круга биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активного воспаления, особая роль отводится С-реактивному белку (СРБ), который относится к семейству белков острой фазы воспаления. Концентрация СРБ рассматривается, как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер воспаления и повреждения тканей, который коррелирует с синтезом IL-6 [108], который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления, что нашло подтверждение и в настоящем исследовании. Далее это будет продемонстрировано. В настоящем исследовании обнаружен высокочувствительный СРБ (средние значения были 5,4 мг/л), что характерно для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако надо отметить, что у 17 % пациентов уровень СРБ более 10 мг/л, что говорит о системном

воспалительном процессе. При сравнении уровня СРБ в группах с сопутствующей патологией с группой без экстракардиальных заболеваний достоверных данных не было выявлено, что еще раз подтверждает взаимосвязь воспалительного процесса с ФП (рисунок 3.6).

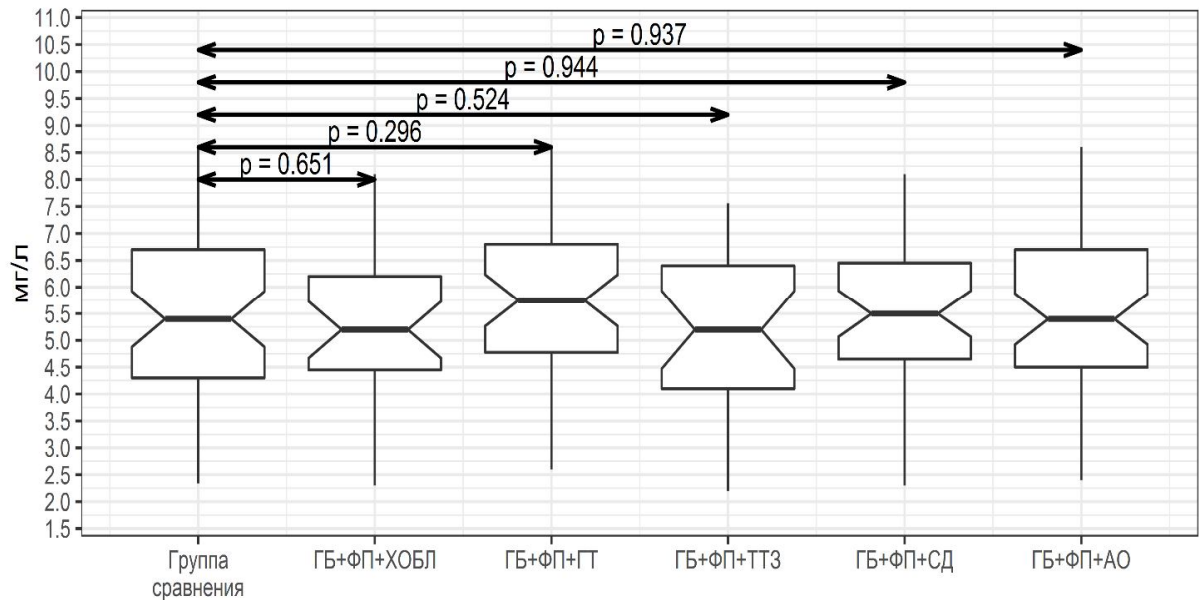


Рисунок 3.6 – Уровень С-реактивного белка

Таким образом, частота повышения и уровень СРБ, как независимого предиктора ФП по группам не отличались и средние значения были в пределах допустимых цифр, что, вероятно, связано с приемом блокаторов РААС (ИАПФ, АРА, АРНИ) и статинов, обладающих системным противовоспалительным эффектом.

На фоне электрической нестабильности, хронического стресса и воспаления повышается артериальная жесткость, которая в значительной степени зависит от активности ангиотензина II, увеличение продукции которого стимулирует ММП, а также активирует цитокины, в том числе IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 [75]. В данном исследовании по частоте повышения значений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, представленные клинические группы показали себя неоднозначно. Так, противовоспалительный IL-1 не проявил

Таким образом, высокий уровень IL-8 и высокая частота повышения IL-6 в сочетании с невысокими значениями IL-10 у больных с ГТ, СД, АО, определяют более высокий риск развития и прогрессирования ФП.

Влияние артериальной жесткости объясняется феноменом отраженной волны. Так, левый желудочек генерирует ударную волну, которая распространяется по артериальному руслу и местах бифуркаций происходит процесс отражения пульсовой волны, которая вызывает наложение ее на ударную волну в диастолу, без увеличения постнагрузки миокарда [6]. Этот процесс приводит к ремоделированию миокарда, который в свою очередь становится электрически нестабильным, что приводит к развитию и прогрессированию ФП.

Определение маркера ремоделирования и артериальной жесткости проводилось с помощью непрямого лабораторного метода диагностики – оценки уровня ММП-9. Уровень ММП-9 и активность сывороточной эластазы ассоциируются с развитием систолической ГБ и одним из механизмов повышения жесткости артерий на фоне увеличения концентрации ММП-9 является способность последней вызывать деградацию эластина – основного компонента, отвечающего за эластичность сосудистой стенки и усиление ремоделирования миокарда [67]. Оценка концентрации ММП-9 обнаружила достоверное повышение ее средних значений в группе больных с СД – 427 нг/мл (313,2; 659,3) и АО 711,0 нг/мл (412,3; 834,5) по сравнению с группой больных без экстракардиальных заболеваний (372 (301,1; 667,5) нг/мл), $p = 0,05$ (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Значение ММП-9 в различных клинических группах

Переменные	Группа сравнения n = 56 мед ики]	ФП/ ГБ/ХОБЛ n = 47 мед [ики]	ФП/ ГБ/ГТ n = 59 мед [ики]	ФП/ ГБ/ТТЗ n = 42 мед [ики]	ФП/ ГБ/СД n = 40 мед [ики]	ФП/ ГБ/АО n = 64 мед [ики]
ММП-9, нг/мл	372 [205,3; 493,1]	199, 2 [72,15; 227,5]	301 [200,15; 507,2]	172 [101,15; 307,1]	427 [313,25; 659,3] *	711 [412,3; 834,5] *
Примечание: * различие показателей статистически значимое. ММП – матриксная металлопротеиназа. ИКИ – ИнтерКвантильный Интервал.						

О взаимосвязи артериальной жесткости, артериальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции упоминалось в обзоре. Отражение этой взаимосвязи оказалось в наибольшей степени информативной у больных ФП при ГБ в сочетании с СД и с АО. Таким образом, увеличение артериальной жесткости, представляет собой одно из проявлений прогрессирующего поражения ССС.

В ряде исследований показано, что гиперурикемия ассоциирована с повышением ССР в общей популяции и у пациентов с ГБ, даже при уровнях мочевой кислоты ниже тех, что приводят к развитию подагры. В связи с этим, оценка уровня мочевой кислоты рекомендуется как часть скринингового обследования пациентов с ГБ. В настоящее время целевой уровень мочевой кислоты, при котором достигается минимальный риск ССО, не установлен, однако показано, что при повышении мочевой кислоты более 6,8 мг/дл (0,4045 ммоль/л) риск существенно возрастает [32]. Пока нет однозначного мнения о необходимости коррекции бессимптомной гиперурикемии. Гиперурикемия – несомненный фактор сердечно-сосудистого риска, однако доказательств того, что ее коррекция приведет к снижению риска, нет. При оценке уровня мочевой кислоты в настоящем исследовании, средние значения во всех представленных группах оказались в пределах референсных значений, то есть не более 450 мкмоль/л, но у 24,4 % больных выше допустимых (466,2–509,0) мкмоль/л. У пациентов с ГТ и АО обнаружены наибольшие значения и

доказана статистическая значимость по сравнению с пациентами без экстракардиальных заболеваний (рисунок 3.7).

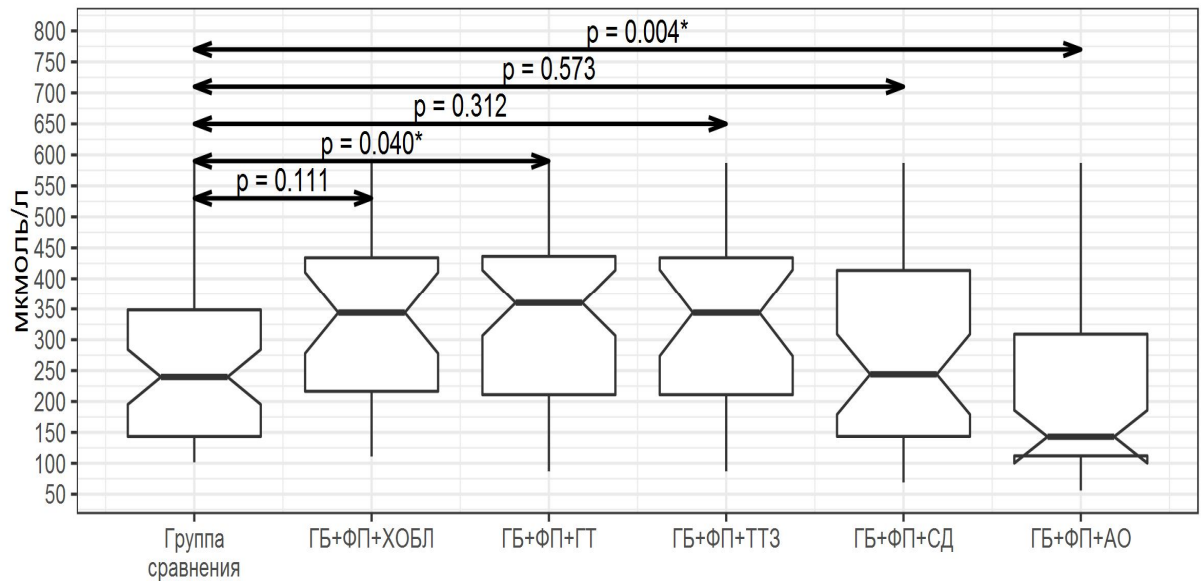


Рисунок 3.7 – Уровень мочевой кислоты

Известно, что ФП независимо от клинической формы ассоциируется с протромботическим состоянием, обусловленным стазом крови в предсердиях вследствие отсутствия полноценной систолы, изменениями в системе гемостаза, эндотелиальной или эндокардиальной дисфункцией [76]. Все эти процессы ведут к дальнейшему ремоделированию миокарда. Оценка маркеров фиброза и ремоделирования миокарда NT-proBNP и одного из новых маркеров – галектин-3. показала, что средний уровень NT-proBNP укладывается в рекомендуемый референсный интервал. Однако в группах больных с СД, ХОБЛ, ГТ и АО, обнаружены повышенные значения данного показателя, так, у 16,9 % больных он превышал референсные значения (125–157 пг/мл), а у в группе с АО оказался наибольший и значимо превышал значения в группе сравнения, 96,0–165,5 пг/мл $p < 0,001$, соответственно (рисунок 3.8).

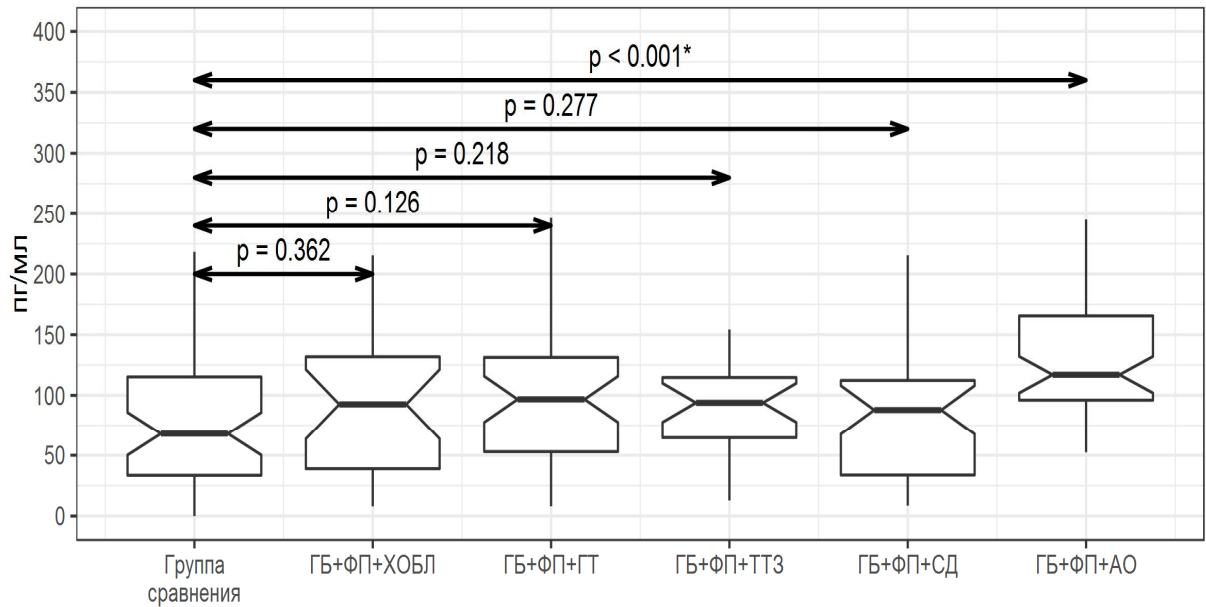


Рисунок 3.8 –Уровень натрийуретического пептида

Несомненно, маркеры фиброза и ремоделирования миокарда являются ключевым звеном в диагностике не только развития, но и прогрессирования ФП. Известно, что NT-proBNP имеет сравнительно высокую диагностическую точность и отрицательную прогностическую ценность при асимптомной систолической дисфункции ЛЖ [37]. Это справедливо и для диастолической дисфункции, что доказано у данной когорты больных. Высокое диагностическое значение галектин-3 также доказано. В частности, при 10-летнем наблюдении установлено, что у 7,8 % зарегистрированы эпизоды ФП, а более высокий уровень циркулирующего галектин-3 был ассоциирован с повышением риска развития ФП: относительный риск (ОР) 1,19; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,36 ($p = 0,09$) [137; 217]. Уровень галектин-3 в сыворотке крови во всех представленных клинических группах был повышен. Средние значения уровня галектин-3 отмечены на уровне 21,96 нг/мл (7,06; 29,40) и более того, доказано повышение этого показателя относительно группы сравнения, во всех клинических группах, кроме группы больных с ТТЗ (рисунок 3.9).

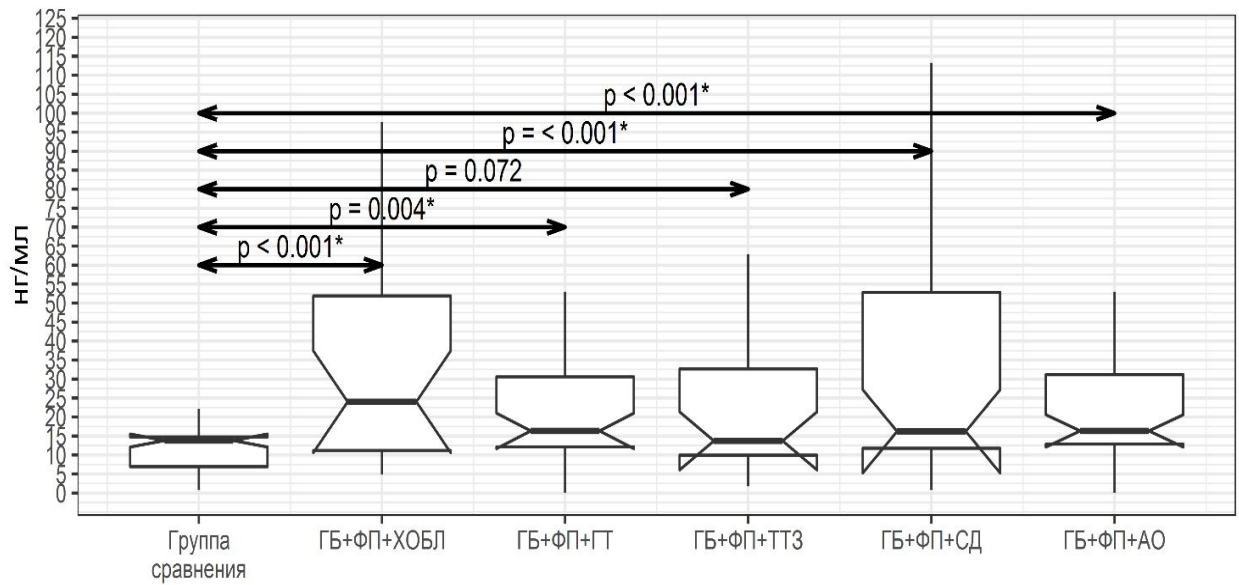


Рисунок 3.9 – Уровень галектин-3 в различных клинических группах

Таким образом, полученные данные подтверждают диагностическую роль галектин-3, как биологического маркера фиброза и ремоделирования миокарда у больных ФП с наличием ГБ и ХОБЛ, АО, СД и ГТ. Повышенный уровень галектин-3 является не только маркером фиброза миокарда, но и, возможно, служит предиктором возникновения и прогрессирования ФП у больных с ГБ и экстракардиальной патологией.

3.4 Роль полиморфизма генов-кандидатов rs2200733, rs1378942 гена CSK, 174G/C (rs1800795) гена IL-6 и связь с характером течения фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

3.4.1 Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK и ассоциация с клиническими данными у пациентов с ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

При изучении ассоциации полиморфизма rs1378942 гена CSK у больных с ФП и сопутствующими заболеваниями, в общей группе достоверно чаще встречался генотип AC ($p = 0,05$), среди лиц мужского пола частота генотипа AC встречалась чаще – 43,6 %, а у лиц женского пола – 44,6 %. Что касается частоты аллелей, то и у мужчин, и у женщин – аллель А встречался чаще, 54,6 % и 56,3 %, соответственно, но достоверность между ними не доказана. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе пациентов без разделения по полу, а также отдельно у мужчин и женщин представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе пациентов без разделения по полу, и отдельно у мужчин и женщин

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
AA	55	33,3	36	33,0	19	33,9
AC	72	43,6	47	43,1	25	44,6
CC	38	23,0	26	23,9	12	21,4
Аллели	%		%		%	
A	55,2		54,6		56,3	
C	44,8		45,4		43,7	

Далее был выполнен анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями: ФП у пациентов с ГБ (ФП+ГБ), ФП у пациентов с ГБ и ХОБЛ, ФП у пациентов с ГБ и ГТ, ФП у пациентов с ГБ и СД, ФП у пациентов с ГБ и АО (таблица 3.13). Расчет производился не только с группой сравнения (ФП+ГБ), но и между представленными группами больных.

Таблица 3.13 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний

Генотипы	ФП+ГБ		ФП+ГБ+ХОБЛ		ФП+ГБ+ГТ		ФП+ГБ+СД		ФП+ГБ+АО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
АА	11	29,7	4	13,3	6	24,0	26	72,2	7	21,2
АС	19	51,4	18	60,0	12	48,0	8	22,2	14	42,4
СС	7	18,9	8	26,7	7	28,0	2	5,6	12	36,4
Аллели	%		%		%		%		%	
А	55,4		43,3		48,0		83,3		42,4	
С	44,6		56,7		52,0		16,7		57,6	

Получены значимые различия частот генотипов rs1378942 гена CSK между группами с ХОБЛ и СД ($p < 0,001$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа АА в группе с СД значительно выше, по сравнению с группой с ХОБЛ (72 % vs 13,3; $p < 0,001$). Имеются также различия частот генотипов rs1378942 между группами с СД и с АО ($p < 0,001$), с СД и с ГТ ($p = 0,001$), с СД и с ГБ ($p = 0,001$). Носительство аллеля С реже всего встречалось в группе с СД, а аллель А, наоборот, в этой группе встречался чаще, чем во всех остальных группах. С чем связано такое различие частот генотипов и аллелей между группами с АО и СД пока остается неясным. Но по данным китайских исследователей, у лиц с ожирением rs1378942 ассоциирован с больными без сопутствующих заболеваний, тогда как в группе без ожирения такой ассоциации нет [162]. В исследуемой группе наибольшая частота аллеля С зафиксирована у пациентов с АО и ХОБЛ. А

при сравнении больных с АО и без АО выявлено, что у мужчин с ФП и ГБ ОНП rs1378942 гена CSK ассоциирован с ИМТ и ИММЛЖ. Гетерозиготный генотип AC rs1378942 в гене CSK достоверно чаще встречается у больных, независимо от наличия АО.

В течение периода наблюдения у части пациентов выявлено прогрессирование ФП. При сравнении частот генотипов и аллелей rs1378942 у пациентов с прогрессированием ФП и без него обнаружены значимые различия ($p = 0,02$ и $p = 0,006$, соответственно) (рисунок 3.10).

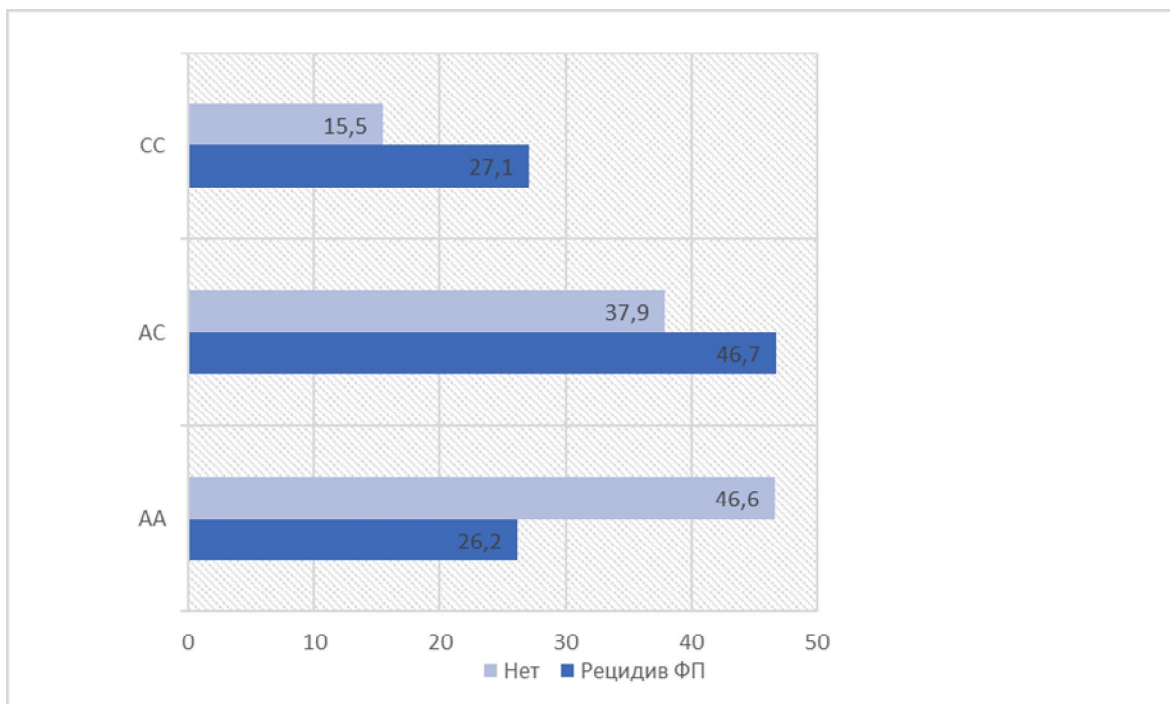


Рисунок 3.10 – Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий ($p = 0,02$)

Относительный риск прогрессирования ФП у носителя аллеля С в 1,94 раза выше, чем у носителя аллеля А (95 % ДИ 1,21–3,09). Носительство генотипа АА является условно протективным фактором в отношении развития прогрессирования ФП (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,80; $p = 0,010$) (таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий

Генотипы	Прогрессирование ФП			
	нет		есть	
	n	%	n	%
АА	27	46,6	28	26,2
АС	22	37,9	50	46,7
СС	9	15,5	29	27,1
Значимость различий, р	0,023			
Аллели	n	%	n	%
А	76	65,5	106	49,5
С	40	34,5	108	50,5
Значимость различий, р	0,006			
Относительный риск	1,94			
95 % ДИ	1,21–3,09			
Аллели	n	%	n	%
АА	27	46,6	28	26,2
АС+СС	31	53,4	79	73,8
Значимость различий, р	0,010			
Относительный риск	0,41			
95 % ДИ ОР	0,21–0,80			

Прогрессирование ФП происходило с разной частотой в группах с разными сопутствующими заболеваниями: самая большая доля пациентов без прогрессирования ФП была в группах сравнения и с СД (около 50 %), тогда как в группах с ХОБЛ и ГТ прогрессирования ФП не было только у каждого третьего пациента (около 33 %), а на фоне АО только у 3 из 33 пациентов не выявлено прогрессирование ФП (9,1 %). При анализе частот генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с прогрессированием ФП и без него, обнаружили их существенные колебания: частота генотипа АА в группе с ГТ не отличается у лиц с

прогрессированием и без, хотя в общей группе этот генотип был расценен, как протективный в отношении прогрессирования ФП (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний у пациентов с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий

Генотипы	ФП+ГБ				ФП+ГБ+СД			
	прогрессирование ФП				прогрессирование ФП			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АА	7	41,2	4	20,0	14	82,4	12	63,2
АС	8	47,1	11	55,0	2	11,8	6	31,6
СС	2	11,8	5	25,0	1	5,9	1	5,3
Генотипы	ФП + ГБ + ГТ				ФП + ГБ + ХОБЛ			
	прогрессирование ФП				прогрессирование ФП			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АА	2	25,0	4	23,5	3	27,3	1	5,3
АС	3	37,5	9	52,9	6	54,5	12	63,2
СС	3	37,5	4	23,5	2	18,2	6	31,6

Часть пациентов в течение года после стационарного лечения были повторно госпитализированы. При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с экстренной госпитализацией и без нее достоверных различий не обнаружено. Но поскольку частота повторной госпитализации различалась в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний: от 40 % при ГБ до 60 % при ХОБЛ, был проведен анализ частот генотипов rs1378942 в группах пациентов с госпитализацией и без нее (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием или отсутствием госпитализации в течение года

Генотипы	ФП+ГБ				ФП+ГБ+СД			
	госпитализация				госпитализация			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АА	8	36,4	3	20,0	11	61,1	15	83,3
АС	9	40,9	10	66,7	7	38,9	1	5,6
СС	5	22,7	2	13,3	0	0	2	11,1
Генотипы	ФП + ГБ + ГТ				ФП + ГБ + ХОБЛ			
	госпитализация				госпитализация			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АА	4	33,3	2	15,4	2	16,7	2	11,1
АС	5	41,7	7	53,8	7	58,3	11	61,1
СС	3	25,0	4	30,8	3	25,0	5	27,8

На фоне разных сопутствующих заболеваний обнаружили значительные изменения частот генотипов: частота генотипа АА 11 % у госпитализированных пациентов с ХОБЛ и 83,3 % с СД. Относительный риск госпитализации в течение года оказался меньше у пациентов с СД носителей гетерозиготного генотипа АС, по сравнению с носителями двух других генотипов (ОР = 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,86; $p = 0,041$).

В таблице 3.17 показаны результаты сравнения средних значений ряда показателей в группах носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK с помощью теста Крускала – Уоллиса. Получены достоверные различия по уровню глюкозы, СКФ, САД, размеру ЛП.

Таблица 3.17 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
ХС ЛПВП ммоль/л	АА	55	1,686	0,783	0,082
	АС	72	2,063	1,070	
	СС	38	1,848	0,860	
ТГ ммоль/л	АА	55	4,031	2,410	0,071
	АС	72	3,007	2,339	
	СС	38	3,360	2,485	
Глюкоза ммоль/л	АА	55	4,933	1,116	0,005*
	АС	72	5,836	2,113	
	СС	38	5,531	1,396	
Креатинин, мкмоль/л	АА	55	87,321	26,255	0,088
	АС	72	98,197	28,987	
	СС	38	101,422	34,784	
СКФ, мл/мин	АА	55	39,562	42,343	0,045*
	АС	72	54,360	42,251	
	СС	38	49,135	43,973	
САД, мм рт ст	АА	55	146,641	15,455	0,008*
	АС	72	157,580	23,113	
	СС	38	151,740	14,753	
ЛП, см	АА	55	4,656	0,571	0,015*
	АС	72	4,935	0,674	
	СС	38	4,711	0,569	
ИММЛЖ, u v ²	АА	56	126,440	13,155	0,003*
	АС	71	137,510	22,123	
	СС	38	112,140	14,261	
Е/А	АА	56	0,800	0,169	0,042*
	АС	74	1,720	0,069	
	СС	35	1,240	0,164	
Примечание: * статистически значимые значения.					

Наименьшие средние значения этих показателей зафиксированы у носителей генотипа АА, по сравнению с носителями двух других генотипов, в том числе и систолическое АД (рисунок 3.11). То есть, ассоциация этого ОНП с АД, показанная Newton – Cheh С. и соавторами в 2009 году и подтвержденная позднее в других исследованиях, на разных этнических группах, подтверждена и на изучаемой группе больных с ГБ и ФП (без разделения по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и другим факторам).

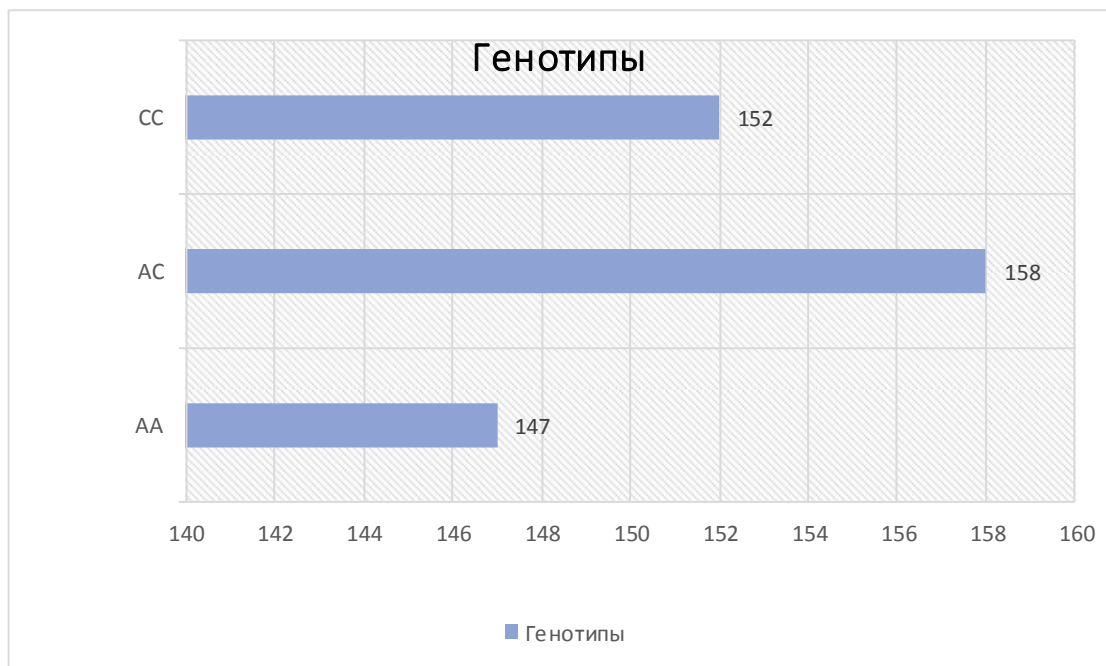


Рисунок 3.11 – Средний уровень систолического АД у носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK ($p = 0,008$)

При сопоставлении уровня изучаемых показателей у носителей гомозиготного генотипа АА с объединенной группой носителей генотипов АС и СС (носители аллеля С) обнаружено еще значимое снижение ХС ЛПВП, креатинина, ДАД и повышение ТГ (таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
ОХС, ммоль/л	АА	55	5,037	1,803	0,055*
	АС + СС	110	6,522	1,663	
ХС ЛПВП, ммоль/л	АА	55	1,686	0,783	0,039*
	АС + СС	110	1,989	1,004	
ТГ, ммоль/л	АА	55	2,031	1,410	0,024*
	АС + СС	110	3,129	0,385	
Глюкоза, ммоль/л	АА	55	4,933	1,115	0,001*
	АС + СС	110	5,7312	1,895	
Креатинин, мкмоль/л	АА	55	87,321	26,256	0,028*
	АС + СС	110	99,311	30,991	
СКФ, мл/мин	АА	55	59,562	42,343	0,018*
	АС + СС	110	52,555	42,725	
NT-proBNP, пг/мл	АА	55	107,032	158,165	0,064
	АС + СС	110	112,122	118,493	
САД мм рт ст	АА	55	146,640	15,455	0,004*
	АС + СС	110	155,560	20,728	
ДАД мм рт ст	АА	55	77,090	9,825	0,040*
	АС + СС	110	80,400	10,237	
ЛП, см	АА	55	4,656	0,571	0,036*
	АС + СС	110	4,857	0,646	
Примечание: * статистически значимые значения.					

В ходе проведения большого метаанализа, включающего более десяти GWAS (полногеномный поиск ассоциаций – genome-wide association studies, GWA study, GWAS) разной этнической принадлежности обнаружили ассоциации с рядом фенотипических признаков: липопротеины высокой плотности, триглицериды, АД [205]. Некоторые из идентифицированных локусов оказались

общими для всех признаков, некоторые лежат во внегенных промежутках, некоторые находятся в генах, кодирующих белки, о которых ранее не было известно, что они участвуют в биологическом пути формирования этого признака. Один из ОНП, включенных в анализ, был rs1378942. Он оказался ассоциирован только с ДАД, аллель риска – С [138]. Тогда как в настоящем исследовании, как описано выше (таблицы 3.17 и 3.18), этот полиморфизм ассоциирован с целым рядом признаков. Так, rs1378942 может рассматриваться в качестве маркера–кандидата на включение в соответствующие рискометры. GWAS успешно выявили новые и неожиданные генетические локусы, общие для болезней и признаков. Поскольку информация в виде генотипов является фиксированной с минимальной изменчивостью, она полезна при прогнозировании риска в раннем возрасте. Однако эти варианты объясняют лишь небольшую долю наблюдаемой дисперсии этих признаков. Следовательно, полезность генетических детерминант при оценке риска на более поздних этапах жизни имеет ограниченное непосредственное клиническое влияние. Вероятно, будущее применение генетического скрининга будет заключаться в формировании групп риска в раннем возрасте для проведения целевых профилактических мер [153; 162]. Задача по снижению генетически детерминированного повышенного риска развития заболевания может оказаться непростой в решении. Так, в Англии провели оценку влияния на АД включения рыбьего жира в диету здоровых лиц. Оказалось, что значимый эффект в виде снижения САД и ДАД был только у носителей генотипа АА rs1378942. У носителей аллеля риска (С) достоверного эффекта от включения рыбьего жира в диету не было [138].

3.4.2 Частота генотипов и аллелей rs2200733 у пациентов с сопутствующими заболеваниями, ассоциация с клиническими данными

При изучении ассоциации полиморфизма rs2200733 у больных с ФП и ГБ было выявлено, что у обоих полов генотип СС встречается одинаково часто, у

мужчин в 60,6 % случаев, а у женщин – в 67,9 %. Частота аллеля С и у мужчин, и у женщин обнаружена достоверно чаще – 79,4 % и 83,9 % соответственно.

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 в группе пациентов без разделения по полу, а также отдельно у мужчин и женщин представлены в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 в группе пациентов без разделения по полу, отдельно у мужчин и женщин

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
ТТ	2	1,2	2	1,8	0	0
СТ	59	35,8	41	37,6	18	32,1
СС	104	63,0	66	60,6	38	67,9
Аллели	%		%		%	
Т	19,1		20,6		16,1	
С	80,9		79,4		83,9	

Далее был выполнен анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями (таблица 3.20).

Таблица 3.20 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний

Генотипы	ФП + ГБ		ФП + ГБ + ХОБЛ		ФП + ГБ + ГТ		ФП + ГБ + СД		ФП + ГБ + АО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ТТ	0	0	2	6,7	0	0	0	0	0	0
СТ	19	51,4	13	43,3	8	32,0	12	33,3	6	18,2
СС	18	48,6	15	50,0	17	68,0	24	66,7	27	81,8
Аллели	%		%		%		%		%	
Т	25,7		28,3		16,0		16,7		9,1	
С	74,3		71,7		84,0		83,3		90,9	

Получены значимые различия частот генотипов rs2200733 между группами сравнения и АО ($p = 0,006$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа СТ в группе с АО меньше в 4,8 раза, по отношению к группе сравнения (18,2 % vs 51,4; 95 % ДИ 1,6 –14,2). Имеются также различия частот генотипов rs2200733 между группами с АО и с ХОБЛ (ОШ = 4,5; 95 % ДИ 1,4–14,0; $p = 0,015$). Частота аллеля Т наименьшая в группе с АО (9,1 %), наибольшая в группе с ХОБЛ (28,3 %), достоверность различий $p = 0,006$. Частоты аллелей различаются также между группами с АО и группой сравнения ($p = 0,014$).

При сравнении частот генотипов и аллелей rs2200733 у пациентов с прогрессированием ФП и без него достоверных различий не обнаружено. При анализе частот генотипов полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него обнаружились их существенные колебания. Частота генотипа СС была выше в группах у пациентов с прогрессированием ФП, по сравнению с пациентами без прогрессирования на фоне СД и ХОБЛ. и наоборот – ниже, на фоне ГТ и в группе ФП + ГБ (таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Частота генотипов полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий

Генотипы	ФП+ГБ				ФП+ГБ+СД			
	прогрессирование ФП				прогрессирование ФП			
	НЕТ		ЕСТЬ		НЕТ		ЕСТЬ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТТ	0	0	0	0	0	0	0	0
СТ	8	47,1	11	55,0	7	41,2	5	26,3
СС	9	52,9	9	45,0	10	58,8	14	73,7
Генотипы	ФП+ГБ+ГТ				ФП+ГБ+ХОБЛ			
	прогрессирование ФП				прогрессирование ФП			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ТТ	0	0	0	0	2	18,2	0	0
СТ	2	25,0	6	35,3	4	36,4	9	47,4
СС	6	75,0	11	64,7	5	45,5	10	52,6

В таблице 3.22 показаны результаты сравнения средних значений ряда показателей в группах носителей генотипов СТ и ТТ полиморфизма rs2200733 с помощью теста Манна-Уитни. Получены достоверные различия по уровню триглицеридов, индекса атерогенности, креатинина, фибриногена и прогрессированию ФП. Индекс атерогенности и уровень креатинина были больше у носителей генотипа СТ, по сравнению с носителями генотипа СС. Тогда как уровень триглицеридов, фибриногена и продолжительность временного интервала до развития приступа ФП были выше у носителей генотипа СС, по сравнению с носителями генотипа СТ. В доступной литературе не описано различий по уровню, вышеперечисленных показателей между носителями разных генотипов rs2200733. За исключением продолжительности временного промежутка до рецидива ФП. Parvez В. обнаружил, что рецидив ФП после кардиоверсии возникает быстрее у носителей аллеля Т, причем в дозозависимой

манере: гомозиготы ТТ – 7 дней (межквартильный диапазон 4–56 дней); гетерозиготы СТ – 54 дня (28–135) и гомозиготы СС 64 дня (29–180), $p = 0.03$ [104]. То есть, данные, полученные на группе больных с ФП в Новосибирске, совпадают с результатами Parvez B. [104].

Таблица 3.22 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs2200733

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
ИА	СТ	59	1,988	1,232	0,009*
	СС	104	1,563	1,359	
ТГ, ммоль/л	СТ	59	2,946	2,358	0,072
	СС	104	3,743	2,432	
Креатинин, ммоль/л	СТ	59	101,532	25,431	0,026*
	СС	104	91,715	32,081	
Фибриноген, г/л	СТ	59	75,040	135,115	0,020*
	СС	104	117,735	151,255	
Рецидивы ФП	СТ	37	5,74	2,878	0,001*
	СС	70	7,57	2,555	
Примечание: * статистически значимые значения.					

На четырех независимых когортах показана ассоциация rs2200733 с ФП [103]. Однако позднее в Польше не нашли ассоциации этого полиморфизма в случае изолированной ФП у лиц до 40 лет, а в США нашли: ОШ 1, 62 (95 % ДИ, 1,16–2,27; $p = 0,004$) [87]. В метаанализе, опубликованном в 2013 году (10546 пациентов с ФП и 72789 человек в контроле), отношение шансов развития ФП, ассоциированной с rs2200733 составляет 1,89 (95 % CI 1,62–2,16; $p < 0,001$) [97]. Биологическая основа электрической нестабильности сердца, обусловленная этим некодирующим вариантом – неизвестна. Но при детальном анализе ЭКГ оказалось, что имеется ассоциация между генотипами rs2200733 и продолжительностью интервала PR [68]. В группе носителей ТТ средний

интервал PR составлял ($189,5 \pm 35,8$) мс по сравнению со средними интервалами PR ($172,0 \pm 29,0$) и ($171,0 \pm 27,1$) мс для групп СТ и СС соответственно ($p = 0,013$ и $p = 0,006$) [29]. Кроме того, другими исследователями было показано влияние rs2200733 на клиническую экспрессию редких мутаций ионных каналов сердца, связанных с семейной ФП. На этом основании они сформулировали гипотезу о сложной генетической архитектуре ФП, которая включает как редкие, так и распространенные генетические варианты [218]. В ходе большого международного исследования была показана ассоциация rs2200733 с ишемическим и с кардиоэмболическим инсультами [157]. А по данным Lahtinen A. М. повышен риск внезапной сердечной смерти у носителей аллеля Т. Эффективность применения катетерной абляции для лечения ФП тоже ассоциирована с rs2200733 [140]. Авторы даже полагают, что полиморфизм rs2200733 может быть перспективным в качестве объективного маркера, который можно использовать в качестве клинического инструмента для отбора пациентов для лечения ФП с помощью катетерной абляции [122; 139].

3.4.3 Частота генотипов и аллелей полиморфизма –174G/C (rs1800795) гена IL-6 у пациентов с сопутствующими заболеваниями, ассоциация с клиническими данными

При изучении ассоциации полиморфизма полиморфизма rs1800795 гена IL-6 было выявлено, что нашей выборке чаще встречался генотип CG – 49,7 %. А соотношение полов распределилось таким образом: у мужчин генотип CG отмечался в 50,5 % случаев, а у женщин – в 48,2 %. Что касается частоты аллелей, среди лиц мужского и женского пола значения равные – 52,7 %, достоверность между ними также не доказана.

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группе пациентов без разделения по полу, а также отдельно у мужчин и женщин представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группе пациентов без разделения по полу, отдельно у мужчин и женщин

Генотипы	Общая группа		Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%	n	%
CC	37	22,4	24	22,0	13	23,2
CG	82	49,7	55	50,5	27	48,2
GG	46	27,9	30	27,5	16	28,6
Аллели	%		%		%	
C	47,3		47,3		47,3	
G	52,7		52,7		52,7	

Далее был выполнен анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с разными сопутствующими заболеваниями (таблица 3.24).

Таблица 3.24 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний

Генотипы	ФП+ГБ		ФП+ГБ+ХОБЛ		ФП+ГБ+ГТ		ФП+ГБ+СД		ФП+ГБ+АО	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
CC	10	27,0	7	23,3	7	28,0	2	5,6	9	27,3
CG	17	46,0	14	46,7	13	52,0	21	58,3	15	45,4
GG	10	27,0	9	30,0	5	20,0	13	36,1	9	27,3
Аллели	%		%		%		%		%	
C	50,0		46,7		54,0		34,7		50,0	
G	50,0		53,3		46,0		65,3		50,0	

Получены значимые различия частот генотипов rs1800795 гена IL-6 между группами с СД и с группой сравнения ($p = 0,047$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа CC в группе с СД значительно меньше, по сравнению с группой с группой сравнения (5,6 % vs 27,0; $p = 0,024$). Имеются также различия частоты генотипа CC rs1800795 между группами с СД и с ГТ ($p = 0,025$), с СД и с

АО ($p = 0,020$). Не получено значимого повышения частоты аллеля С в группе с ХОБЛ. Хотя Волчкова Е. А. и соавторы (2015) проверяя гипотезу о том, что развитие ФП у пациентов с ХОБЛ напрямую связано с системой воспаления, обнаружили ассоциацию с rs1800795. Факторами, связанными с ФП оказались: ЛП ($p = 0,027$) и носительство С аллеля полиморфного маркера G (-174) С гена IL-6 ($p = 0,003$).

При сравнении частот генотипов и аллелей rs1800795 гена IL-6 у пациентов прогрессированием ФП и без него достоверных различий не обнаружено. Возможно, это связано с относительно небольшим размером исследуемой группы. Ранее ряд авторов показали ассоциацию полиморфизмов rs2200733 и rs1800795 с послеоперационной фибрилляцией предсердий.

При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с прогрессированием ФП и без него обнаружились их существенные колебания: частота генотипа СС выше у пациентов с прогрессированием ФП в группах с ГТ и с группой сравнения, в группе с ХОБЛ – ниже, а в группе с СД она одинакова у пациентов с прогрессированием ФП и без него. В группе с ГТ прогрессирование ФП значимо реже отмечалось у носителей генотипа СG, $p = 0,030$ (таблица 3.25).

Таблица 3.25 – Частота генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием, либо отсутствием прогрессирования ФП

Генотипы	ФП+ГБ				ФП+ГБ+СД			
	прогрессирование ФП				прогрессирование ФП			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CC	3	17,6	7	35,0	1	5,9	1	5,3
CG	10	58,8	7	35,0	9	52,9	12	63,2
GG	4	23,5	6	30,0	7	41,2	6	31,6
Генотипы	ФП+ГБ+ГТ				ФП+ГБ+ХОБЛ			
	прогрессирование ФП				прогрессирование ФП			
	нет		есть		нет		есть	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CC	1	12,5	6	35,3	4	36,4	3	15,8
CG	7	87,5	6	35,3	3	27,3	11	57,9
GG	0	0	5	29,4	4	36,4	5	26,3

У части пациентов в течение года после стационарного лечения произошла кардиоэмболия. При сравнении частот генотипов rs1800795 гена IL-6 у пациентов с кардиоэмболией и без нее получены достоверные различия в виде повышения частоты носительства гетерозиготного генотипа CG у пациентов с кардиоэмболией (OR=2,25; 95 % ДИ 1,01–5,04 p = 0,05) (таблица 3.26).

Таблица 3.26 – Частота генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 у пациентов с наличием или отсутствием кардиоэмболии

Генотипы	Кардиоэмболия			
	нет		есть	
	n	%	n	%
CC	33	24,8	4	12,5
CG	61	45,9	21	65,6
GG	39	29,3	7	21,9
Значимость различий, p	0,117			
CG+GG	100	75,2	28	87,5
CC	33	24,8	4	12,5
Значимость различий, p	0,161			
CC+GG	72	54,1	11	34,4
CG	61	45,9	21	65,6
Значимость различий, p	0,05			
Относительный риск	2,25			
95 % ДИ ОР	1,01–5,04			

В таблице 3.27 приведены результаты сравнения средних значений ряда показателей в группах носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6. Получены достоверные различия по уровню ХС ЛПВП, креатинина, ДАД.

Таблица 3.27 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
ХС ЛПВП, ммоль/л	CC	37	1,545	0,736	0,020*
	CG	82	1,977	0,952	
	GG	46	1,791	0,782	
Креатинин, мкмоль/л	CC	37	94,891	24,007	0,016*
	CG	82	94,423	32,471	
	GG	46	97,244	30,107	

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
Галектин-3, нг/мл	CC	37	132,982	204,713	0,065
	CG	82	62,266	127,746	
	GG	46	49,240	96,753	
ДАД, мм рт ст	CC	37	84,16	11,182	0,032*
	CG	82	78,13	9,540	
	GG	46	77,46	9,453	
Примечание: * статистически значимые показатели.					

При сопоставлении уровня изучаемых показателей у носителей генотипа CC с объединенной группой носителей генотипов CG и GG достоверность различий сохраняется (таблица 3.28). У носителей генотипа CC уровень галектин-3 оказался значимо выше, чем у носителей двух других генотипов, $p = 0,022$.

Таблица 3.28 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6

Показатели	Генотипы	n	Среднее	Стандартное отклонение	p
ХС ЛПВП, ммоль/л	CG + GG	128	1,910	0,896	0,008*
	CC	37	1,545	0,736	
Креатинин, мкмоль/л	CG + GG	128	95,437	31,551	0,012*
	CC	37	94,891	24,006	
Галектин-3, нг/мл	CG + GG	128	57,585	117,322	0,022*
	CC	37	132,982	204,713	
ДАД, мм рт ст	CG + GG	128	77,89	9,477	0,004*
	CC	37	84,16	11,182	
Примечание: * статистически значимые значения.					

Таким образом, при сопоставлении уровня изучаемых показателей у носителей генотипа CC с объединенной группой носителей генотипов CG и GG

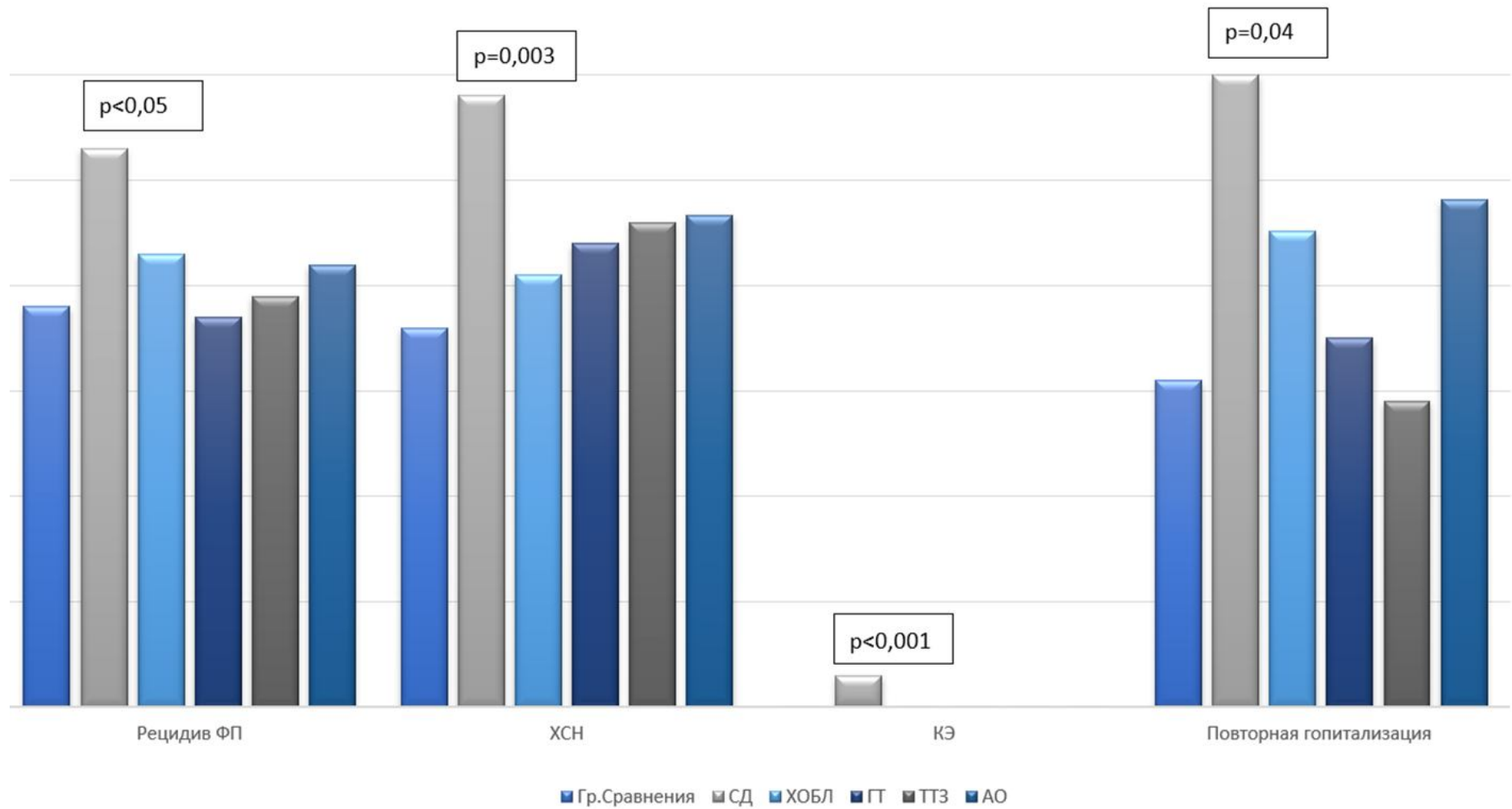
достоверность различий сохраняется. У носителей генотипа СС уровень галектина оказался значимо выше, чем у носителей двух других генотипов, $p = 0,022$. Вторичная форма ФП как мультифакториальное заболевание развивается под влиянием многих факторов, как внешней, так и наследственной природы. Сложность этиопатогенеза заболевания ставит крайне непростую задачу по поиску факторов, играющих ведущую роль в развитии патологического процесса. В настоящее время проведены ассоциативные исследования ФП с полиморфизмами более 260 генов, выполнены полногеномные ассоциативные исследования. Воспроизводимость результатов зависит от целого ряда факторов: возраст, пол, сопутствующие заболевания, этническая принадлежность, пенетрантность, экспрессивность, плейотропность, различные эпигенетические влияния и др. Тем не менее, каждое новое исследование вносит свой вклад в изучение такого сложного феномена, как вторичная форма ФП, способствует накоплению знаний, приближая то время, когда терапевтические вмешательства будут индивидуализированными, основанными на понимании особенностей патологического процесса у каждого пациента с генетической точки зрения.

В настоящем исследовании показаны ассоциации полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs1800795 гена IL-6 и rs220073 с фибрилляцией предсердий на фоне сопутствующих заболеваний: ХОБЛ, гипотиреоз, СД, АО. Обнаружены ассоциации полиморфизмов rs1378942 и rs1800795 с риском прогрессирования ФП на фоне отдельных сопутствующих заболеваний. Кроме того, выявлены ассоциации: rs1378942 с уровнями глюкозы, ХС ЛПВП, ТГ, СКФ, креатинина, систолического и ДАД, ЛП; rs220073 с уровнями триглицеридов, индекса атерогенности, креатинина, фибриногена и с прогрессированием ФП; rs1800795 с уровнями ХС ЛПВП, креатинина, ДАД, галектин-3.

3.5 Частота и характер осложнений на фоне медикаментозной и электрической кардиоверсии у больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией и приверженность к лечению

Лечение пациентов с ФП включает в себя контроль ритма желудочков, восстановление и поддержание синусового ритма, и предупреждение осложнений в виде сердечно-сосудистой недостаточности и тромбоэмболии. Наиболее важными причинами для восстановления синусового ритма являются уменьшение симптомов, улучшение гемодинамики, снижение риска тромбоэмболических осложнений и предупреждение ремоделирования предсердия (в дальнейшем это является важным фактором для сохранения синусового ритма [117; 168]. Восстановление синусового ритма при ФП можно осуществить с помощью медикаментозной (МТ) или электрической кардиоверсии (ЭИТ). Как правило, лекарственные средства используются перед электрической кардиоверсией, ставшей стандартной процедурой. В настоящее исследование не включались больные подвергшиеся радиочастотной абляции.

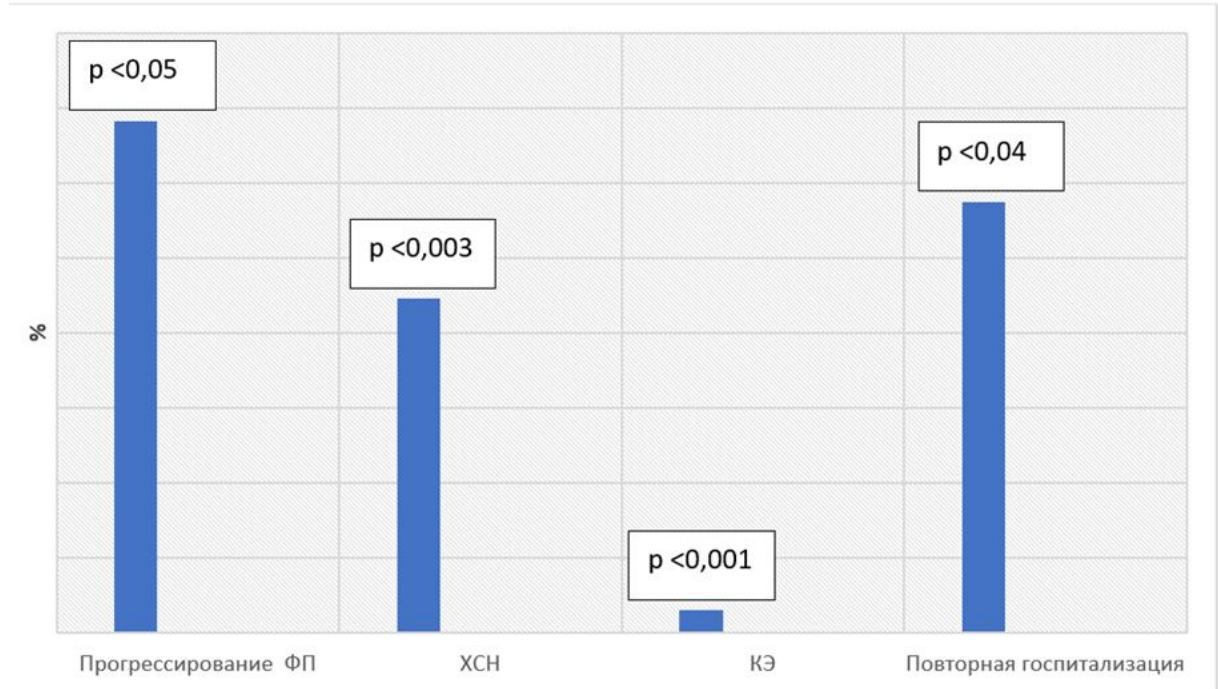
Создание новых лекарственных препаратов увеличило популярность медикаментозной кардиоверсии [71]. Частота успеха ЭИТ, по литературным данным, варьирует от 64 % до 96 % [129; 167; 168]. Для оценки эффективности проводимой терапии, мы изучили развитие рецидива ФП, прогрессирование ХСН, частоту эпизодов кардиоэмболии и повторной госпитализации при различных видах терапии. При оценке использования разных форм терапии в когорте больных ФП при ГБ в сочетании экстракардиальными заболеваниями установлено, что отсутствие достоверных различий эффективности медикаментозной и электрической кардиоверсии было свойственно всем клиническим группам пациентов, независимо от характера коморбидной патологии, кроме группы больных СД. Так, у больных СД на фоне электрической кардиоверсии значимо чаще развивалась ХСН ($p = 0,003$), кардиоэмболия ($p < 0,001$), госпитализация ($p = 0,04$) и прогрессирование ФП ($p < 0,05$), по отношению к группе сравнения (рисунок 3.12).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.12 – Прогрессирования ФП и развитие осложнений ФП в течение года различных клинических группах

Установлены случаи прогрессирования ФП (трансформация пароксизмальной формы в хроническую), развития ХСН и случаи повторной госпитализации по всем причинам у больных СД (рисунок 3.13).



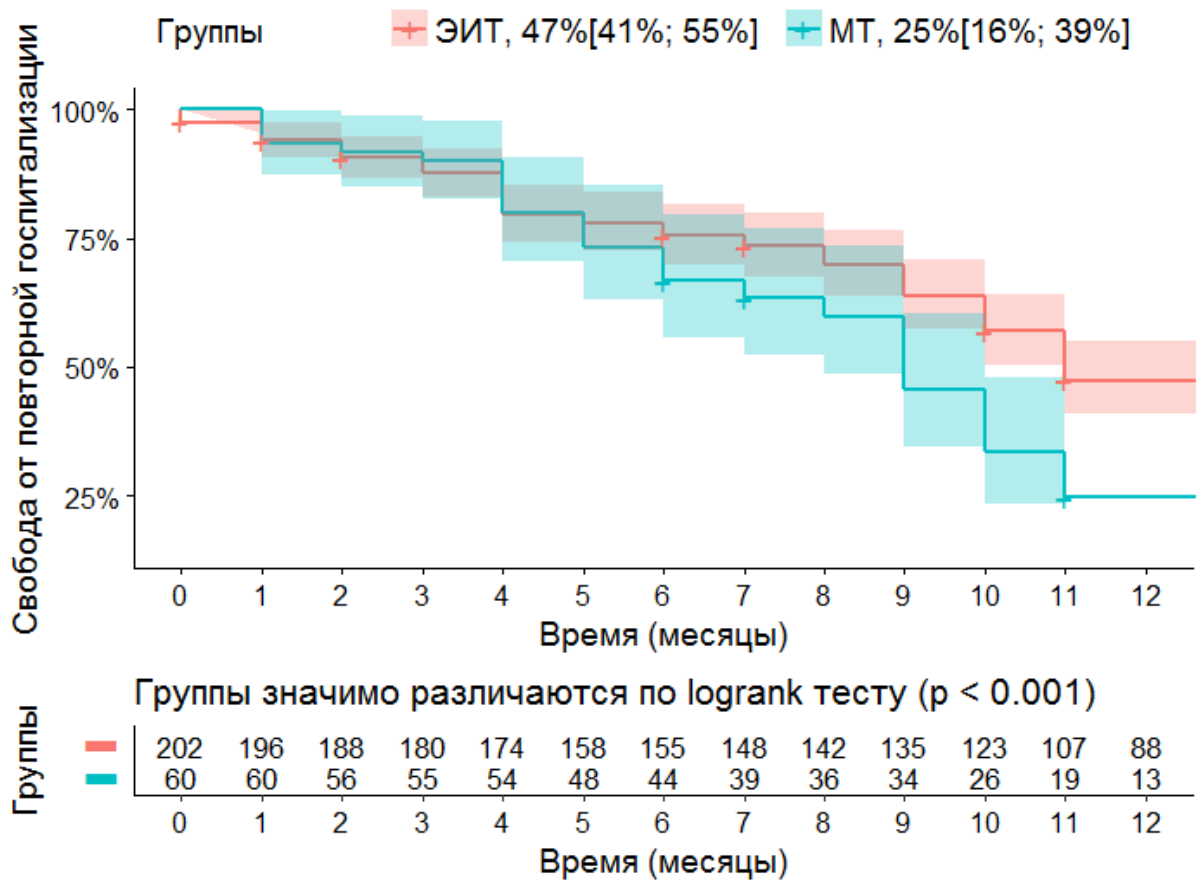
Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.13 – Прогрессирование ФП и развитие осложнений фибрилляции предсердий у больных ГБ в сочетании СД на фоне ЭИТ

При оценке частоты развития рецидива ФП и других осложнений в остальных клинических группах не выявлено статистически значимой разницы между ними, хотя и установлено, что больные ТТЗ госпитализировались реже, относительно больных остальных групп. Это подтверждает взаимосвязь этих форм осложнений с ФП, при этом роль сопутствующей патологии не исключается.

В связи с тем, что все группы были сопоставимы по частоте проводимой терапии (кроме больных сахарным диабетом) пациенты были разделены на две подгруппы больных, у которых для восстановления синусового ритма

использовалась электрическая кардиоверсия (ЭИТ – 76,4 %) и больные, которым проводилась только медикаментозная кардиоверсия (МТ – 23,5 %). Оказалось, что пациенты, которым проводилась только медикаментозная кардиоверсия, госпитализировались по поводу повторных приступов ФП чаще, по сравнению с группой пациентов, которым проводилась электрическая кардиоверсия ($p < 0,001$) (рисунок 3.14).



Примечание: ЭИТ – электроимпульсная терапия; МТ – медикаментозная терапия.

Рисунок 3.14 – Повторная госпитализация при электроимпульсной и медикаментозной кардиоверсии

Риск развития инсульта у пациентов с ФП нарастает при наличии сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также других коморбидных заболеваний [146]. Доказано, ФП повышает риск развития мозгового инсульта в пять раз [177]. Установлено, что при сочетании четырех

диагнозов сердечно-сосудистой патологии (ФП, ГБ, СД и ХСН), риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений выше, чем при каждом из них в отдельности [204]. В представленном исследовании не было выявлено ни одного случая смерти. Ишемический инсульт случился у 3 пациентов с СД. Возможно, такая разница с данными мировой практики связана с количеством выборки и рациональной антикоагулянтной терапией с доступностью новых пероральных антикоагулянтов.

Так как ХСН является финальным этапом сердечно-сосудистого континуума, и прогноз жизни больных с данной патологией во многом определяется скоростью прогрессирования сердечной недостаточности, которая в том числе зависит от наличия ФП [207], мы оценили развитие ХСН во всех клинических группах.

В последние годы активно подвергаются сравнительному анализу два основных направления в лечении больных с рецидивирующей ФП: восстановление синусового ритма и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) при сохраняющейся ФП. Результаты многоцентровых исследований RACE и AFFIRM не обнаружили достоверных отличий в прогнозе больных при сравнении стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС при ФП, а также пациенты не отличались по риску госпитализаций в связи с ухудшением сердечной недостаточности [52; 85]. В настоящем исследовании получены аналогичные данные. Развитие ХСН не зависело от выбранной тактики, ЭИТ или МТ (рисунок 3.15).

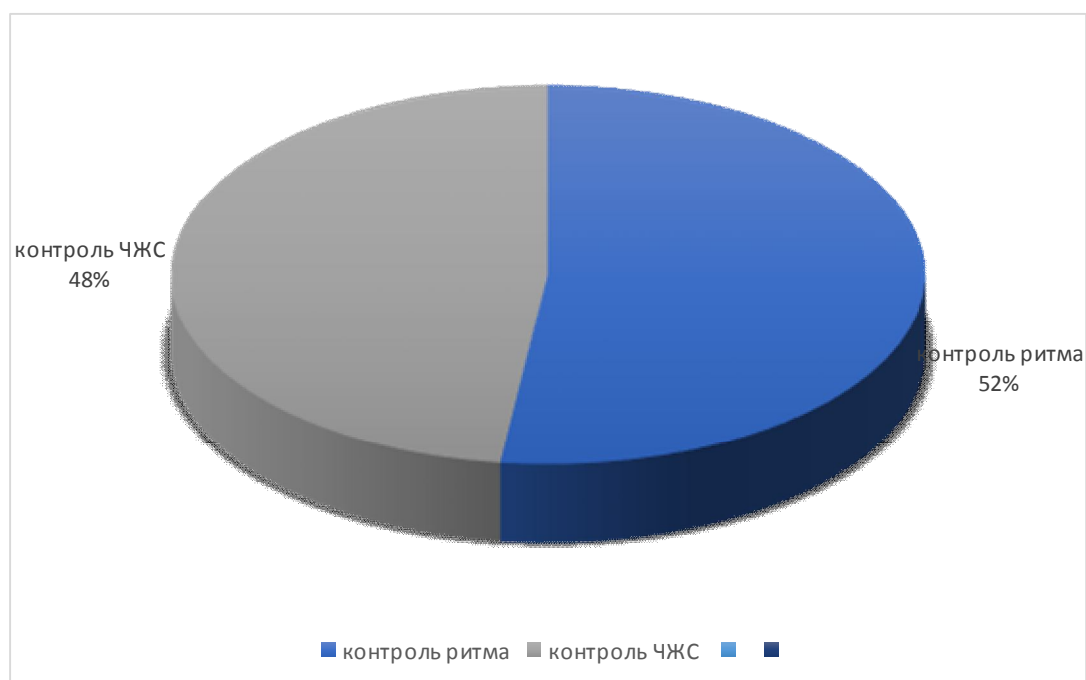


Рисунок 3.15 – Развитие ХСН в зависимости от выбранной тактики ведения

Оценка развития ХСН по кривой Каплан - Мейера показала, что частота развития ХСН также не зависит от формы, проведенной МТ или ЭИТ. Изучение частоты развития ХСН в различных клинических группах выявило значимое ее увеличение в группах больных СД, ТТЗ и АО, по отношению к группе сравнения (таблица 3.29).

Таблица 3.29 – Прогрессирование хронической сердечной недостаточности

Клинические группы	Увеличение ФК ХСН кол-во, %[95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
ХОБЛ	89 % [72 %; 96 %]	> 0,999
ГП	91 % [80 %; 96 %]	> 0,999
ТТЗ	97 % [87 %; 100 %]	0,004*
СД	95 % [85 %; 99 %]	0,008*
АО	96 % [87 %; 99 %]	< 0,001*

Клинические группы	Увеличение ФК ХСН кол-во, %[95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Группа сравнения	91 % [80 %; 96 %]	—
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели.		

3.6 Приверженность к терапии у больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

Известно, что первый визит к врачу как после стационара, так и при первичном обращении очень важен в плане дальнейшего выполнения пациентом рекомендованной терапии в течение длительного времени [43]. Зачастую, после однократного (первого) визита к врачу в поликлинике и получения лечебных рекомендаций, пациент перестает принимать лекарства или принимает их нерегулярно в ближайшие 6 месяцев [139]. Перед врачом стоит задача не только провести дифференциальный поиск, в плане постановки диагноза пациенту и определиться с тактикой назначения лечебных препаратов, но и оценить пациента с точки зрения предполагаемой приверженности или неприверженности к терапии. В настоящем исследовании проведен анализ приверженности к антиаритмической терапии по специализированному опроснику Мориски - Грина.

Согласно результатам валидизированного теста приверженными лечению (0 баллов) были только 37,2 % из 308 опрошенных пациентов, недостаточно приверженными (1 балл) – 15,2 % больных, не привержены лечению (2 и более) - 47,8 %. Ответы на вопросы анкеты Мориски – Грина представлены в таблице 3.30.

Таблица 3.30 – Тест Мориски – Грина

Вопросы	Да	Нет
Забывали ли Вы когда–нибудь принимать лекарства	40,5 %	59,4 %
Относитесь ли Вы невнимательно к часам приема лекарств	54,1 %	45,8 %
Пропускаете ли Вы прием лекарств, если чувствуете себя хорошо?	18,3 %	81,1 %
Если Вы чувствуете себя плохо после приема препаратов, пропускаете ли Вы следующий прием?	51,9 %	48,3 %

Средний балл по 4-х балльной шкале составил $(1,9 \pm 1,1)$, что свидетельствует о низкой приверженности к лечению. Пациенты чаще отмечали, что относились невнимательно к часам приема препаратов и что пропускали.

Кроме этого, проводилась оценка приверженности к проводимой терапии по всем 6 представленным клиническим группам, где неприверженными к лечению считали пациентов, набравших 4 балла, приверженными лечению – 2 и менее баллов (таблица 3.31)

Таблица 3.31 – Приверженность к лечению в различных клинических группах

Группы	Неприверженные к терапии	Приверженные к терапии
ФП + ГБ	25, 4 % [34 %; 60 %]	74,5 % [34 %; 82 %]*
ФП + ГБ + СД	11, 2 % [12 %; 33 %]	88,7 % [57 %; 93 %]*
ФП + ГБ + АО	48, 8 % [31 %; 96 %]	51,1 % [39 %; 66 %]*
ФП + ГБ + ХОБЛ	31, 4 % [45 %; 71 %]	68,5 % [42 %; 80 %]*
ФП + ГБ + ГТ	24, 1 % [33 %; 59 %]	75,8 % [46 %; 86 %]*
ФП + ГБ + ТТЗ	19, 2 % [15 %; 38 %]	80,7 % [51 %; 88 %]*
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели		

Таким образом, приверженность к терапии оказалась значимо низкой у всей когорты обследованных (больше неприверженных пациентов, чем приверженных), а при сравнительном анализе между клиническими группами, в

зависимости от экстракардиальных заболеваний, не было выявлено статистически значимых различий.

При оценке приверженности по возрастному показателю наилучшие показатели характеризовали возрастную категорию 55–60 лет, но не выявлено статистически значимой разницы в целом по группе и в обеих гендерных подгруппах. Установлено, что длительность ГБ не явилось значимой мотивацией приверженности, так у группы НПТ больше длительность ГБ, чем у неприверженных ($p < 0,03$). При оценке приверженности в зависимости от формы ФП, оказалось, что больные с постоянной формой ФП были более приверженными к лечению ($p = 0,001$) (таблица 3.32).

Таблица 3.32 – Приверженности к лечению в зависимости от длительности гипертонической болезни и формы фибрилляции предсердий

Показатели	Группа с ПТ кол-во, % [95 % ДИ]	Группа с НПТ кол-во, % [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
Длительность ГБ	10,1 [9,2 %; 13 %]	12,3 [10,8 %; 17 %]	0,030*
Форма ФП			
пароксизмальная	32,0 [21 %; 49 %]	40,3 [22 %; 56 %]	0,060
персистирующая	52,0 [32 %; 76 %]	49,3 [24 %; 66 %]	0,070
постоянная	16,0 [11 %; 26 %]	10,4 [8,2 %; 17 %]	0,001*
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели. НПТ – неприверженные к терапии; ПТ – приверженные к терапии			

Анализ предшествовавшей терапии среди больных с НПТ и ПТ показал, что наибольшее применение имеют ИАПФ (периндоприл и лизиноприл) и БРА (лозартан и азилсартан) – до 66 %, из них ИАПФ чаще использовались в группе НПТ ($p = 0,04$); а оценка частоты применения БРА между группами НПТ и ПТ значимых различий не выявила. Вместе с этим, рациональное использование препаратов этой группы требует внимания, так как дозы и кратность не соответствовали достижению целевых значений артериального давления у 32 %

больных. Существуют несколько основных патогенетических механизмов прямого воздействия РААС на структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий: увеличение фиброза предсердной ткани, растяжение и дилатация предсердий, прямое влияние на функцию ионных каналов и межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов предсердий [33; 35; 142]. Именно поэтому мы обратили особое внимание на назначение блокаторов РААС (рисунок 3.16).

Использование блокаторов РААС в нерациональной дозировочной форме способствует более выраженному поражению миокарда, развитию не только электрических нарушений, но и анатомических, которые ведут прогрессированию фибрилляции предсердий.

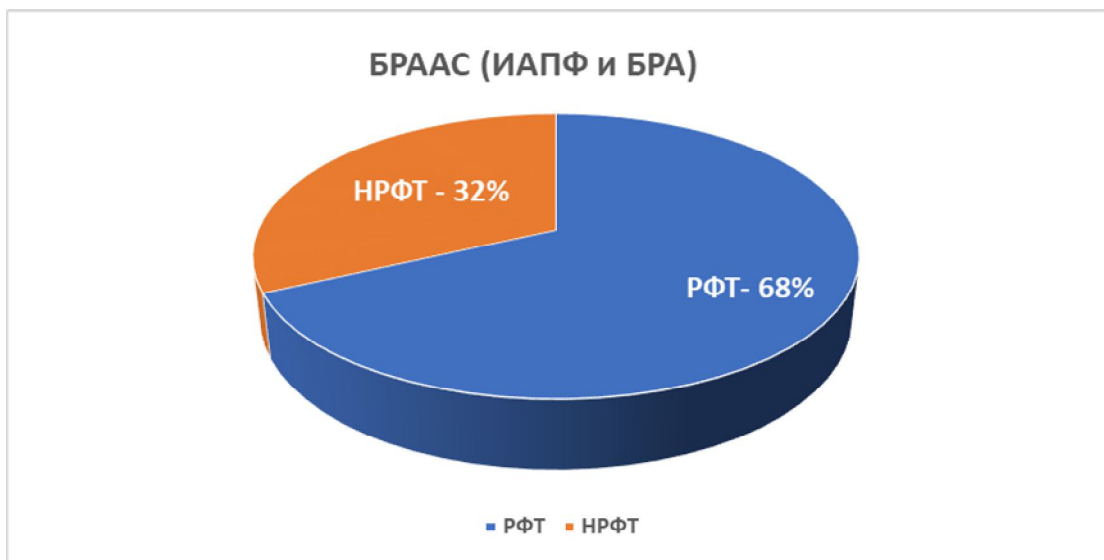


Рисунок 3.16 – Фармакотерапия блокаторами РААС

Блокаторы медленных кальциевых каналов принимали больше половины больных. При сравнительной оценке использования различных подгрупп оказалось, что дигидропиридины (амлодипин, леркенидипин) принимали до 57,8 % пациентов, а фенилалкиламины (верапамил СР) до 14,4 %.

Бета-блокаторы (бисопролол и метапролол сукцинат) из всех антиаритмических и антигипертензивных препаратов использовались в

наибольшей степени и установлена статистически значимая разница в пользу группы приверженных к лечению ($p < 0,001$), хотя надо отметить у коморбидных больных предпочтительнее использование каведилола и небиволола, поскольку эти бета-блокаторы имеют дополнительных вазодилатационный эффект. Сотолол, который представляет собой рацемическую смесь, состоящую из D-стериоизомера, блокирующего калиевые каналы и L-стереоизомера, отвечающего практически за все, бета-адреноблокирующие эффекты, принимали до 51 % больных, значимо чаще принимали больные с низкой приверженностью к лечению ($p = 0,05$). Использование амиодарона, как универсального антиаритмического средства сохраняется и значимо чаще его принимали больные из группы приверженных к лечению 32,2 % ($p = 0,032$), по сравнению с больными с низкой приверженностью 21,9 %. Сердечные гликозиды в современной терапии используются достаточно редко. В исследовании показано, что в группе пациентов, получавших дигоксин, отмечено статистически значимое увеличение смертности от любых причин на 41 % (отношение шансов (ОШ) 1,4, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–1,6, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности – на 35 % (ОШ 1,3, 95 % ДИ 1,06–1,71, $p = 0,016$), аритмогенной смертности – на 61 % (ОШ 1,6, 95 % ДИ 1,1–2,3, $p = 0,009$) [34]. Использование дигоксина в данной выборке было наименьшим (до 8 %) и чаще его получала группа приверженных к терапии пациентов ($p = 0,004$).

Другие антиаритмические препараты, как пропанорм (до 19,6 %), аллапенин (до 4,4 %) и этацизин (2,7 %) принимали значимо чаще приверженные к терапии ($p = 0,001$) по сравнению с больными с низкой приверженностью.

Говоря о антикоагулянтной терапии, надо отметить, что данная когорта с выраженным преимуществом принимает новые пероральные антикоагулянты (НОАК) – до 80,1 %, тогда как варфарин принимают 16,5 % пациентов, а 3,4 % пациентов применяли ацетилсалициловую кислоту (АСК) (рисунок 3.17).



Рисунок 3.17 – Применение антикоагулянтной терапии в общей выборке больных

Высокая приверженность наиболее часто отмечалась по отношению к приему НОАК ($p = 0,004$). Больные, которые принимали варфарин были сопоставимы (таблица 3.33).

Таблица 3.33 – Приверженность к лечению в зависимости от характера медикаментозной терапии

Прием препаратов (%)	Группа с ПТ кол-во, % [95 % ДИ]	Группа с НПТ кол-во, % [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
БАБ	91,3 [82 %; 100 %]	74,3 [62 %; 86 %]	< 0,001*
ИАПФ	38 [27 %; 53 %]	62/44 [43 %; 74 %]	0,050*
БРА	56 [36 %; 74 %]	44 [22 %; 59 %]	< 0,060
БМКК	54,6 [35 %; 62 %]	57,8 [48 %; 72 %]	0,620
дигидропиридины	31,5 [22 %; 59 %]	24,4 [11 %; 59 %]	0,420
фенилалкиламины			
Амиодарон	32,2 [29 %; 56 %]	21,9 [14 %; 56 %]	0,032*
Сотолол	29,4 [18 %; 56 %]	51,2 [32 %; 71 %]	0,050*
Дигогсин	8,0 [4 %; 19 %]	2,2 [1 %; 5 %]	0,004*

Прием препаратов (%)	Группа с ПТ кол-во, % [95 % ДИ]	Группа с НПТ кол-во, % [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р-уровень
Другие антиаритмические препараты	22,75[14 %; 32 %]	4,1 [1 %; 9 %]	0,001*
Варфарин	14,4 [4 %; 18 %]	12,1 [4 %; 16 %]	0,720
НОАК	48,8 [22 %; 56 %]	31,3 [21 %; 44 %]	0,004*
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели. НПТ – неприверженные к терапии; ПТ – приверженные к терапии. Другие антиаритмические препараты: пропанорм, этацинин, аллапенин.			

Было обнаружено, что приверженность к лечению не зависит от сопутствующих заболеваний. Отсюда, нет необходимости дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных группах пациентов, а надо говорить об этом в целом, поскольку общая приверженность остается низкой.

Для оценки социальных аспектов низкой приверженности была разработана анкета, состоящая из следующих пунктов (приложение Б):

Оцените ваше семейное положение

1. Оцените ваше семейное положение.
2. Укажите ваше образование.
3. Употребляете алкогольные напитки? Как часто?
4. Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача?
5. Лечение для Вас дорогостоящее?
6. Существует сложность режима лечения? Какая?
7. Что явилось причиной отмены лекарств самостоятельно?
 - хорошее самочувствие;
 - назначение к применению лекарств, наносящих вред организму;
 - боязнь появления побочных эффектов, описанных в инструкции;
 - фактическое появление побочных эффектов;
 - стоимость лекарственных препаратов.

При анализе полученных анкетных данных, оказалось, что основной причиной низкой приверженности для 54 % опрошенных явилась сложность режима лечения (большое количество принимаемых лекарств); опасение появления побочных эффектов отмечалось у 22 %, а фактическое появление побочных эффектов у 13 % пациентов. Для 11 % опрошенных наиболее значимой причиной оказалась высокая стоимость лекарственных препаратов.

Среди приверженных к терапии отмечалось наибольшее количество лиц с высоким уровнем образования и наличие семьи. При оценке влияния возрастного показателя на приверженность в представленной когорте не выявлено статистически значимой разницы, что возможно связано с тем, что участниками явились лица среднего возраста. В возрасте 45–60 лет человек оказывается в условиях, психологически отличающихся от прежних. В этот период поколение определяет жизнь и развитие общества в целом, выполняя самые ответственные социальные роли. В связи с высокой психологической нагрузкой, пациенты этого возраста зачастую довольствуются ограниченным вниманием к состоянию своего здоровья и к приему лекарственных препаратов.

Таким образом, главной причиной низкой приверженности среди больных ФП при ГБ с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями явилась полипрагмазия. Проблема недостаточной приверженности лечебно-профилактическим мероприятиям широко распространена во всем мире, так как на протяжении долгого времени эффективно не решалась, что обусловлено множеством факторов, в числе которых следует отметить социально-экономические, состояние системы здравоохранения, особенности состояния и поведения пациента, а также особенности назначенной ему терапии. Все эти причины, обуславливающие значимость проблемы недостаточной приверженности пациентов к лечебно-профилактическим мероприятиям, требуют комплексного подхода к ее скорому решению. Для установления причин низкой приверженности в представленной когорте также был использован опросник (приложение В). Результаты представлены в таблице 3.34.

Таблица 3.34 – Клинико-демографическая характеристика по приверженности к терапии

Показатель	группа с ПТ n = 105 n, % [95 % ДИ]	группа с НПТ n = 203 n, % [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера p–уровень
Возраст	54 [52; 59]	55 [53; 60]	0,08
Пол м/ж	56 / 49	104 / 99	0,06
Наличие семьи	77,8 % [37 %; 88 %]	41,4 % [17 %; 52 %]	< 0,02*
Высшее образование	78,1 % [46 %; 84 %]	42,6 % [27 %; 54 %]	0,004*
Уровень доходов	68,2 % [42 %; 75 %]	43,1 % [29 %; 66 %]	> 0,03*
Мотивация	88,7 % [55 %; 98 %]	21,5 % [12 %; 34 %]	> 0,05*
Доверие доктору	91,4 % [67 %; 99 %]	64,5 % [41 %; 82 %]	0,01*
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели. НПТ – неприверженные к терапии; ПТ – приверженные к терапии.			

Таким образом, на основании проведенного анализа установлено, что наличие семьи, высшего образования, уровень доходов, мотивация и доверие врачам являются факторами, повышающими приверженность лечению.

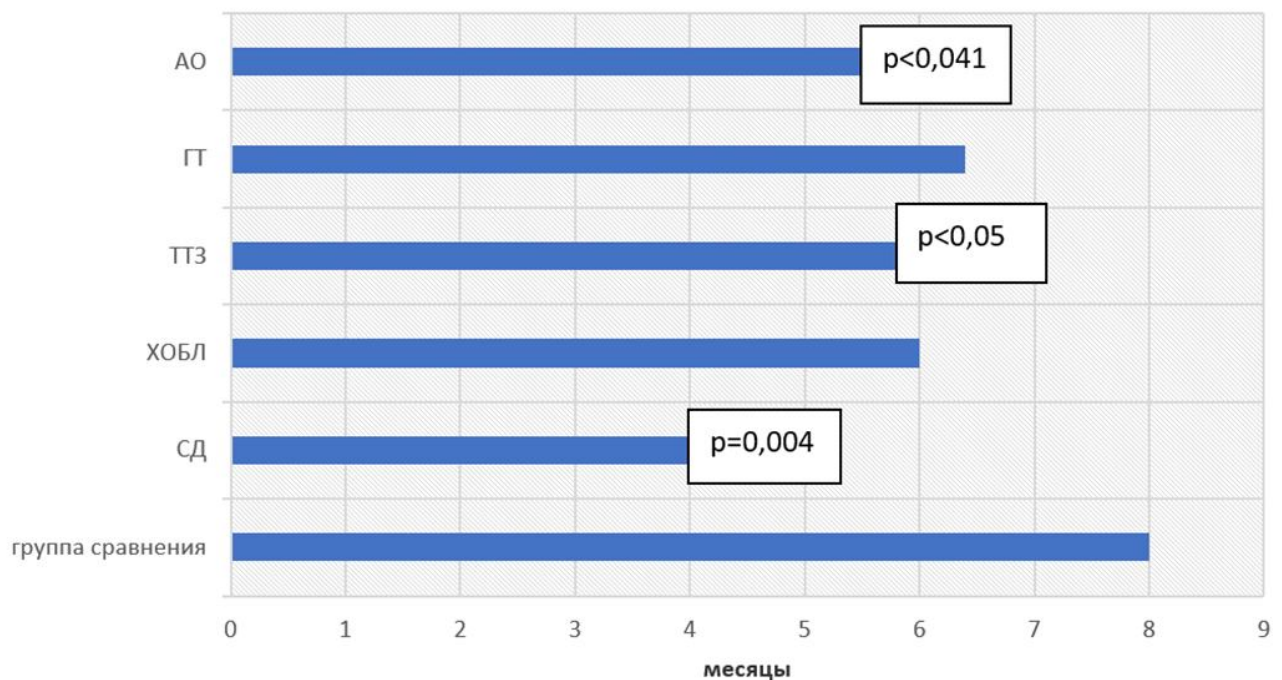
3.7 Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

В настоящее время ГБ и ФП, и коморбидные заболевания: сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, тиреотоксикоз и абдоминальное ожирение, часто встречаются в клинике внутренних болезней [30; 191; 148; 212]. Важным аспектом формирования кардиоваскулярных осложнений при ФП является эндотелиальная дисфункция и фиброз миокарда. Патогенетический каскад нарушений, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции так же связанный с хронической гипоксией и оксидантным стрессом, подробно описывается в соответствующем разделе. Прогрессирование ФП и аритмий в целом является актуальным вопросом современной кардиологии. Под

термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [195]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз. Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии известны, но в связи с ростом числа заболеваемости ФП в популяции и предположениями о том, что число новых случаев диагностирования этой патологии будет только нарастать, интерес к выявлению маркеров или предикторов развития и прогрессирования ФП, привлек внимание к этой проблеме. Так же немаловажным является тот факт, что пациенты, вошедшие в стадию прогрессирования ФП, имеют значительно большие риски развития осложнений [193]. Доказано, что патогенетическим субстратом прогрессирования ФП является структурное и электрофизиологическое изменение миокарда предсердий и процесс ремоделирования запускается задолго до развития первых пароксизмов ФП, и впоследствии после их единичного дебюта неуклонно нарастает частота и длительность пароксизма, т. е. развивается персистирующая форма [192]. Соответственно скорость развития прогрессирования равно скорости развития ремоделирования. Оценка прогрессирования ФП проводилась анализом частоты приступов фибрилляции предсердий в течении года. Выявлено, что у более 50 % пациентов с экстракардиальными заболеваниями отмечалось увеличение частоты пароксизмов более чем на 20 % (СД – 76 %; ХОБЛ – 63 %; ГТ – 57 %; ТТЗ – 64 %; АО – 58 %), а у группы больных без сопутствующей патологии частота пароксизмов была менее 20 % (ФП/ГБ – 17 %).

В сравнительном анализе представленных клинических групп установлено, что переход пароксизмальной ФП в хроническую ФП, также являющийся критерием прогрессирования, в группе больных с АО произошел в среднем через 5,5 (3,0; 6,7) месяцев, ($p = 0.004$); в группе больных с СД – через 4,0 (3,0; 7,0) месяца, также значимо быстрее, чем в группе сравнения ($p = 0.041$), а в группе больных ХОБЛ значимо чаще ($p = 0.001$) – из пароксизмальной ФП в персистирующую ФП. Больные ТТЗ, как описывалось в результатах первого этапа исследования, имеют иные патогенетические пути, связанные с развитием

дистрофии миокарда, отличающие ее от остальных коморбидных групп, у которых основной путь ремоделирования – это гипертрофия левого желудочка. Но, как и у всех остальных клинических групп, развитие экстракардиального заболевания произошло на фоне ГБ. Необходимо отметить, что стаж гипертонии у всех больных был более 5 лет. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у больных с ТТЗ отмечена через 5,8 месяцев (4,5; 11,0) ($p < 0.001$), что статистически значимо по отношению к группе сравнения (рисунок 3.18).



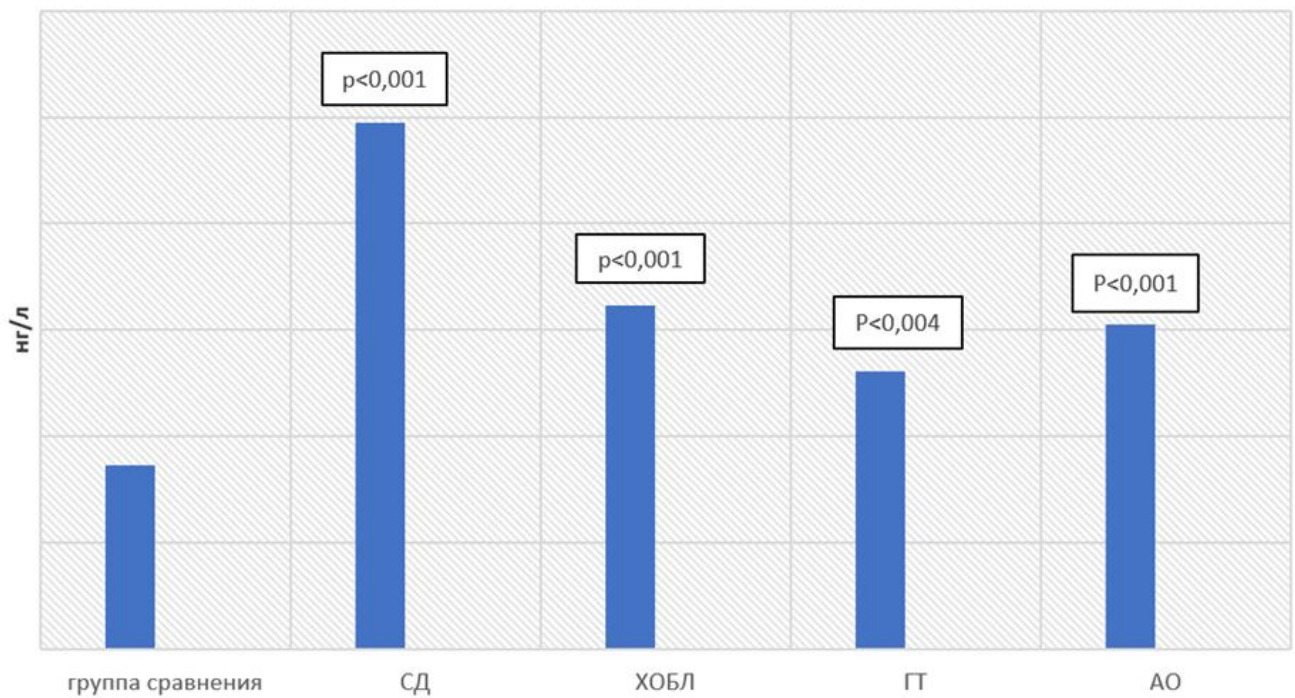
Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.18 – Среднее время до перехода пароксизмальной формы в хроническую

Для оценки факторов, вызывающих прогрессирование ФП в модели логистической регрессии, оценивались все сопутствующие заболевания. Установлено, что у больных СД в 3,05 (1,36; 5,28) раз выше риск прогрессирования ФП. Неоднократно в литературе сообщалось, что когорта больных СД наиболее сложная клинически и патогенетически [178]. Согласно данным ВОЗ, СД повышает смертность в 2–3 раза и уменьшает

продолжительность жизни на 10–30 % [4; 21]. Поражения сердечно-сосудистой системы являются причиной смерти 75–80 % больных СД. В рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается, что СД нередко сочетается с ФП. Установлено, что частота СД у больных с ФП составляет 13,1 % [177]. Риск развития ФП при наличии СД существенно возрастает [25; 59]. Все эти явления связаны с фиброзом и ремоделированием миокарда, которые способствуют прогрессированию ФП.

Интересно, что при оценке маркеров фиброза и ремоделирования галектин-3 и NT-proBNP была установлена статистическая значимость только в отношении биомолекулы галектин-3 в то время, как уровень NT-proBNP укладывался в рекомендуемый референсный интервал во всех представленных клинических группах, но у больных СД, ХОБЛ, ГТ и АО обнаружены повышенные значения (16,9 % больных имели значения выше референсных). Уровень галектин-3 в сыворотке крови был повышен в этих же группах, но в сравнительной характеристике с больными без сопутствующих заболеваний этот показатель показал статистически значимое повышение, кроме группы больных с ТТЗ. Эти же клинические группы в большей степени были подвержены прогрессированию ФП (рисунок 3.19).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения

Рисунок 3.19 – Уровень галектин-3 в сыворотке крови

Так как частота значимого повышения маркера фиброза – галектин-3 и скорость прогрессирования ФП были выявлены в одних и тех же группах (СД и АО), был проведен корреляционный анализ для установления взаимосвязей этих двух показателей. Установлено, что в группе СД: $r = 0,12$ ($p = 0,472$), а в группе АО: $r = -0,05$ ($p = 0,769$). Если $r < 0,3$, считается, что она очень слабая или нет корреляции, к тому же везде $p > 0,050$, везде корреляции статистически незначимые. В этом случае надо строить многофакторную модель линейной регрессии, где проверяются все показатели на предмет связи с продолжительностью ФП.

Для установления факторов, который влияют на развитие прогрессирования ФП, проводился регрессионный анализ. Так, путем построения моделей однофакторной и многофакторной регрессии установили предикторы прогрессирования ФП. Оценивались стадия ХСН и ФК по NYHA, данные ЭХО КГ, биохимические маркеры ремоделирования: галектин-3 и NT-proBNP и

показатели гемодинамики: ЧСС, САД и ДАД; биохимические показатели СРБ, цитокины, ММП-9, мочева кислота, СКФ, фибриноген.

Из однофакторной модели для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости $p < 0,2$, а для устранения негативного влияния коллинеарности предикторов, связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана по модулю большие 0,35 указывают на наличие связи между предикторами. Из групп связанных предикторов в модели многофакторных линейных регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели линейных регрессий строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного критерия Акаике (AIC). Таким образом, выявлены отдельные статистически значимые предикторы прогрессирования ФП: ХСН ФК ($p = 0,035$), с увеличением ХСН ФК на 1 ФК риск прогрессирования ФП повышается в 1,36 (1,03; 1,82) раз; При построении многофакторной модели логистической регрессии в полную модель включались коварианты с коэффициентами корреляции по модулю меньшим 0,5. Установлено наличие связанных, действующих мультипликативно, статистически значимых предикторов прогрессирования ФП. Это показатели ремоделирования: галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,003 (1,0006; 1,005) раз ($p = 0,016$); ЛП ($p < 0,001$), с увеличением 1 см риск увеличивается в 2,67 (1,58; 4,65) раз и ИММЛЖ, где увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раз; также показателя воспаления – с увеличением IL-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раз, и маркера сосудистой жесткости ММП-9 – увеличение на 1 н/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раз (таблица 3.35).

Таблица 3.35 – Модели логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р
однофакторные модели			полная многофакторная модель		оптимальная многофакторная модель	
Возраст лет	0,98 [0,95; 1,01]	0,194	0,99 [0,95; 1,04]	0,788	—	—
Пол /муж	0,62 [0,37; 1,05]	0,077	—	—	—	—
Пол/жен	1,6 [0,95; 2,71]	0,077	—	—	—	—
ХСН стадия	1,39 [0,99; 1,96]	0,059	—	—	—	—
ХСН ФК (NYHA)	1,36 [1,03; 1,82]	0,035*	1,1 [0,79; 1,53]	0,580	—	—
ЧСС	0,99[0,96; 1,02]	0,338	—	—	—	—
САД	1 [0,98; 1,01]	0,721	—	—	—	—
ДАД	0,99 [0,97; 1,02]	0,599	—	—	—	—
ИММЛЖ	0,98 [0,97; 1]	0,013*	0,98 [0,97; 1]	0,049*	0,98 [0,97; 1]	0,042*
ЛП	2,18 [1,35; 3,62]	0,002*	2,46 [1,43; 4,35]	0,001*	2,67 [1,58; 4,65]	< 0,001*
КДР	1,98 [0,62; 1,54]	0,048*	—	—	—	—
ФВ	1 [0,97; ,04]	0,880	—	—	—	—
Галектин-3	1,002 [1,0007; 1,004]	0,012*	1,003 [1,0002; 1,007]	0,011*	1,003 [1,0006; 1,005]	0,016*
Глюкоза	1,16 [0,95; 1,44]	0,150	1,09 [0,87; 1,39]	0,485	—	—
Мочевина	1,2 [1,02; 1,42]	0,027*	1,15 [0,95; 1,41]	0,151	—	—
СРБ	0,9 [0,77; 1,07]	0,231	—	—	—	—
IL-1	0,66 [0,49; 0,88]	0,007*	—	—	—	—
IL-6	0,63 [0,42; 0,9]	0,017*	0,69 [0,49; 0,93]	0,020*	0,65 [0,47; 0,86]	0,004*
IL-8	0,97 [0,94; 1,01]	0,131	0,97 [0,93; 1]	0,081	0,97 [0,94; 1]	0,094
IL-10	0,99 [0,98; 1]	0,100	0,99 [0,98; 1,01]	0,326	—	—

ММР–9	0,16 [0,01; 0,83]	0,083	0,17 [0,01; 0,94]	0,099	0,12 [0,01; 0,64]	0,045*
Фибриноген	1,08 [0,93; 1,25]	0,296	—	—	—	—
Мочевая кислота	1 [1; 1]	0,068	0,9985 [0,997; 1,005]	0,155	0,998 [0,996; 1,0004]	—
СКФ	1 [0,99; 1,01]	0,552	—	—	—	—
NT-proBNP	1 [1; 1]	0,473	—	—	—	—
ОХС	1,03 [0,83; 1,27]	0,790	—	—	—	—
ТГ	0,94 [0,77; 1,13]	0,495	—	—	—	—
ЛПНП	0,94 [0,71; 1,23]	0,644	—	—	—	—
ЛПВП	0,83 [0,31; 2,14]	0,694	—	—	—	—
Креатинин	1 [0,98; 1,01]	0,714	—	—	—	—
Калий	1,25 [0,66; 2,45]	0,501	—	—	—	—
Девианс пустой модели без предикторов			261,07 на 200 df			
Девианс полной модели			195,42 на 184 df		197,38 на 190 df	
Информационный критерий AIC			229,42		219,38	
Примечание: * статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, большие 1000000.						

По частоте прогрессирования ФП группы больных получавших ЭИТ и МТ достоверно не различались. Так, ЭИТ была проведена 238 больным, из них у 64 % [58 %; 71 %] выявлено прогрессирование ФП; МТ терапия была проведена 70 больным, из них у 61 % [48 %; 72 %] было установлено прогрессирование ФП.

При оценке частоты экстренной госпитализации, получены значимые данные, так 51 % [44 %; 58 %] пациентов экстренно госпитализировались после проведения электрической кардиоверсии и 26 [16 %; 37 %] – после проведения медикаментозной кардиоверсии, $p < 0,001$. Относительный риск составил 0,651 [0,5; 0,7] (таблица 3.36).

Таблица 3.36 – Расчет и сравнение бинарных показателей между группами с различными видами кардиоверсии (ЭИТ или МТ)

Переменные	Группа ЭИТ N = 238 n, % [95 % ДИ]	Группа МТ N = 70 n, % [95 % ДИ]	ОР [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, р–уровень
Госпитализация в течение года	51 % [44 %; 58 %]	28 % [16 %; 37 %]	0,651 [0,54; 0,79]	< 0,001*
Прогрессирование ФП (есть/нет)	64 % [58 %; 71 %]	61 % [48 %; 72 %]	1,061 [0,85; 1,33]	0,655
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели.				

Во всех клинических группах пациентов статистически значимых различий не выявлено, независимо от характера коморбидной патологии (рисунок 3.20).

В данном случае не следует думать, что наличие коморбидной патологии не влияет на прогрессирование ФП.



Рисунок 3.20 – Прогрессирование фибрилляции предсердий у больных после медикаментозной и электрической кардиоверсии

В заключение, говоря о вопросах, касающихся патогенетических аспектов прогрессирования ФП, которые определяют степень выраженности клинических проявлений ФП при сопутствующих экстракардиальных заболеваниях, надо отметить, что они неоднозначны. Нет сомнений в том, что при ГБ в основе декомпенсации длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур и формирования фиброза и дистрофии миокарда, что нашло подтверждение в настоящем исследовании. Обнаруженные повышенные уровни NT-proBNP и галектина-3, а также ультразвуковые признаки ремоделирования миокарда подтвердили, что статистически значимо влияют на прогрессирование ФП. В связи с этим необходим персонифицированный подход к пациенту с ФП, в условиях полученной диагностической информации электрической функции сердца и оценки функциональных возможностей ССС при переходе ее на различные уровни функционирования, в условиях сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Алгоритм математического решения представлен в главе 3.9.

3.8 III этап. Сравнительная оценка показателей гемодинамики и морфофункциональных показателей у больных гипертонической болезнью с экстракардиальными коморбидными заболеваниями с наличием, либо отсутствием фибрилляции предсердий

В конце 2017 года вышли в свет первые отечественные рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике» [28]. В представленных данных авторы стремились выявить и описать ключевые патогенетические механизмы, обусловившие сосуществование нескольких болезней у одного пациента, сохранив термин коморбидность. В опубликованной в 2018 году статье Л. Б. Лазебника и Ю. В. Конева предлагается использовать следующие классификационные критерии классификации коморбидности: генетическая

предрасположенность, локализация, тип и время возникновения, профиль заболеваний, коморбидный статус, локализация, этиология и патогенез [75]. Такой анализ позволяет правильно описать особенности развития и течения сочетанных заболеваний у конкретного больного. В настоящем исследовании были учтены все эти критерии.

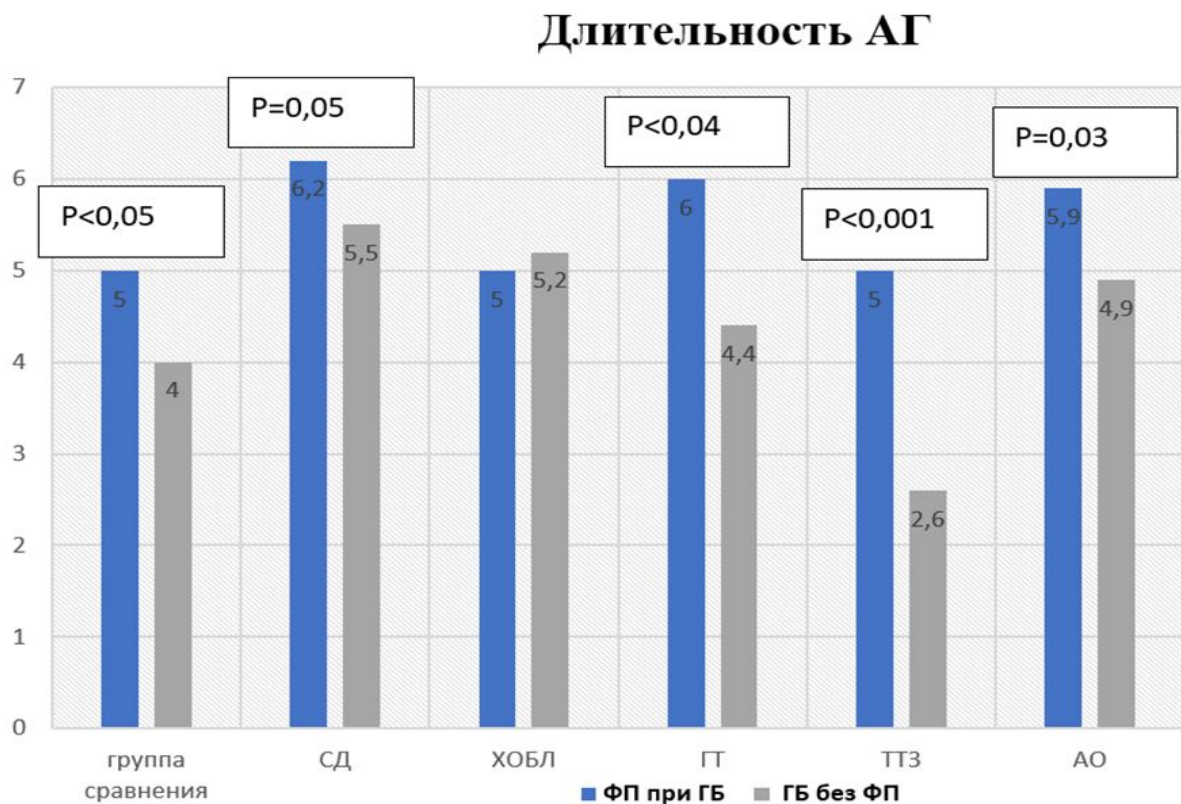
Важно подчеркнуть, что по данным амбулаторных российских регистров доля лиц с ГБ среди пациентов, обращающихся в поликлиники по поводу ССЗ, составляет более 90 %, из них с коморбидной патологией 78 % [60]. Именно поэтому в данное исследование были включены больные с ГБ и экстракардиальными коморбидными заболеваниями для оценки влияния на электрическую стабильность миокарда и выявление патогенетических особенностей течения, генетической предрасположенности развития и прогрессирования ФП в сравнительной характеристике с больными ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями без ФП.

В настоящее время артериальная гипертония рассматривается, как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП [54; 55; 66]. Роль АГ в развитии ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях, о чем говорилось в предшествующих главах [132]. Кроме того, у больных моложе 60 лет без клинических и эхокардиографических признаков сердечно-сосудистых заболеваний, то есть у пациентов с «изолированной фибрилляцией предсердий» следует тщательно исключить АГ. Нередко у таких больных при детальном обследовании, включая 24-часовое мониторирование АД, можно диагностировать ГБ.

На третьем этапе проводилось когортное сравнительное, парное исследование, в котором анализировались данные 546 пациентов. Он состоял из 2-х подэтапов. В 1-м подэтапе приняли участие 308 больных ГБ без наличия ФП, но в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО), средний возраст которых составил 52 (46,5; 57,0) года. При оценке влияния возраста на развитие ФП у больных ГБ с наличием или отсутствием ФП обнаружено, что пациенты с ГБ без ФП моложе на 3 года, их возраст составил

51 год (45,5; 56,0), а у больных с наличием ФП – 53,2 года (49,5; 58,0) ($p = 0,042$). Во втором подэтапе проводился сравнительный анализ данных 238 пациентов второго этапа с данными 308 пациентов третьего этапа.

При оценке длительности АГ, оказалось, что у больных с ФП статистически значимо дольше отмечалась АГ, по сравнению с больными без ФП, кроме группы больных с ХОБЛ. Установлена корреляционная связь развития ФП с длительностью АГ ($r = -0,332$, $p = 0,044$) (рисунок 3.21).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.21 – Длительность артериальной гипертензии у больных с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий

Существует большое количество работ посвященных значению длительности АГ и ее влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений [40; 44; 114; 143]. В данной когорте больных это нашло подтверждение. Так, при

оценке влияния длительности течения АГ на риск возникновения ФП выявлена четкая закономерность, указывающая, что чем дольше анамнез гипертонии, тем выше риск возникновения ФП ($p < 0,001$). Таким образом, длительность АГ достоверно коррелирует с развитием ФП.

При оценке липидного спектра обращает на себя внимание статистически значимое повышение ОХС, в группе больных без ФП 5,8 ммоль/л (5,0; 6,9) ($p = 0,03$), по отношению к больным ГБ и ФП 5,02 (4,1; 6,04), средняя разница составила – 0,7 (0,04; 1,4). Оценка уровня ЛПНП также показала наибольшие значения в группе ГБ без ФП – 3,4 ммоль/л (2,6; 4,5) ($p = 0,005$), а в группе сравнения – 2,4 ммоль/л (2,1; 3,02), средняя разница составила – 0,9 (0,3; 1,5). Уровень ТГ и ЛПВП в сыворотке крови статистически значимо не различался в представленных группах. Калий в группе больных ФП при ГБ составил – 4 ммоль/л (3,8; 4,2) статистически значимо отличается от значений в группе ГБ без ФП – 4,4 ммоль/л (4,2; 4,4) ($p < 0,001$), средняя разница составила – 0,3 (0,1; 0,5). Также установлен больший уровень NT-proBNP у больных с ГБ без ФП – 101,3 пг/л (94,9; 116,7) ($p = 0,047^*$), по отношению к группе ФП при ГБ – 67,9 (33,5; 115,2) статистически значимо отличается от значений средняя разница составила – 33,7 (1,4; 59,5). Галектин-3 в группе ФП при ГБ – 14,0 (7,06; 14,7) значимо ниже, чем в группе ГБ без ФП – 52,8 (13,9; 100,3) ($p < 0,001$), средняя разница составила – 38,04 (5,7; 57,2). В связи с тем, что больные с ФП наиболее сложные клинически, в данном исследовании выявлено понижение СКФ именно у них 57,9 (50,3; 70,7) значимо отличается от значений в группе ГБ без ФП – 78 (64,0; 90,0) ($p = 0,01$), средняя разница составила – 16,1 (3,0; 25,9). Это можно объяснить более регулярным наблюдением их. Но один из самых значимых эхокардиографических показателей КДР был выше в группе ФП при ГБ 5,8 (5,3; 6,2), что является вполне логичным. Средние цифры офисного САД были повышены у всей когорты больных, но группа с ГБ без ФП имела наибольшие значения – 168 (158,2; 178,2) ($p < 0,001^*$), а больные с ФП при ГБ – 154 (145,0; 165,0) статистически значимо отличается от значений в группе ФП без ГБ средняя

разница составила – 13 (4; 22), что также подтверждает рациональное ведение этой категории (таблица 3.37).

Таблица 3.37 – Расчет и сравнение статистических показателей между группами больных гипертонической болезнью с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Переменные	Группа ГБ и ФП n = 308 МЕД [ИКИ]	Группа ГБ без ФП n = 238 МЕД [ИКИ]	Разница [95 % ДИ]	U–критерий Манна – Уитни, p–уровень
Возраст, лет	56 [53; 60]	50 [45; 56]	6 [2; 11]	0,005*
ОХС, ммоль/л	5,02 [4,16; 6,04]	5,85 [5; 6,95]	0,76 [0,04; 1,45]	0,034*
ЛПНП, ммоль/л	2,42 [2,13; 3,02]	3,45 [2,65; 4,5]	0,98 [0,33; 1,58]	0,005*
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,04; 1,85]	1,75 [1,2; 1,98]	0,21 [–0,03; 0,57]	0,066
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,22; 1,72]	1,15 [0,9; 2,3]	0,17 [–0,31; 0,42]	0,379
Глюкоза, ммоль/л	5,89 [5,34; 6,27]	5,86 [5,3; 6,06]	0,04 [–0,23; 0,44]	0,615
Калий, ммоль/л	4 [3,8; 4,2]	4,4 [4,23; 4,47]	0,3 [0,15; 0,5]	< 0,001*
Мочевина, ммоль/л	5,4 [4,6; 6,76]	5,71 [4,53; 9,16]	0,49 [–0,42; 1,82]	0,361
Креатинин, мкмоль/л	101,7 [94,92; 117,29]	99,32 [93,4; 112,17]	0,69 [–4,07; 9,66]	0,569
СКФ, мл/мин	57,9 [50,32; 70,7]	78 [64; 90]	9 [3; 25,99]	0,014*
СРБ, мг/л	5,4 [4,3; 6,7]	6,35 [5,25; 6,9]	0,6 [–0,2; 1,5]	0,122
IL-1, пг/мл	5, 20[3; 7,1]	3, 34 [2; 4,1]	0,4 [0,1; 1,5]	0,132
IL-6, пг/мл	8,43[1,48;9,35]	4,3 [0,96; 10,93]	0,3 [0,33; 1,67]	0,004*
IL-8, пг/мл	41 [1,22; 1,72]	52 [1,33; 1,72]	0,21 [–0,03; 0,57]	0,469
IL-10, пг/мл	5,21 [3,8; 7,2]	4,9 [4,1; 5,43]	0,17 [–0,31; 0,42]	0,602
ММР–9, н/мл	437[313,25; 659,3]	362 [205,3; 493,1]	73 [0,33; 1,49]	0,005*
Фибриноген, г/л	5,3 [4,3; 6,8]	5,45 [4,6; 6,8]	0,3 [–0,4; 1,1]	0,378

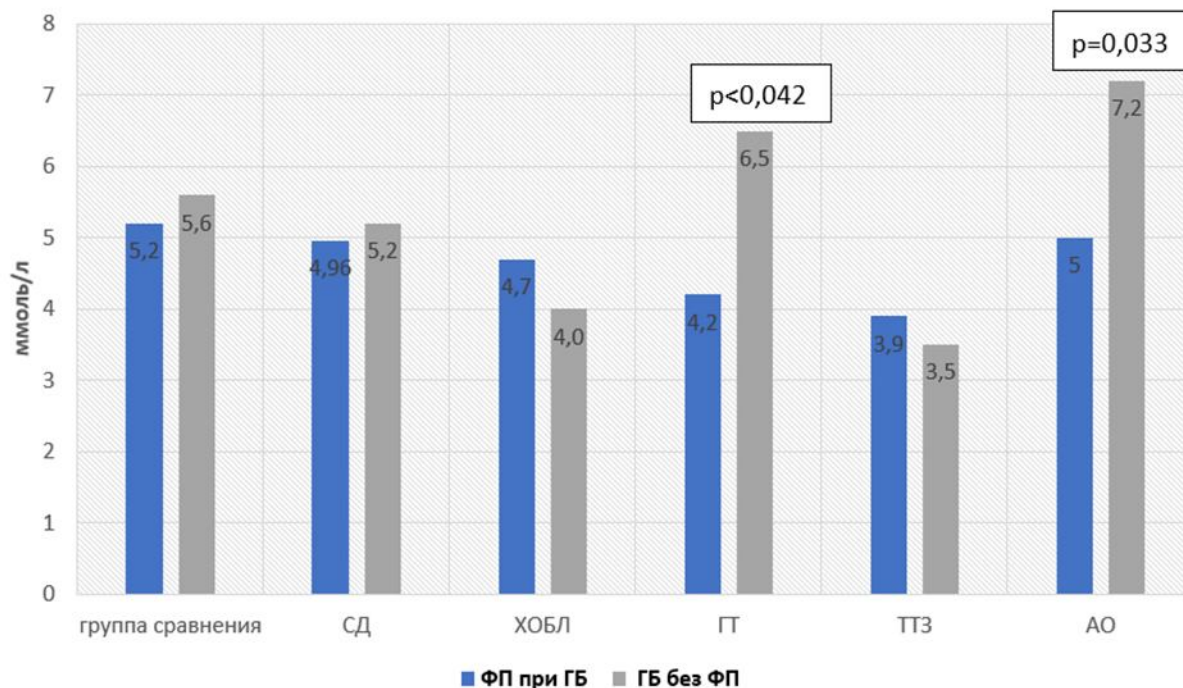
Переменные	Группа ГБ и ФП n = 308 МЕД [ИКИ]	Группа ГБ без ФП n = 238 МЕД [ИКИ]	Разница [95 % ДИ]	U–критерий Манна – Уитни, p–уровень
Мочевая кислота, ммоль/л	239,7 [143,4; 348,4]	209,45 [124,73; 315,17]	21,48 [–28,4; 106]	0,315
NT-proBNP, пг/мл	101,36 [94,92; 116,7]	87,99 [33,5; 134,2]	33,71 [1,48; 59,58]	0,047*
Галектин, нг/мл	52,8 [13,99; 100,33]	14,05 [7,06; 14,76]	38,04 [5,77; 57,24]	< 0,001*
ИММЛЖ, г/м ²	143 [125; 157]	138,5 [104,75; 174,75]	1 [–17; 22]	0,822
САД, мм.рт.ст	154 [145; 165]	168 [158,25; 178,25]	13 [4; 22]	< 0,001*
ДАД, мм.рт.ст	83 [78; 88]	86 [70; 88]	0 [–4; 8]	> 0,999
ЧСС, уд в мин	75 [67; 78]	67,5 [67; 77,5]	1 [–1; 8]	0,257
ЛП, см	4,6 [4,4; 5]	4,5 [4,4; 4,8]	0 [–0,2; 0,3]	0,542
КДР, см	5,8 [5,3; 6,2]	5,6 [5,27; 5,73]	0,3 [0,1; 0,5]	0,062*
ФВ, %	60 [55; 65]	60 [48,5; 65]	1 [–3; 6]	0,587
ДДЛЖ, (Е/А)	1,44 [1,2; 1,6]	0,6 [0,4; 0,8]	0,84 [0,75; 0,9]	0,003*
Длительность ГБ, (лет)	5 [4; 7]	3 [2; 5,25]	2 [1; 3]	< 0,001*
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели.				

Эксперты замечают, что даже при высоком нормальном артериальном давлении, возможно развитие ФП [24; 167; 204]. Ведь если мы говорим об артериальной гипертонии ее друге, ее союзнике и осложнении – гипертрофии левого желудочка, то мы можем прогнозировать, что именно желудочковые нарушения ритма будут в большей степени свойственны этим пациентам. Но нет, оказывается, в удельном весе ФП и ее причин первое место как раз отводится артериальной гипертонии [53; 69; 117], так как за гипертрофию левого желудочка отвечает она. А гипертрофия желудочков сопровождается дистрофией

предсердий, что и ведет к развитию и прогрессированию ФП. Соответственно, чем дольше ГБ, тем больше рисков развития ФП. Средняя длительность ГБ в данной когорте больных распределилась таким образом: ФП при ГБ – 5 (4,0; 7,0) лет, а в группе ГБ без ФП – 3 (2,0; 5,2) года ($p < 0,001$), средняя разница составила – 2 (1,0; 3,0) года.

Далее был проведен сравнительный анализ полученных статистически значимых показателей у больных ГБ с наличием либо отсутствием ФП при всех коморбидных состояниях (СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО). В клинических и эпидемиологических исследованиях давно установлена связь атеросклероза и ГБ и наличие множественных факторов риска, в том числе повышение ОХС, ЛПНП, ТГ, глюкозы, снижение ЛПВП [49; 53].

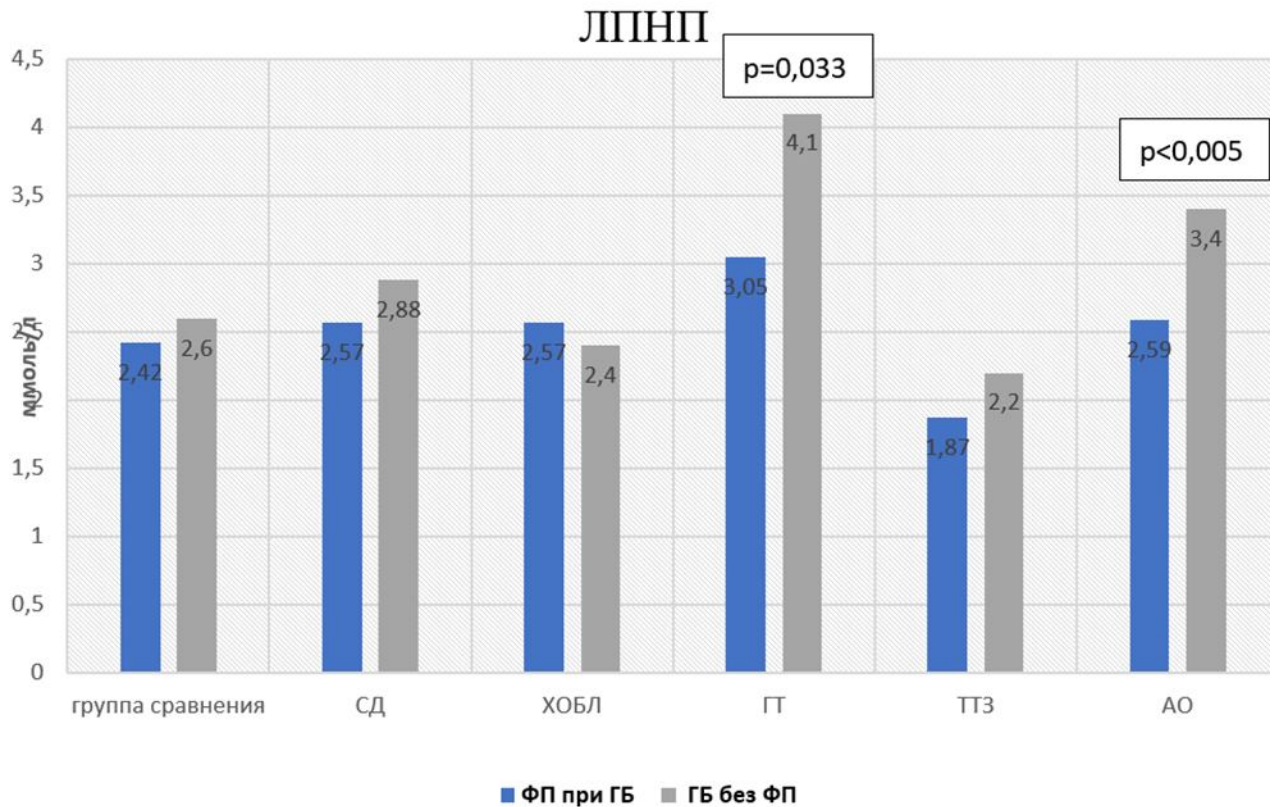
При расчете и сравнении значений биохимических показателей между представленными группами оказалось, что среднее значение ОХС выше у больных без ФП во всех группах кроме ХОБЛ и ТТЗ, а статистически значимая разница достигнута в группах больных с ГТ ($p < 0,042$) и АО ($p = 0,033$) (рисунок 3.22).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения

Рисунок 3.22 – Общий холестерин у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Уровень ЛПНП также был выше у больных ГБ без наличия ФП во всех представленных клинических группах. А у больных с ГТ ($p = 0,033$) и АО ($p < 0,005$) разница оказалась статистически значимой (рисунок 3.23).



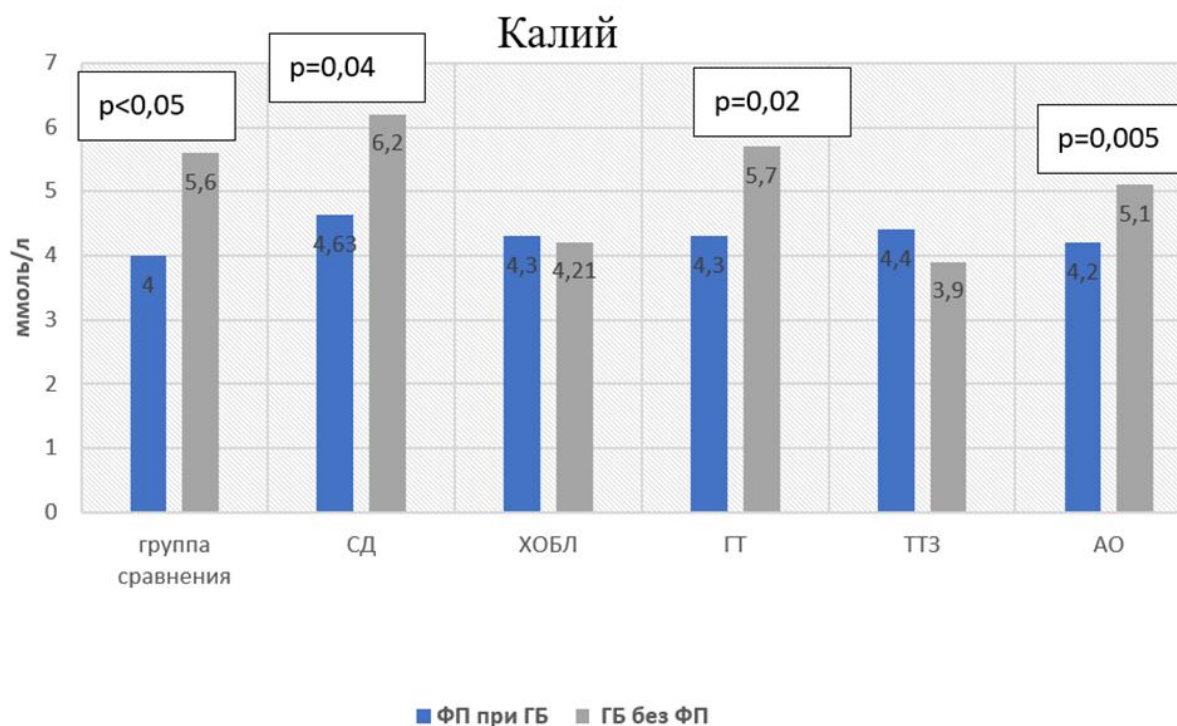
Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.23 – Уровень липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови у больных ГБ и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Обращает на себя внимание значимо повышенные значения ОХС и ЛПНП у больных без ФП, по сравнению с группой больных с ФП на фоне ГТ и АО, что вероятно, связано с наблюдением этой когорты у узких специалистов и недостаточным использованием статинотерапии.

Изменения концентрации и соотношений содержания калия в сыворотке крови могут стать причиной возникновения различных нарушений проводимости и сердечного ритма [211]. Интересно, что уровень калия в сыворотке крови не был снижен ни в одной группе. больных без ФП был более высокий, кроме больных с ХОБЛ и ТТЗ, но статистическая значимость не достигнута. А больные с ГТ, АО, СД и группа сравнения показали статистически значимую разницу, по

отношению к группам больных ФП $p = 0,02$, $p = 0,04$, $p = 0,005$ и $p = 0,05$, соответственно (рисунок 3.24).

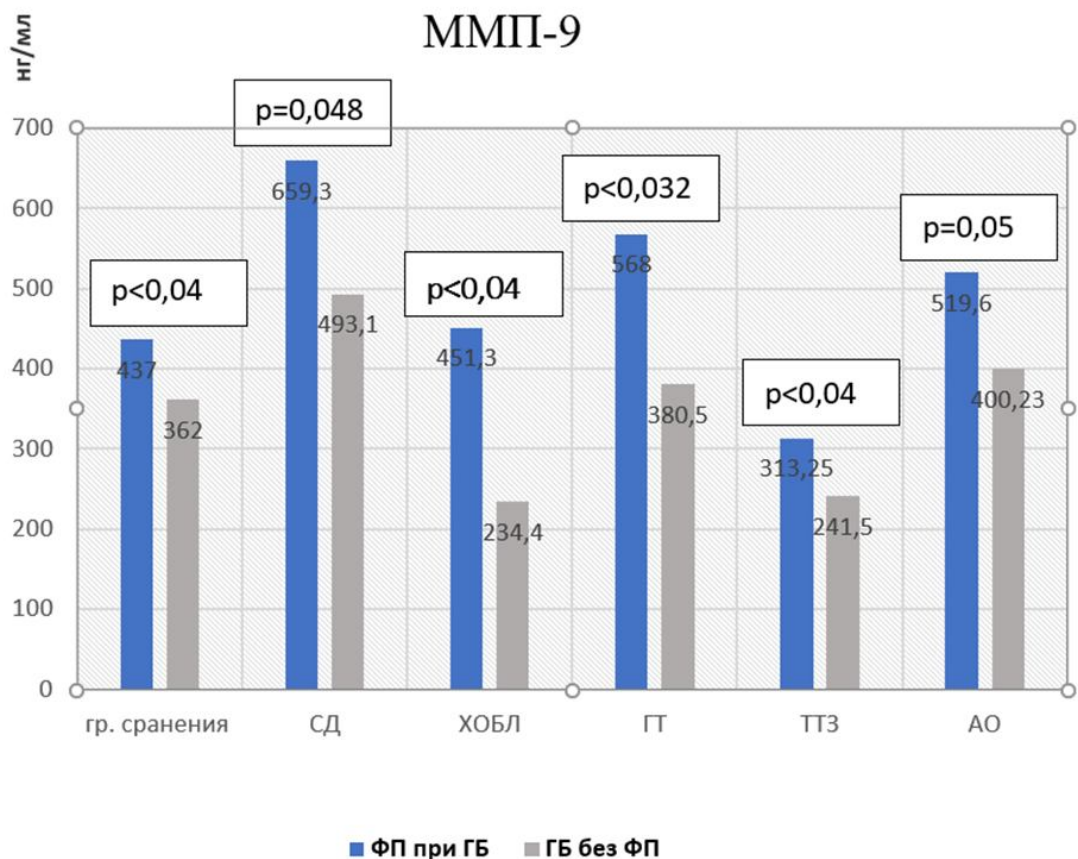


Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.24 – Уровень калия в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Интересно, что уровень K^+ был выше у больных без ФП в большинстве групп по сравнению с больными с ФП, однако значения K^+ находились в пределах референсных цифр. Известно, что клинически более сложными являются больные с ФП, которые предполагают рост этого микроэлемента в сыворотке крови, который может быть связан с разрушением клеток (а внутри клеток K^+ значительно больше (до 81 %), чем снаружи) и нарушение способности почек выведения калия из организма. Наличие более низких значений K^+ у больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями в сравнении с больными ГБ без ФП с такими же сопутствующими заболеваниями, возможно является следствием диуретической терапии, используемой при развитии ХСН у больных с ФП.

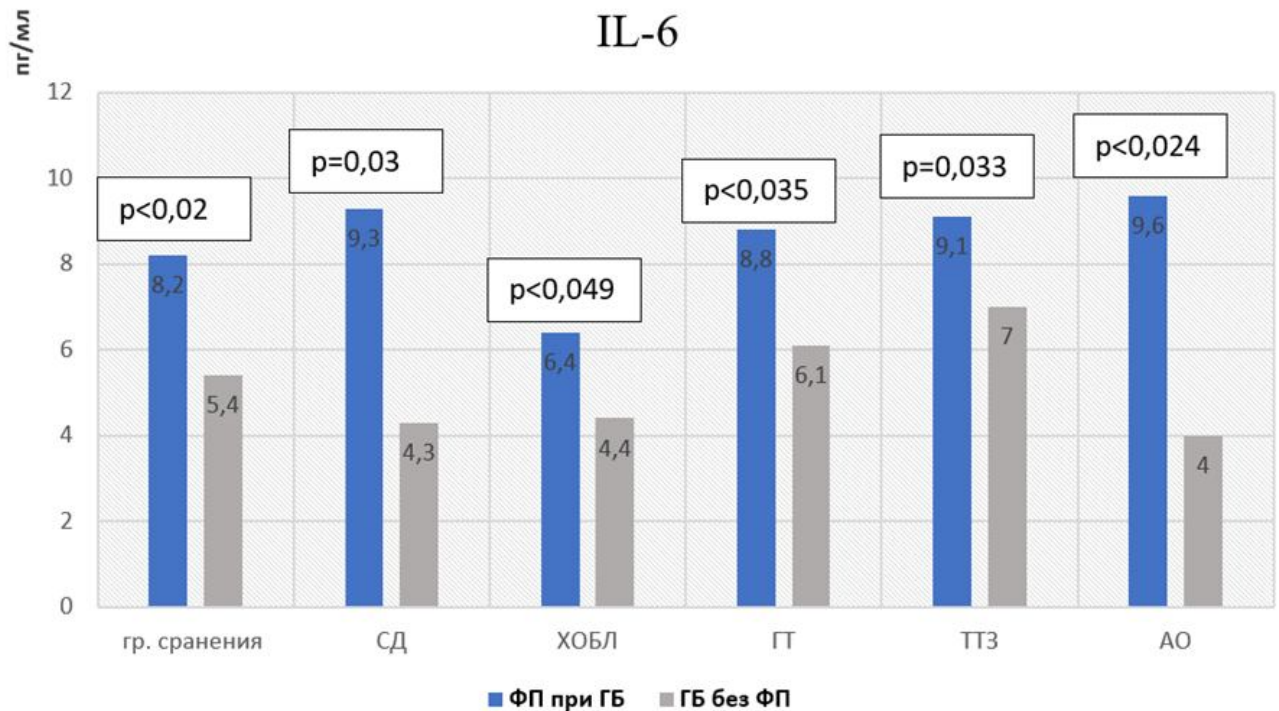
В процесс ремоделирования предсердного матрикса вовлечена ММП-9, которую считают маркером внеклеточной деградации коллагена [207]. Установлено повышение уровня ММП-9 у пациентов с ФП по сравнению с больными без наличия ФП, а также установлена связь ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП (описано в соответствующей главе). Обнаружено статистически значимое повышение ММП-9 во всех клинических группах больных ФП, по отношению к группе больных без наличия ФП. Это может быть связано с активным этапом формирования фиброза миокарда у больных с прогрессированием ФП. Описано (см. раздел 3.1), что в представленной когорте больных преобладает персистирующая формы ФП (рисунок 3.25).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.25 – Уровень матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

За последние годы также наблюдается усиление интереса к роли воспалительных процессов в патогенезе ФП и их маркеров провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При сравнении уровня в сыворотке крови IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 между группами с наличием либо отсутствием ФП, только IL-6 показал статистически значимую разницу, он оказался выше у больных с ФП, что еще раз подтверждает значение этого маркера в развитии ФП. А сравнение между представленными клиническими группами в зависимости от наличия или отсутствия ФП показал, что при всех сопутствующих заболеваниях без исключения концентрация IL-6 достоверно выше по сравнению с больными без наличия ФП (рисунок 3.26).

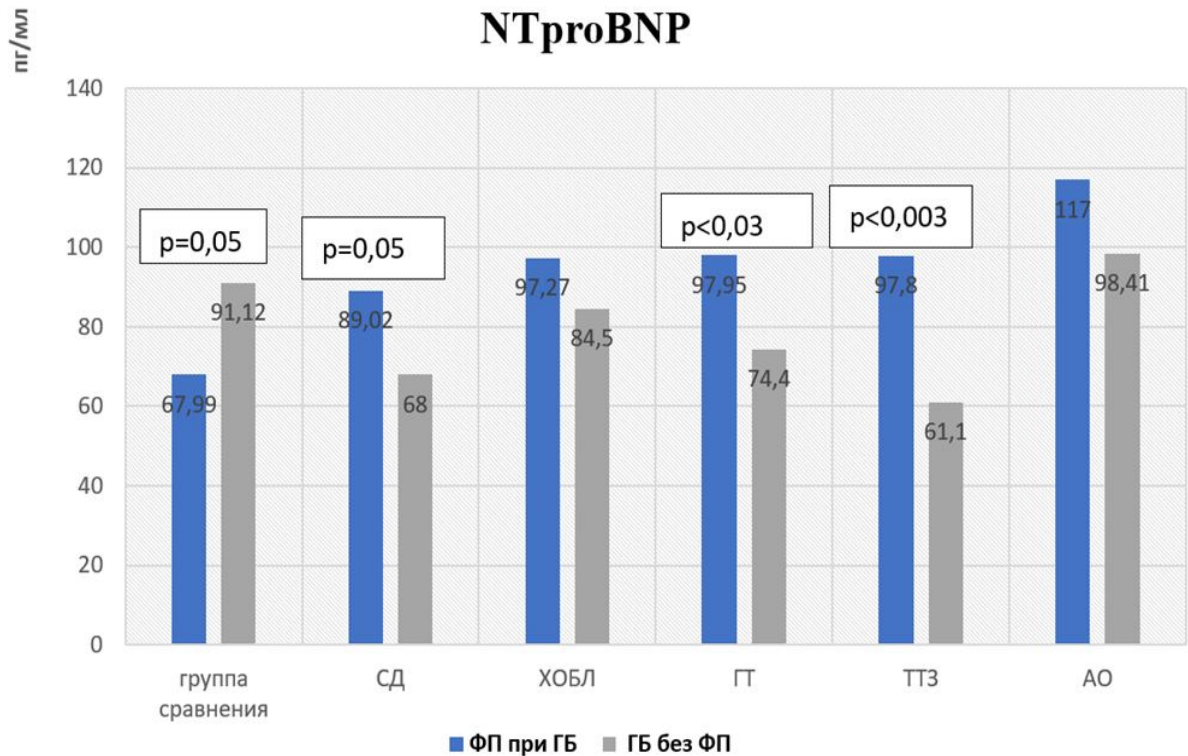


Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.26 – Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует развитию ФП [96]. В настоящем исследовании изучена

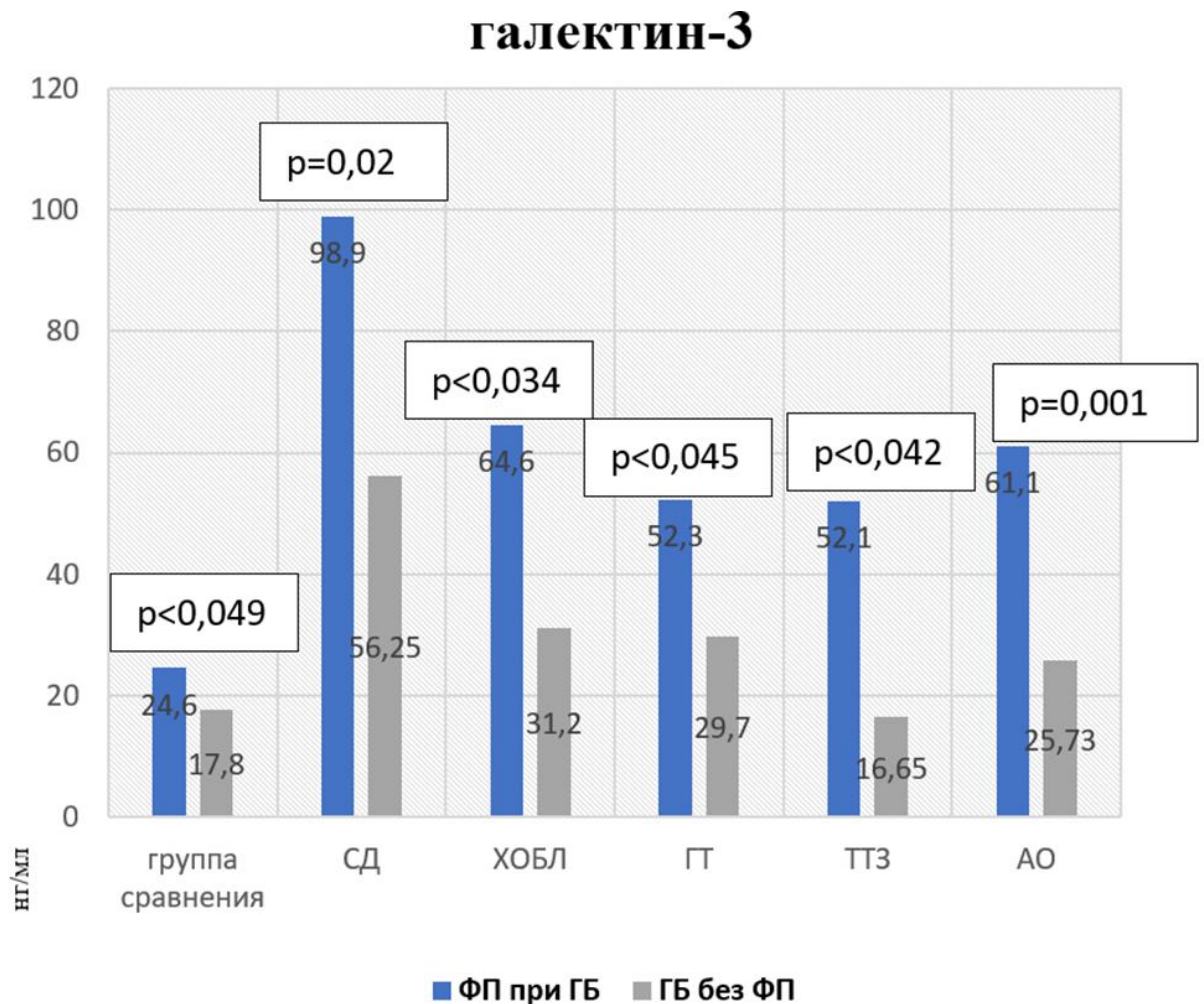
роль галектин-3 и NT-proBNP, как маркеров, отражающих процессы ремоделирования и фиброза миокарда у больных ФП при ГБ в сочетании с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями и установлено, что средний уровень NT-proBNP укладывается в рекомендуемый референсный интервал во всех группах, кроме группы сравнения и группы больных с ТТЗ, но надо отметить, что у 16,9 % больных он превышал референсные значения. При сравнении всех клинических групп с наличием ФП и без таковой установлено статистически значимое повышение у больных ТТЗ ($p = 0,003$), ГТ ($p < 0,03$), СД ($p = 0,05$), а у группы сравнения понижение уровня NT-proBNP ($p = 0,05$) по отношению к больным без наличия ФП (рисунок 3.27).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.27 – Уровень натрийуретического пептида в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Биомолекула галектин-3, изучается отечественными и зарубежными исследователями [12; 78; 125; 137; 217]. Была установлена его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, как маркера фиброза и ремоделирования. Обнаружено, что у пациентов с одновременно повышенными уровнями галектин-3 и натрийуретического пептида, который является основным маркером сердечного неблагополучия, смертность в 1,5–2 раза выше [95]. Сравнительная оценка уровня галектин-3 в сыворотке крови, между группами больных с наличием либо отсутствием ФП, показала достоверное его повышение во всех клинических группах больных с ФП, по сравнению с больными без наличия ФП (рисунок 3.28).

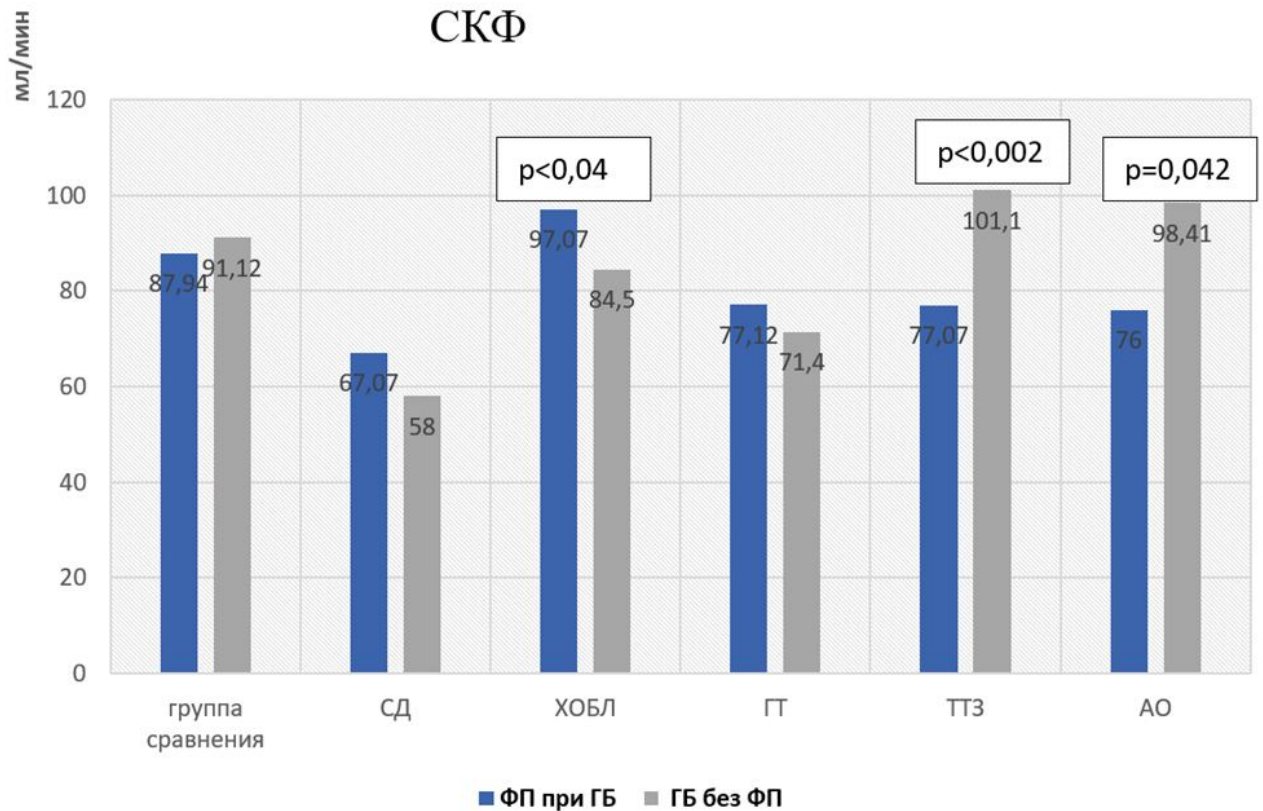


Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.28 – Уровень галектин-3 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

При проведении корреляционного анализа во всех клинических группах были выявлены положительные корреляционные связи галектина-3 и NT-proBNP ($r = 0,345$, $p = 0,033$).

Кардиоренальные взаимоотношения находятся во внимании ученых и клиницистов уже не одно столетие. Еще в 1836 г. R. Bright указал на связь развития ГБ и гипертрофии левого желудочка сердца с поражением почек и Е. М. Тареев в монографиях «Гипертоническая болезнь» еще в 1948 г. обсуждал роль почечной дисфункции в развитии гипертрофии миокарда [2; 5]. В настоящее время ХБП признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Известно, что клубочковый аппарат неизбежно подвергается разрушению при повышении АД более 160/90 мм рт ст [24]. При оценке уровня СКФ доказано снижение уровня СКФ в сыворотке крови у больных ГБ и ФП с сопутствующими заболеваниями АО ($p = 0,04$), ТТЗ ($p < 0,002$) и СД ($p < 0,04$), по сравнению с больными без наличия ФП. Хотя и средние цифры уровня СКФ оказались в пределах референсных значений, у 17,1 % больных ФП они были ниже допустимых (рисунок 3.29).

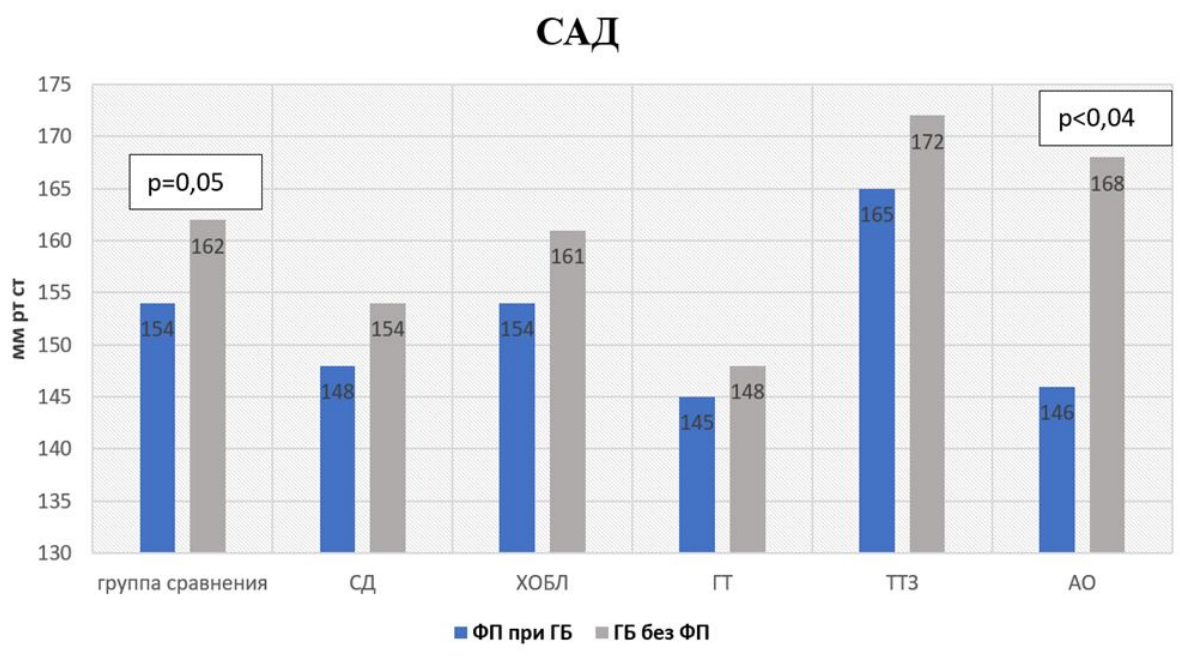


Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.29 – Уровень скорости клубочковой фильтрации в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Повышенное САД имеет каждый третий пациент, где-то 30–45 % общей популяции [171]. В клинических рекомендациях 2017 г. по ФП есть отдельная глава, которая посвящена ФП, как сопутствующему состоянию артериальной гипертензии, и в этой главе даются определения и рекомендации, но не дается понимание того, почему при артериальной гипертензии возникает фибрилляция предсердий. Эксперты отмечают, что даже при высоком нормальном артериальном давлении, возможно развитие ФП [166]. Было представлено консенсусное заключение по поводу зависимости развития ФП от наличия ГБ [151]. При оценке АД в представленной когорте больных, выявлено, что средние цифры САД повышены во всех клинических группах больных независимо от наличия ФП и сопутствующих экстракардиальных заболеваний, а у группы

больных с АО ($p < 0,04$) и группы сравнения ($p = 0,05$) без наличия ФП обнаружено статистически значимое повышение в сравнении с такими же группами больных только без ФП (рисунок 3.30).

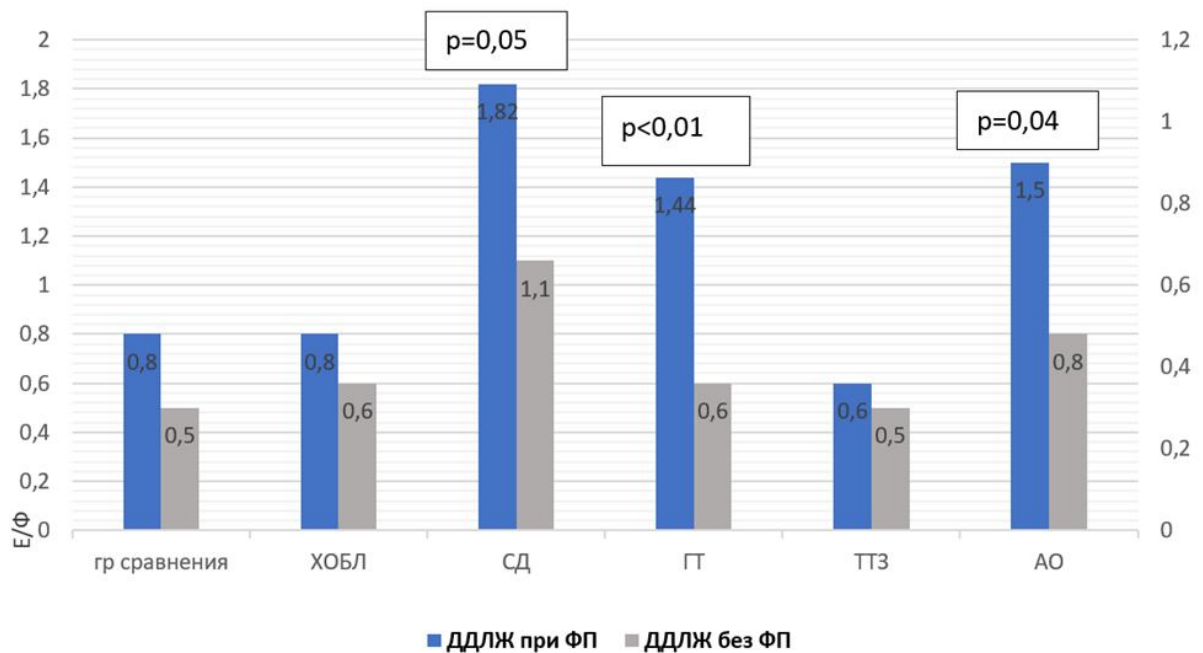


Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.30 – Уровень систолического артериального давления у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

При сравнительной оценке ДДЛЖ у больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями в зависимости от наличия ФП показано, что во всех клинических группах, кроме больных с ТТЗ, показатель трансмитрального кровотока $E/A > 0,8$, а значит диагностируется диастолическая дисфункция II типа. Кроме этого, при парном сравнении больных с коморбидными заболеваниями оказалось, что у больных СД ($p = 0,05$), ГТ ($p < 0,01$) и АО ($p = 0,04$) значимое увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A) (рисунок 3.31).

ДДЛЖ



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.31 – Диастолическая дисфункция левого желудочка (Е/А) у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Нарушение диастолической функции левого желудочка полностью остановить не удастся. Нарушение диастолы более тесно, чем нарушение систолы, ассоциируются с тяжестью клинического состояния пациентов, степенью снижения толерантности к нагрузкам и показателями качества жизни. Следует отметить, что динамика диастолических параметров может служить критерием эффективности лечения и маркером прогноза у пациентов с ХСН [45].

Сравнительная оценка полиморфных вариантов генов – полиморфизма rs2200733, rs1378942 гена CSK у больных с ГБ и экстракардиальными коморбидными заболеваниями не выявила статистически-значимой разницы между больными ГБ с наличием ФП и отсутствием ФП. А при сравнительном анализе 174G/C (rs1800795) гена IL-6 у больных с коморбидными заболеваниями

в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием и отсутствием ФП установлено повышение генотипа СС у больных с ФП. В отношении генотипов СG и GГ статистически значимой разницы не выявлено (таблица 3.38).

Таблица 3.38 – Генетические детерминанты в сравнительной оценке у больных гипертонической болезнью с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Переменные	Группа ГБ и ФП n = 164	Группа ГБ без ФП n = 188	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
rs2200733 хромосомы 4q25 СТ СС	46 % [18 %; 67 %] 54 % [38 %; 87 %]	51 % [28 %; 71 %] 49 % [29 %; 60 %]	0,883
rs1378942 гена CSK АА АС СС	51 [35 %; 62 %] 45 % [18 %; 47 %] 4 % [18 %; 47 %]	38 % [22 %; 47 %] 50 % [23 %; 71 %] 12 % [7 %; 26 %]	0,424
174G/C (rs1800795) гена IL-6 СG СС GГ	79 % [38 %; 97 %] 21 % [18 %; 35 %] 14 % [18 %; 47 %]	30 % [18 %; 57 %] 46 % [21 %; 62 %] 4 % [1 %; 7 %]	< 0,003*
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели.			

Проводилась сравнительная оценка развития осложнений в течение года у больных ГБ в зависимости от наличия ФП (экстренной госпитализации, частота случаев кардиоэмболии и прогрессирование ХСН). Так, расчет и сравнение бинарных показателей между группами больных ГБ с наличием либо отсутствием ФП показали, что значимое различие существует только в отношении экстренной госпитализации. А частота развития кардиоэмболии в этих группах, хоть и не

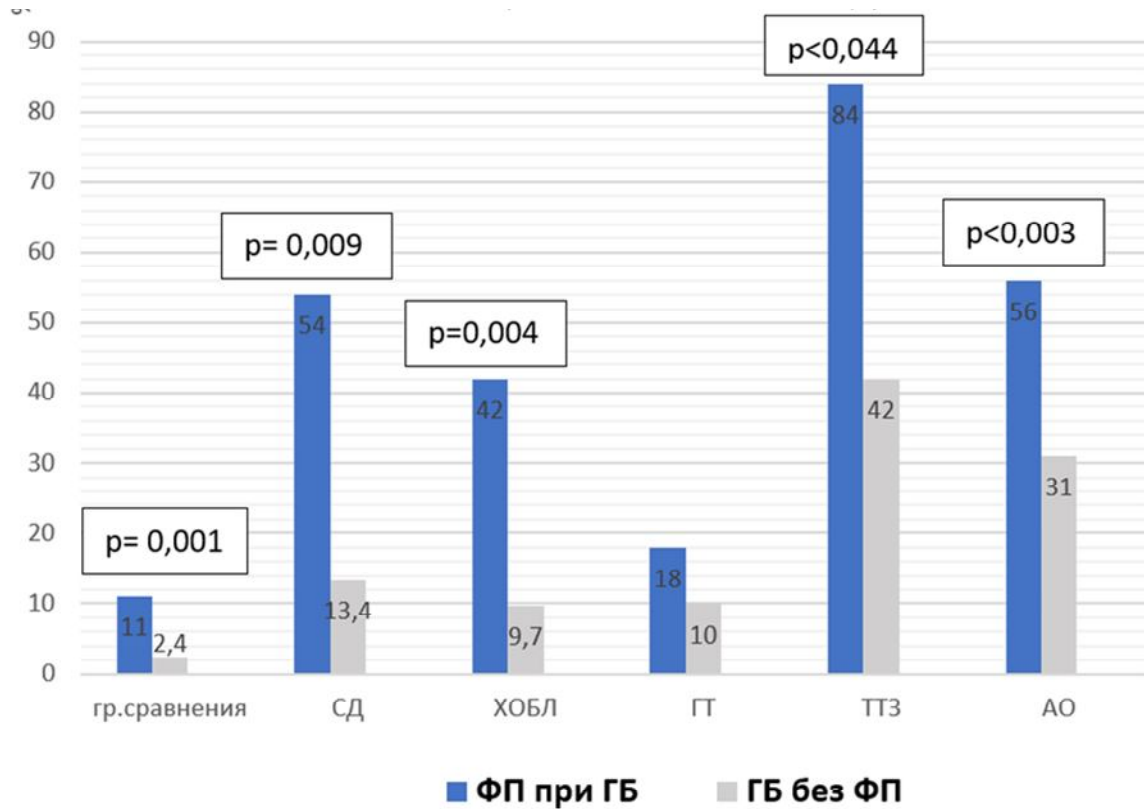
обнаружила статистически значимой разницы, но в проценте соотношении оказалась достаточно высокой у больных ФП – 11,21 % против 1,6 % больных без наличия ФП. Относительный риск доверительного интервала большой – 3,736 (0,52; 26,95) (таблица 3.39).

Таблица 3.39 – Развитие осложнений у больных гипертонической болезнью с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Переменные	ГБ при ФП n = 308 n, % [95 % ДИ]	Группа ГБ без ФП n = 238 n, % [95 % ДИ]	ОР [95 % ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера, p-уровень
Госпитализация в течение 1 года	47 % [34 %; 60 %]	94 % [74 %; 99 %]	0,499 [0,37; 0,68]	< 0,001*
Кардиоэмболия в течение 1 года	21 % [12 %; 33 %]	6 % [1 %; 26 %]	3,736 [0,52; 26,95]	0,073
ХСН +/-	91 % [80 %; 96 %]	89 % [67 %; 97 %]	1,019 [0,85; 1,23]	> 0,999
Примечание: * статистически значимо различающиеся показатели.				

Таким образом, экстренная госпитализация в группе больных с ГБ и ФП – 25, 47 % (34 %; 60 %) статистически значимо отличается от значений в группе ГБ без наличия ФП – 17, 94 % (74 %; 99 %) ($p < 0,001^*$), значение отношения рисков 0,499 (0,37; 0,68).

При сравнительной оценке развития госпитализации от всех причин у больных ГБ с экстракардиальной коморбидной патологией в зависимости от наличия ФП в течение года, оказалось, что чаще других госпитализируются больные ФП в сочетании с ТТЗ, АО и СД. В отношении всех клинических групп, кроме ГТ достигнута статистическая значимость (рисунок 3.32).



Примечание: p – достоверность различий по отношению к группе сравнения.

Рисунок 3.32 – Сравнительная оценка развития госпитализации

3.9 Персонализированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

3.9.1 Исследование предикторов фибрилляции предсердий в общей группе

Под термином прогнозирование понимается процесс предсказания будущего основанное на некоторых данных из прошлого, т.е. изучается развитие интересующего действия или явления в зависимости от времени. Однако в медицине рассматриваются и другие виды прогноза [201]. Прогнозируется диагноз, диагностическая ценность нового теста, изменение одного фактора под действием другого и т.д. Так и мы сочли необходимым, изучение

прогнозирования развития и прогрессирования ФП у больных с ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Для выявления значимых предикторов прогрессирования ФП использовался коэффициент корреляции Пирсона (таблица 3.40).

Выявлено, что группы больных ГТ, СД и АО имеют корреляционную связь с прогрессированием ФП. По данным корреляции Пирсона, ФК (NYHA) ХСН является одним из главных предикторов, который связан с биохимическими показателями: ОХС, ЛПНП и полиморфизмом rs1378942 гена CSK. А при оценке предикторов ФП в моделях логистической регрессии установлены следующие факторы, которые могут влиять на прогрессирование ФП: ХСН ФК (NYHA), ИММЛЖ, ЛП, КДР, ОХС и галектин-3.

Установлены несвязанные предикторы прогрессирования, которые включались в полную модель логистической регрессии для установления наиболее значимых показателей и включения их в оптимальную модель.

Так, в полной многофакторной модели выявлены следующие статистически значимые предикторы прогрессирования ФП (при расчете Ед. соответствует 1 единице измерения показателя): ХСН (NYHA) ФК ($p = 0,002$), увеличение ХСН (NYHA) ФК на 1 Ед повышает прогрессирование ФП в 25,49 (5,05; 377,32) раз; КДР ($p = 0,025$), увеличение КДР на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раз; ФВ ($p = 0,027$), увеличение ФВ на 1 Ед уменьшает прогрессирование ФП в 0,87 (0,76; 0,97) раз; глюкоза ($p = 0,017$), увеличение глюкозы на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,29 (0,09; 0,71) раз; СРБ ($p = 0,009$), увеличение СРБ на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,41 (0,19; 0,74) раз. Данные по всем моделям регрессии представлены в таблице 3.39 (выше в разделе 3.7).

Таблица 3.40 – Коэффициенты корреляции Пирсона

Показатель	ЛП	СД	Галектин-3	ИММЛЖ	ГТ	Мочевина	ХСН ФК	ФП+ГБ	АО	ХСН стадия	Мочевая кислота	ЭИТ	МТ	муж	жен	Глюкоза	Е/А	ФВ	Возраст	rs1378942 ген CSK
ЛП	1,00	-0,04	-0,02	-0,03	-0,02	0,18	0,12	0,01	-0,07	0,09	0,01	-0,03	0,03	-0,02	0,02	-0,01	0,12	-0,02	0,07	0,02
СД	-0,04	1,00	0,11	-0,08	-0,22	0,04	0,11	-0,24	-0,24	0,13	0,03	0,07	-0,07	0,06	-0,06	0,01	0,11	-0,22	-0,47	-0,06
Галектин-3	-0,02	0,11	1,00	-0,08	-0,03	-0,11	0,17	-0,18	0,06	0,16	0,03	-0,06	0,06	0,06	-0,06	-0,04	0,17	-0,03	-0,08	-0,06
ИММЛЖ	-0,03	-0,08	-0,08	1,00	-0,05	-0,12	0,02	0,45	-0,08	-0,02	0,00	-0,02	0,02	-0,04	0,04	-0,03	0,02	-0,05	-0,05	0,04
ГТ	-0,02	-0,22	-0,03	-0,05	1,00	0,02	-0,11	-0,25	-0,25	-0,14	0,16	-0,02	0,02	0,04	-0,04	-0,21	-0,11	1,00	0,19	-0,04
Мочевина	0,18	0,04	-0,11	-0,12	0,02	1,00	-0,08	-0,18	0,11	-0,06	-0,01	-0,06	0,06	-0,05	0,05	0,13	-0,08	0,02	-0,03	0,05
ХСН ФК	0,12	0,11	0,17	0,02	-0,11	-0,08	1,00	-0,20	0,14	0,88	-0,13	0,10	-0,10	-0,01	0,01	0,07	1,00	-0,11	0,03	0,01
ФП+ГБ	0,01	-0,24	-0,18	0,45	-0,25	-0,18	-0,20	1,00	-0,28	-0,23	-0,04	-0,02	0,02	-0,07	0,07	-0,09	-0,20	-0,25	0,04	0,07
АО	-0,07	-0,24	0,06	-0,08	-0,25	0,11	0,14	-0,28	1,00	0,17	-0,26	0,05	-0,05	-0,07	0,07	0,23	0,14	-0,25	0,05	0,07
ХСН стадия	0,09	0,13	0,16	-0,02	-0,14	-0,06	0,88	-0,23	0,17	1,00	-0,11	0,12	-0,12	-0,03	0,03	0,06	0,88	-0,14	0,03	0,03
Мочевая кислота	0,01	0,03	0,03	0,00	0,16	-0,01	-0,13	-0,04	-0,26	-0,11	1,00	-0,02	0,02	-0,01	0,01	-0,06	-0,13	0,16	-0,04	0,01
ЭИТ	-0,03	0,07	-0,06	-0,02	-0,02	-0,06	0,10	-0,02	0,05	0,12	-0,02	1,00	-1,00	0,07	-0,07	0,04	0,10	-0,02	-0,08	-0,07
МТ	0,03	-0,07	0,06	0,02	0,02	0,06	-0,10	0,02	-0,05	-0,12	0,02	-1,00	1,00	-0,07	0,07	-0,04	-0,10	0,02	0,08	0,07
муж	-0,02	0,06	0,06	-0,04	0,04	-0,05	-0,01	-0,07	-0,07	-0,03	-0,01	0,07	-0,07	1,00	-1,00	-0,04	-0,01	0,04	-0,14	-1,00
жен	0,02	-0,06	-0,06	0,04	-0,04	0,05	0,01	0,07	0,07	0,03	0,01	-0,07	0,07	-1,00	1,00	0,04	0,01	-0,04	0,14	1,00

Показатель	ЛП	СД	Галектин-3	ИММЛЖ	ГТ	Мочевина	ХСН ФК	ФП+ГБ	АО	ХСН стадия	Мочевая кислота	ЭИТ	МТ	муж	жен	Глюкоза	Е/А	ФВ	Возраст	rs1378942 ген CSK
Глюкоза	-0,01	0,01	-0,04	-0,03	-0,21	0,13	0,07	-0,09	0,23	0,06	-0,06	0,04	-0,04	-0,04	0,04	1,00	0,07	-0,21	-0,02	0,04
Е/А	-0,01	0,01	-0,04	-0,03	-0,21	0,13	0,07	-0,09	0,23	0,06	-0,06	0,04	-0,04	-0,04	0,04	1,00	0,07	-0,21	-0,02	0,04
ФВ	0,03	-0,07	0,06	0,02	0,02	0,06	-0,10	0,02	-0,05	-0,12	0,02	-1,00	1,00	-0,07	0,07	-0,04	-0,10	0,02	0,08	0,07
Возраст	0,07	-0,47	-0,08	-0,05	0,19	-0,03	0,03	0,04	0,05	0,03	-0,04	-0,08	0,08	-0,14	0,14	-0,02	0,03	0,19	1,00	0,14
rs1378942 ген CSK	0,1	0,04	-0,11	-0,12	0,02	1,00	-0,08	-0,18	0,11	-0,06	-0,01	-0,06	0,06	-0,05	0,05	0,13	-0,08	0,02	-0,03	0,05

Для создания персонифицированного алгоритма формирования группы риска прогрессирования ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, были необходимы данные оптимальной модели логистической регрессии, куда вошли показатели и маркеры ремоделирования миокарда, липидный спектр, СРБ, K^+ и полиморфизм rs1378942 гена CSK. Но статистически значимыми оказались только: ХСН (НУНА), ИММЛЖ, ЛП, КДР и галектин-3 (таблица 3.41).

Таблица 3.41 – Оптимальная модель логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий (156 случаев, n = 308)

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	p
Оптимальная многофакторная модель		
ХСН (НУНА)	1,4 [0,93; 2,13]	0,013*
ИММЛЖ	1,99 [0,97; 1]	0,014*
ЛП	3,07 [1,74; 5,63]	< 0,001*
КДР	7,85 [2,39; 35,88]	0,002*
ОХС	0,66 [0,36; 1,18]	0,149
галектин-3	1,002[0,76; 1,004]	0,009*
калий	0,84 [0,43; 1,75]	0,607
СРБ	0,85 [0,71; 1,02]	0,079
rs1378942ген CSK	0,92 [0,79; 1,03]	0,198
ЧСС	0,97 [0,94; 1]	0,100
316,83 на 284 df		
336,83		
Примечание: * статистически значимые предикторы.		

Представленные риски упрощенно можно просчитать с помощью математической формулы (формула 3.1).

Формула многофакторной регрессии для предсказания развития ФП в группе

$$P(\text{прогрессирование ФП}) = \frac{e^Z}{1+e^Z}, \quad (3.1)$$

где $z = -1,48 + 0,33 \cdot \text{ХСН ФК (NYHA)} - 0,01 \cdot \text{ИММЛЖ} + 1,12 \cdot \text{ЛП} + 2,08 \cdot 0,002 \cdot \text{Галектин} + 0,16 \cdot - 0,03 \cdot \text{ЧСС}$;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка;

ЛП – левое предсердие;

СРБ – С-реактивный белок;

ЧСС частота сердечных сокращений;

Р (прогрессирование ФП) – вероятность развития ФП;

e^z – функция экспоненты в степени z .

Эта формула была использована и для предсказания повторной госпитализации в когорте больных с ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

3.9.2 Корреляция предикторов госпитализации по поводу развития хронической сердечной недостаточности

Из однофакторных моделей логистической регрессии выявлены статистически значимые, предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: ЛП ($p = 0,004$), увеличение ЛП на 1 см увеличивают риск развития ХСН в 5,04 [1,8; 16,18] раз; NT-proBNP ($p = 0,041$), увеличение NT-proBNP на 1 пг/л увеличивают риск развития ХСН в 1,01 [1; 1,02] раз (таблица 3.42).

Таблица 3.42 – Модели логистической регрессии для оценки предикторов ХСН

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р
однофакторные модели			полная		оптимальная	
ЛП	5,04 [1,8; 16,18]	0,004*	0 [0; Inf]	0,989	$+\infty$ [0; $+\infty$]	0,943
NT-proBNP	1,01 [1; 1,02]	0,041*	0 [0; Inf]	0,996	0	0
rs1378942 ген CSK	0,18 [0,04; 1,34]	0,051	0 [0; Inf]	0	0	0
Мочевая кислота	1 [1; 1]	0,110	0 [0; Inf]	0,999	0	0
ЛПНП	0,74 [0,5; 1,11]	0,126	0 [0; Inf]	0,995	0	0
ФВ	0,95 [0,88; 1,01]	0,145	0 [0; Inf]	0,994	0 [0; 0]	0,945
rs220073	1,89 [0,79; 4,88]	0,164	0 [0; Inf]	0,997	0 [0; $+\infty$]	0,947
КДР	1,7 [0,76; 4,04]	0,213	0 [0; Inf]	0,99	0 [0; $+\infty$]	0,943
Мочевина	0,9 [0,73; 1,14]	0,335	0 [0; $+\infty$]	0,989	—	—
rs1800795 IL-6	0,72 [0,29; 1,71]	0,452	—	—	—	—
Креатинин	0,99 [0,97; 1,02]	0,56	—	—	—	—
Глюкоза	1,12 [0,8; 1,75]	0,594	—	—	—	—
ЛПВП	0,82 [0,42; 2,24]	0,614	—	—	—	—
ТГ	0,93 [0,69; 1,31]	0,633	—	—	—	—
ДАД	0,99 [0,94; 1,04]	0,656	—	—	—	—
ОХС	0,93 [0,66; 1,32]	0,658	—	—	—	—
СКФ	1 [0,98; 1,01]	0,672	—	—	—	—
ЧСС	1,01 [0,96; 1,06]	0,722	—	—	—	—
Галектин-3	1 [1; 1]	0,8	—	—	—	—
ИММЛЖ	1 [0,98; 1,02]	0,807	—	—	—	—
СРБ	1,03 [0,78; 1,36]	0,811	—	—	—	—
IL-1	1,34 [0,63; 2,69]	0,430	—	—	—	—
IL-6	1 [0,98; 1,01]	0,431	—	—	—	—

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р
однофакторные модели			полная		оптимальная	
IL-8	1,02 [0,98; 1,06]	0,464	—	—	—	—
IL-10	0,81 [0,45; 1,45]	0,481	—	—	—	—
ММР–9	1,41 [0,49; 3,53]	0,488	—	—	—	—
САД	1 [0,98; 1,02]	0,831	—	—	—	—
Возраст	1,01 [0,95; 1,06]	0,836	—	—	—	—
Фибриноген	0,98 [0,75; 1,25]	0,847	—	—	—	—
Калий	1,08 [0,34; 2,8]	0,89	—	—	—	—
пол	1,05 [0,44; 2,71]	0,912	—	—	—	—
ХСН ФК (NYHA)	+∞ [0; +∞]	0,996	—	—	—	—
Девианс пустой модели без предикторов			157 на 297 df			
Девианс полной модели			0,00001 на 288 df		0,0002 на 292 df	
Информационный критерий AIC			20		12	
Примечание: * статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, больше 1000000.						

В полной оптимальной многофакторной модели связанные статистически значимые предикторы не были выявлены.

3.9.3 Выявление предикторов кардиоэмболии у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

Известно, что СД один из главных факторов риска развития ишемического инсульта [137], что нашло подтверждение и в настоящем исследовании. Оценка развития кардиоэмболии (ишемического инсульта) у больных с ФП при ГБ, среди всех экстракардиальных заболеваний, установила статистически значимое развитие кардиоэмболии у больных СД.

При оценке предикторов развития кардиоэмболии установлено, что в однофакторной модели логистической регрессии статистически значимыми предикторами являются: ОХС ($p = 0,012$). С увеличением ОХС на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии увеличивается в 0,72 (0,55; 0,92) раз. А в полной оптимальной многофакторной модели выявлены связанные статистически значимые предикторы: ОХС ($p = 0,004$), с увеличением ОХС на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии повышается в 0,68 (0,52; 0,88) раз; ТГ ($p = 0,029$), с увеличением ТГ на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии повышается в 1,27 (1,02; 1,59) раз (таблица 3.43).

Таблица 3.43 – Модели логистической регрессии кардиоэмболии

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	P	ОШ [95 % ДИ]	p	ОШ [95 % ДИ]	p
однофакторные модели			полная многофакторная модель		оптимальная многофакторная модель	
ОХС	0,72 [0,55; 0,92]	0,012*	0,71 [0,54; 0,93]	0,015*	0,68 [0,52; 0,88]	0,004*
ЛПНП	0,73 [0,52; 0,99]	0,052	—	—	—	—
ТГ	1,2 [0,97; 1,48]	0,081	1,22 [0,97; 1,52]	0,083	1,27 [1,02; 1,59]	0,029*
Мочевая кислота	1 [1; 1]	0,140	0,997 [0,995; 1]	0,054	0,998 [0,995; 1]	0,078
ДАД	0,98 [0,95; 1,01]	0,142	0,98 [0,95; 1,01]	0,249	—	—
АГ есть/нет	4,16 [0,83; 75,68]	0,171	3,6 [0,64; 67,97]	0,234	—	—
ЧСС	0,98 [0,95; 1,01]	0,221	0,98 [0,95; 1,02]	0,296	—	—
КДР	1,38 [0,81; 2,32]	0,231	1,28 [0,73; 2,22]	0,382	—	—
NT-proBNP	1 [0,99; 1]	0,233	1 [0,99; 1]	0,210	0,997 [0,99; 1]	0,188
Фибриноген	1,11 [0,93; 1,32]	0,251	1,07 [0,89; 1,3]	0,447	—	—
СРБ	1,08 [0,9; 1,31]	0,418	1,22 [0,8; 1,85]	0,354	—	—
IL-1	IL-1	0,684	0,78 [0,43; 1,41]	0,406	—	—

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р
однофакторные модели			полная многофакторная модель		оптимальная многофакторная модель	
IL-6	IL-6	0,733	1,31 [0,69; 2,56]	0,412	—	—
IL-8	IL-8	0,758	1,4 [0,62; 3,33]	0,425	—	—
IL-10	IL-10	0,797	1 [1; 1]	0,462	—	—
ММР-9	ММР-9	0,842	1 [1; 1]	0,494	—	—
rs1800795 IL-6	1,27 [0,71; 2,28]	0,425	0,8 [0,42; 1,53]	0,507	—	—
СКФ	1 [0,98; 1,01]	0,431	0,94 [0,78; 1,13]	0,511	—	—
ФВ	1,02 [0,98; 1,06]	0,464	1 [0,98; 1,01]	0,536	—	—
rs2200733	0,81 [0,45; 1,45]	0,481	1,27 [0,56; 2,93]	0,569	—	—
Глюкоза	1,07 [0,84; 1,32]	0,549	1 [1; 1]	0,575	—	—
САД	1 [0,99; 1,02]	0,656	0,68 [0,13; 3,12]	0,613	—	—
возраст	0,99 [0,96; 1,03]	0,665	1,01 [0,98; 1,04]	0,661	—	—
ХСН ФК	1,07 [0,78; 1,47]	0,684	1,04 [0,86; 1,26]	0,688	—	—
Креатинин	1 [0,99; 1,02]	0,733	1,08 [0,71; 1,66]	0,711	—	—
rs1378942 ген CSK	0,72 [0,04; 4,3]	0,758	1,08 [0,68; 1,73]	0,743	—	—
ИММЛЖ,	1 [0,99; 1,01]	0,797	1 [0,99; 1,01]	0,746	—	—
Галектин-3	1 [1; 1]	0,842	1,06 [0,64; 1,81]	0,819	—	—
Калий	1,07 [0,53; 2,32]	0,853	0,98 [0,78; 1,22]	0,831	—	—
ЛПВП	1,05 [0,52; 1,85]	0,869	0,78 [0,43; 1,41]	0,406	—	—
ЛП	1,03 [0,59; 1,75]	0,917	1,31 [0,69; 2,56]	0,412	—	—

Предиктор	ОШ [95 % ДИ]	Р	ОШ [95 % ДИ]	р	ОШ [95 % ДИ]	р
однофакторные модели			полная многофакторная модель		оптимальная многофакторная модель	
Мочевина	1,01 [0,85; 1,18]	0,921	1,4 [0,62; 3,33]	0,425	—	—
ХСН Стадия	0,99 [0,66; 1,47]	0,973	1 [1; 1]	0,462	—	—
Пол	1 [0,54; 1,8]	0,989	1 [1; 1]	0,494	—	—
Девианс пустой модели без предикторов			287,98 на 297 df			
Девианс полной модели			257,67 на 286 df		263,24 на 291 df	
Информационный критерий AIC			281,67		277,24	
Примечание: * статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа, больше 1 000 000.						

Исходя из оптимальной модели риск развития кардиоэмболии у представленной когорты можно рассчитать по следующей формуле:

$$P(\text{кардиоэмболии}) = \frac{e^z}{1 + e^z}, \quad (3.2)$$

где $z = 0,65 - 0,39 \cdot \text{ОХС} - 1,72 + 0,24 \cdot \text{ТГ} + 0,69 \cdot 0,002 \cdot \text{Мочевая кислота} - 0,002 \cdot \text{NT-proBNP}$;

ОХС – общий холестерин;

ТГ – триглицериды;

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида;

e^z – функция экспоненты в степени z .

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фибрилляция предсердий является признанной экспертами Всемирной организации здравоохранения эпидемией XXI века [132]. Основное то среди причин этой формы аритмии в настоящее время отводится АГ, которая является крупнейшей пандемией в истории человечества [151]. Эти две нозологические единицы в отдельности и в комплексе определяют прогнозу пациентов. Артериальная гипертония и фибрилляция предсердий являются одними из главных факторов риска развития сосудистых осложнений и определяют структуру неинфекционных заболеваний, по изучению которых в настоящее время ведутся эпидемиологические исследования, которые должны определить распространенность факторов риска развития и прогрессирования ФП.

Данные по распространенности ФП в мировой популяции говорят о том, что эта аритмия находилась на уровне 20,9 млн у мужчин и 12,6 млн среди женщин. При этом более высокие показатели заболеваемости выявлены в развитых странах [176]. К 2030 году в странах Европейского союза распространенность ФП может достигнуть 14–17 млн пациентов, что составляет 120000–215000 впервые диагностированных случаев в год, это значит, что каждый шестой взрослый человек может иметь ФП и доказано, что частота и встречаемости ФП составляет приблизительно 3 % у взрослых в возрасте 20 лет и старше [7; 8], с большей распространенностью у пожилых людей [69], а также при наличии ассоциированных состояний, включая ИБС, СД, ХОБЛ, ХБП и ожирение [59; 65; 83; 149; 197]. Несмотря на то, что ФП преимущественно отмечается у лиц пожилого возраста, выявлено, что каждый четвертый житель Европы или США имеет высокий риск возникновения ФП в среднем возрасте [86].

Установлены ассоциации ФП с повышением риска смерти от всех причин у женщин – двукратным, а у мужчин 1,5–кратным увеличением [23]. Общий уровень заболеваемости ишемическим инсультом и ХСН у пациентов с ФП значительно выше [88; 99; 167]. Согласно современным данным, у 20–30 % пациентов с ишемическим инсультом выявляется ФП в анамнезе [164]. Даже

естественное течение АГ рано или поздно способствует развитию ФП, которая из пароксизмальной формы переходит в персистирующую, длительно персистирующую и постоянную форму. Согласно данным ряда исследований, прогрессирование ФП при АГ с сопутствующими заболеваниями от впервые возникшей до постоянной составляет более 18 % в первый год наблюдения [194]. У пациентов без сопутствующей патологии отмечается меньший процент прогрессирования – до 3–4 % в год [193]. Таким образом, наличие патогенетически связанных заболеваний повышает риск развития рецидива и соответственно, переход в хроническую форму.

В связи с вышеуказанным, целью настоящей работы явилось разработка персонифицированной оценки рисков развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

На первом этапе исследования проводилась оценка клинических, гемодинамических и морфофункциональных показателей по данным 338 историй болезни больных ГБ и ФП в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией, среди которых наиболее часто встречались: СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ и АО. Соответственно сопутствующим заболеваниям было сформировано пять групп, а группа сравнения, была представлена больными ГБ с ФП без сопутствующей патологии. Средний возраст по группам не отличался и составил ($56 \pm 1,2$) года. Средняя длительность развития ФП составила от 1,5 до 5 лет, при этом длительность ГБ в этой выборке находилась в пределах 10-13 лет. Доказано, что чем дольше анамнез ГБ, тем выше скорость прогрессирования ФП ($p < 0,001$).

Для оценки влияния сопутствующих заболеваний на прогрессирование ФП оценивалось прогрессирование ФП у больных (трансформация пароксизмальной ФП в хроническую ФП). Так, в группе больных с СД ($p = 0,041$) прогрессирование ФП отмечено через 4,5 месяцев (3,0; 6,7), а у больных АО ($p = 0,004$) – через 5,5 месяцев (3,0; 7,0), тогда как у больных без сопутствующей патологии – через 8,0 месяцев (6,0; 9,0). Группа больных ТТЗ имеет четкую причинно-следственную связь с развитием и прогрессированием ФП в отличии от всех остальных

коморбидных групп, однако надо отметить, что ТТЗ развился на фоне более 5-ти летней длительности ГБ, как и во всех остальных коморбидных группах. У больных с ТТЗ прогрессирование ФП зарегистрировано раньше других – через 3 месяца (2,5; 9,0) ($p < 0,001$).

Механизмы формирования ФП при ГБ можно разделить на две основные группы в зависимости от превалирующих патогенетических изменений – патологическая гемодинамика и, как ее следствие, структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда, вызванное влиянием РААС [61]. Таким образом, совокупность механизмов, происходящих на молекулярных, метаболических и ультраструктурных уровнях организации кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, которые влекут за собой нарушение их электрофизиологических свойств, что приводит к структурным изменениям миокарда предсердий [198]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз – замещение электрофизиологически активных кардиомиоцитов соединительной тканью в ответ на их повреждение и дилатацию. Следствием фиброзирования предсердий и желудочков будет являться изменение их сократительной функции, а также диастолической релаксации, приводя, таким образом, к диастолической, затем и систолической дисфункции левого желудочка, что так же является частью патогенеза ФП [170]. Основным триггером пароксизма ФП является эктопический очаг у устьев легочных вен и поэтому наибольшую ассоциированность с ФП и прогностическую значимость имеет фиброз именно левого предсердия [98]. Основой вышеописанных изменений будет замещение фибробластов миофибробластами и связанный с этим дисбаланс между синтезом коллагена и его деградацией в пораженном миокарде [77]. Точные патофизиологические механизмы, вызывающие ФП у пациентов с сахарным диабетом, обсуждаются [178]. Предлагаемые механизмы включают автономное ремоделирование, структурное ремоделирование, электрическое ремоделирование и резистентность к инсулину. Не было исследований, касающихся роли связанной с сахарным диабетом воспалительной реакции предсердий и реакции стресса при возникновении ФП и артериальной гипертензии

[92]. Риск ССЗ и как следствие развитие фиброза миокарда у лиц с абдоминальным ожирением зависит и от наличия других вариантов метаболического синдрома, нарушения гомеостаза, глюкозы, артериальной гипертонии, повышение ЛПНП и триглицеридов [13; 128; 132]. Взаимосвязь гормональных изменений с характером распределения жировой ткани является предметом научных изысканий и до сих пор остается открытым вопрос о влиянии гормонов, участвующих в регуляции обмена липидов и углеводов, к преимущественно висцеральному отложению жировой ткани и развитию ФП и влияние самой жировой ткани на гормональные нарушения с последующим развитием электрической нестабильности миокарда и формированием условий для развития ФП.

Анализ историй болезни по биохимической картине крови показал, что в группе больных СД наиболее низкий уровень ХС ЛПВП ($1,4 \pm 0,2$) ммоль/л, в группе с ХОБЛ – наиболее низкие показатели ТГ ($1,4 \pm 0,1$) ммоль/л, в группе с ТТЗ – наименьший уровень K^+ ($3,8 \pm 0,2$) ммоль/л, наименьший уровень ОХС ($4,2 \pm 0,3$) ммоль/л и наименьший показатель расчетной СКФ ($66,8 \pm 4,7$) мл/мин. Больные АО отличались наиболее высоким уровнем мочевого кислоты ($502,4 \pm 16,5$) мкмоль/л и фибриногена ($5,2 \pm 0,1$) г/л; $p < 0,05$.

При оценке ХСН стадии и ФК по NYHA оказалось, что в группе больных ГБ и ФП в сочетании с СД и ХОБЛ чаще была диагностирована ХСН 2б стадии III ФК до ($40,0 \pm 9,8$) %. У больных ГБ и ФП в сочетании с ГТ и АО был наиболее высокий ИММЛЖ ($128,3 \pm 1,8$) г/м² и ($131,8 \pm 1,5$) г/м² соответственно.

При оценке предшествовавшего лечения больных на амбулаторном этапе выявлено, что во всех группах с наибольшей частотой назначались блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ: периндоприл, лизиноприл, эналаприл и АРА: лазартан, вальсартан, кандесартан) и бета-адреноблокаторы (бисопролол, карведилол и метапролол сукцинат) до 72 %. Реже, но с одинаковой частотой назначались антиаритмические препараты до 56 %. Наиболее редко назначались сердечные гликозиды, в группах с СД и ХОБЛ чаще, чем в других – до 16 %.

При оценке ФП по клиническому течению среди пяти видов преимущество в частоте принадлежит персистирующей форме во всех клинических группах. А изучение данных по частоте восстановления синусового ритма у пациентов этой формы ФП, с помощью медикаментозной кардиоверсии установило наибольшую эффективность БАБ (карведилол и метапролол сукцинат) во всех клинических группах, а у пациентов с ГБ без сопутствующих заболеваний и пациентов с наличием АО, восстановление синусового ритма было зарегистрировано значимо чаще ($p < 0,05$). Антиаритмический эффект медикаментозной кардиоверсии, также выражен и на фоне приема ААС, без значимой разницы с группой сравнения.

Данные современных рандомизированных клинических исследований по частоте распространенности ишемического инсульта при ФП составляет в среднем 1,5 % в год, в то время как годовой коэффициент смертности находится в пределах 3 % на фоне постоянного приема антикоагулянтной терапии [106]. Данные по уровню смертности в реальной клинической практике могут отличаться [102]. В меньшей степени летальность ассоциируется с инсультом, в то время как внезапная сердечная смерть и смерть от прогрессирующей сердечной недостаточности являются более частыми причинами, что обуславливает необходимость своевременного проведения интервенционных вмешательств по показаниям [146]. Кроме того, у пациентов с ФП наблюдается высокая частота повторных госпитализаций, как правило, для восстановления ритма или контроля ЧСС, что связано с нерациональным выбором антиаритмической терапии [169].

С целью восстановления синусового ритма на стационарном этапе наиболее часто проводилась электрическая кардиоверсия, что связано со спецификой работы отделения. При оценке ее эффективности у больных с сопутствующей патологией оказалась, что в группе больных СД эффективность достигала 32 %, реже отмечался эффект в группах с ТТЗ и АО до 21,7 %. Это напрямую связано с патогенетическими процессами формирования ФП. Так, при ТТЗ, как было описано выше происходит дистрофия миокарда, а значит минимизация

работоспособных кардиомиоцитов. При АО, кроме РААС на электрическую нестабильность влияет дисбаланс гормонов.

Таким образом, на первом этапе исследования было доказано, что наличие коморбидной патологии экстракардиального генеза влияет на течение ФП, выраженность биохимических, гемодинамических и функциональных сдвигов, и отражается на подходах к медикаментозной коррекции и эффективности инструментального восстановления синусового ритма у больных ГБ.

На сегодняшний день, хоть и имеется существенный прогресс в лечении пациентов с ФП, проблема развития инсульта, хронической сердечной недостаточности и внезапной смерти на фоне ФП и ГБ сохраняется [157]. Анализ развития ХСН проводился исходно и через 12 яцев и установил, что развитие ХСН отмечалось во всех представленных клинических группах, однако, статистическая значимость была установлена только в группах больных АО ($p < 0,001/p < 0,001$), СД ($p = 0,002/p = 0,008$) и ТТЗ ($p = 0,004/p = 0,01$), где значимо увеличивались ХСН стадия и ФК по NYHA. Группы больных с ХОБЛ и СД оказались более сложными клинически, здесь значимо чаще отмечено нарастание III ($p = 0,03/p < 0,05$) и IV ФК ХСН ($p = 0,04/p < 0,01$), а группа сравнения показала значимое увеличение II ФК ХСН ($p = 0,008$).

В связи с тем, что данные первого этапа оказались информативными в отношении оценки течения и прогрессирования ФП у больных с ГБ в сочетании с экстракардиальной патологией, было принято решение заняться поисками гемодинамических, биохимических и генетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование этой формы аритмии у больных ГБ с сопутствующими коморбидными экстракардиальными заболеваниями.

На втором этапе было организовано обсервационное проспективное когортное исследование 308 больных ГБ, ФП в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО, которые в наибольшем количестве были выявлены при анализе историй болезни больных ФП при ГБ на первом этапе. Далее она были распределены в 6 групп, в том числе больные без сопутствующих заболеваний, как группа сравнения, которые были сопоставимы

по возрасту и полу. Не было выявлено различий в частоте постоянной формы ФП, пароксизмальная форма ФП встречалась значимо чаще в группах с ГТ – 37,5 %, ТТЗ – 56,8 % и АО – 39,1 %, а персистирующая форма ФП отмечалась значимо чаще в группах с ХОБЛ – 52,0 %, ТТЗ – 57,4 % и СД – 59,2 %. Исследований посвященных комплексной оценке взаимосвязей ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями в доступной литературе не обнаружено.

При оценке биохимических показателей в каждой из клинических групп, установлено, что наиболее зависимыми от сопутствующего заболевания оказались ряд показателей. Так, гиперурикемия является одним из основных факторов риска ССО у больных с ФП, согласно обновленным рекомендациям 2017 г по ФП, но доказательств того, что ее понижение приведет к снижению риска, на сегодняшний день нет. По Европейским рекомендациям даже уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л является критичным [128]. Средние значения уровня мочевой кислоты в представленных группах оказались в пределах референсных значений, т. е. не более 450 мкмоль/л, при переводе в традиционные единицы получается значение 7,565 мг/дл. При этом у 24,4 % больных они были более 7,5 мг/дл, что показывает увеличение риска развития ССО у этой категории больных. Пациенты с ГТ и АО показали наибольшие значения и достоверную разницу по сравнению с пациентами без экстракардиальной патологии и у 32,4 % из них уровень мочевой кислоты оказался выше референсных значений (466,25 – 512,0 мкмоль/л).

Среди широкого круга биологических и иммунологических маркеров, используемых в клинической практике для оценки активного воспаления, особая роль отводится СРБ, который относится к семейству белков острой фазы воспаления. Концентрация СРБ рассматривается, как наиболее чувствительный и маркер воспаления и повреждения тканей, который коррелирует с синтезом IL-6 [15; 62; 79], играющим важную роль в развитии воспаления, что нашло подтверждение и в данном исследовании, где средние значения хоть и были допустимые – 5,4 мг/л, но 11 % больных имели уровень СРБ более 10 мг/л, что подтверждает воспалительный процесс. При сравнении уровня СРБ в группах с

сопутствующими заболеваниями и без, частота повышения по группам не отличалась и средние значения были в пределах допустимых цифр, что, вероятно, связано с приемом ИАПФ, АРА, АРНИ и статинов, обладающих системным противовоспалительным эффектом.

Что касается противовоспалительных цитокинов, то уровень IL-1 не показал значимый результат и оставался в пределах референсных значений, а уровень IL-6 был повышен во всех представленных клинических группах, что является свидетельством влияния этого цитокина на развитие и на прогрессирующее течение ФП. Обращает на себя внимание повышение IL-8, уровень которого был значимо повышен в группе больных СД и АО ($p < 0,05$, ИКИ), по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний. Это подтверждает данные, существующего исследования, доказывающие, что этот провоспалительный интерлейкин является маркером ремоделирования и ассоциируется с риском развития ФП [19]. При оценке уровня противовоспалительного IL-10 оказалось, что его средние значения находились в пределах допустимых, но при сравнении с группой больных без экстракардиальных заболеваний выявлено статистически значимое повышение в группах больных ХОБЛ, СД и АО, ($p < 0,05$, ИКИ).

Установлено, что связь между артериальной жесткостью и ФП реализуется через формирование диастолической дисфункции ЛЖ, которая формируется у больных ГБ еще до развития гипертрофии левого желудочка [6; 8; 170]. Наличие экстракардиальных заболеваний у представленных больных с ФП в сочетании с ГБ приводит к снижению податливости миокарда ЛЖ, нарушению процесса расслабления сердечной мышцы, изменению нормального соотношения раннего и позднего наполнения ЛЖ, повышению конечного диастолического давления, что связано с фиброзом миокарда. Для полноценного наполнения кровью левый желудочек, как компенсаторный механизм, «срабатывает» левое предсердие, которому приходится сокращаться с большей нагрузкой, а гемодинамическая перегрузка последнего приводит к его дилатации, что способствует повышению эктопической активности. Помимо уровня АД на ригидность сосудов влияет и нарушение структурных компонентов. Представленная когорта больных ФП и ГБ

по ЭХО КГ имела нарушение диастолической функции миокарда первого (ТТЗ, и группа сравнения) и второго типа (СД, ХОБЛ, ГТ и АО), в связи с этим целесообразным было маркеров ремоделирования миокарда, которое проводилось определением уровня ММП-9, которая ассоциируются не только с фиброзом и ремоделированием, но и с артериальной жесткостью и развитием систолической артериальной гипертензии. Оценка концентрации ММП-9 обнаружила значимое повышение ее средних значений в группе больных с СД – 427 нг/мл (313,2; 659,3) и АО 711 нг/мл (412,3; 834,5) по сравнению с группой больных без экстракардиальных заболеваний 372 (301,15; 667,5) нг/мл, ($p < 0,05$). Это связано с механизмом деградации белка, отвечающим за эластичность сосудистой стенки. Деструктивная активность, присутствующая в атеросклеротических очагах и являющаяся одним из проявлений воспалительного процесса, обусловлена секрецией активированными воспалительными (макрофагами, Т-лимфоцитами) и пенистыми клетками деструктивных ММП-9, уровень которых повышается при ФП [179].

Развитие фиброза может быть обусловлено несколькими причинами: как следствие перенесенного воспалительного процесса; как гиперактивация РААС с негативными эффектами избыточного образования ангиотензина II и альдостерона; как повышение биологически активных агентов, способных индуцировать фиброз, например галактозидсвязывающий белок – галектин-3. Кроме этого, надо отметить, что галектин-3 является субстратом для ММП-9 и представляет интригующую связь между воспалением и фиброзом [70; 78; 137; 217]. Данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют корреляцию между экспрессией галектин-3 и пролиферацией миофибробластов, репарацией соединительной ткани, воспалением, фиброгенезом и ремоделированием миокарда с развитием сердечной недостаточности. [125]. В данном исследовании средний уровень галектин-3 в сыворотке крови во всех клинических группах оказался выше референсных значений с максимальным увеличением до 97,73 нг/л. Доказана статистическая значимость во всех группах, кроме группы с ТТЗ по отношению к группе без сопутствующих

экстракардиальных заболеваний; ХОБЛ – $p < 0,001$, СД – $p = 0,001$, ГТ – $p = 0,004$, ТТЗ – $p = 0,072$, АО – $p < 0,001$. Этот факт объясняется развивающейся при ТТЗ дистрофией миокарда, в отличие от процессов гипертрофии левого желудочка, лежащих в основе развития ФП при ГБ в сочетании с СД, ХОБЛ, ГТ и АО

Важная роль в процессах фиброза и ремоделирования миокарда отводится NT-proBNP [119]. На сегодняшний день существует много доказательств участия этого маркера в определении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и ХСН [10; 37]. Развившееся гипертрофия левого желудочка при АГ и диастолическая дисфункция левого желудочка способствуют повышению давления в левом предсердии и усилению фиброзных изменений в устье легочных вен, что по современным представлениям является одной из главных причин возникновения ФП. При оценке уровня NT-proBNP в данном исследовании, средние значения этого маркера хоть и не были выше допустимых значений, все же превышали референсные значения у 16,1 % пациентов, а у больных с АО ($p = 0,04$) были значимо выше, чем в группе сравнения.

При оценке эхокардиографических показателей фиброза и ремоделирования миокарда, установлено, что средние размеры ЛП и КДР были повышены во всех клинических группах, но достоверность различий в отношении этих показателей, по отношению к группе сравнения не была достигнута. Очевидно, что больные имели сочетание ГБ и ФП, даже группа сравнения, а развитие ФП на фоне ГБ – это декомпенсация левого желудочка [170].

Касаемо диагностического значения генетических детерминант, то на сегодняшний день активно выполняются полногеномные ассоциативные исследования больных ФП [61; 68 215; 218]. Для установления генетических предикторов развития и прогрессирования ФП у больных ГБ в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями изучены ассоциации полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs220073 и rs1800795 гена IL-6 с ФП, которые были отмечены при ГБ, ФП и ИИ, не связанных между собой и не связанные с представленными нозологическими единицами [104, 122, 145]. Доказано, что ОНП, включенных в метаанализ для оценки риска сердечно-

сосудистых осложнений, был rs1378942, где он оказался ассоциирован только с ДАД [196]. Тогда как в настоящем исследовании, этот полиморфизм ассоциирован с целым рядом признаков: с уровнем глюкозы, ХС ЛПВП, ТГ, СКФ, креатинина, с размером ЛП, САД и ДАД. Кроме этого, установлены ассоциации с риском рецидива ФП, на фоне СД – около 50 %, в группах с ХОБЛ и ГТ около 33 %, а фоне АО только у 3 из 33 пациентов не было рецидива ФП. При анализе частот генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него, обнаружилось значимое отличие: относительный риск развития рецидива ФП у носителя аллеля С в 1,94 раза выше, чем у носителя аллеля А (95 % ДИ 1,21–3,09). Носительство генотипа АА является условно протективным фактором в отношении развития рецидива ФП (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,80; $p = 0,010$), но частота генотипа АА в группе больных ГТ не отличалась у лиц с рецидивом и без, хотя в общей группе, как было сказано, этот генотип был расценен, как протективный. При сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с повторной госпитализацией и без нее достоверных различий не обнаружено. В связи с тем, что частота повторной госпитализации различалась в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний: от 40 % при ГБ до 60 % при ХОБЛ, был проведен анализ частот генотипов rs1378942 в группах пациентов с госпитализацией и без нее. Так, на фоне разных сопутствующих заболеваний были установлены значительные изменения частот генотипов: частота генотипа АА 11 % у госпитализированных пациентов с ХОБЛ и 83,3 % у больных СД. Относительный риск госпитализации в течение года оказался меньше у пациентов с СД носителей гетерозиготного генотипа АС, по сравнению с носителями двух других генотипов (ОР = 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,86 $p = 0,04$).

При оценке полиморфизма rs2200733 получены статистически значимые различия частот генотипов между группами сравнения и АО (18,2 % vs 51,4; 95 % ДИ 1,6–14,2). Имеются также различия частот генотипов rs2200733 между группами с АО и с ХОБЛ (ОШ = 4,5; 95 % ДИ 1,4–14,0; $p = 0,01$). Частота аллеля

Т наименьшая в группе с АО – 9,1 %, наибольшая в группе с ХОБЛ – 28,3. При сравнении частот генотипов и аллелей rs2200733 у пациентов с рецидивом ФП и без него достоверных различий не обнаружено. При анализе частот генотипов полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП и без него обнаружили колебания частоты генотипа CC, которая была выше в группах у пациентов с рецидивом ФП, по сравнению с пациентами без рецидива на фоне СД и ХОБЛ. При оценке ассоциации полиморфизма rs2200733 в зависимости от гендерных свойств, выявлено, что у обоих полов генотип CC встречается одинаково часто, у мужчин в 60,6 % случаев, а у женщин – в 67,9 %. Частота аллеля C и у мужчин, и у женщин обнаружена достоверно чаще – 79,4 % и 83,9 % соответственно.

В связи с тем, что ассоциация уровня IL-6 с ФП упоминалась в литературных данных [61, 72] и его средний уровень был повышен у всех больных, была проведена оценка полиморфизма rs1800795 гена IL-6 и проведено изучение ОНП этого гена. Таким образом, были установлены ассоциации с уровнями ХС ЛПВП, креатинина, ДАД, галектин-3. Получены значимые различия частот генотипов rs1800795 гена IL-6 между группами с СД и группой сравнения. При изучении ассоциации полиморфизма rs1800795 гена IL-6 было выявлено, что чаще встречался генотип CG – 49,7 %, при этом соотношение полов было сопоставимо: у мужчин в 50,5 % случаев, а у женщин – в 48,2 %. Отношение шансов обнаружить носителя генотипа CC в группе с СД значительно меньше, по сравнению с группой сравнения (5,6 % vs 27,0; $p = 0,024$). Имеются также значимые различия частоты генотипа CC rs1800795 между группами с СД и с ГТ, с СД и с АО. В группе с ХОБЛ не были выявлены значимые различия, хотя было доказано, что именно больные с ХОБЛ имеют ассоциацию с rs1800795 [121, 145]. При сравнении частот генотипов и аллелей rs1800795 гена IL-6 у пациентов с рецидивом ФП и без него достоверных различий не обнаружено, это может быть связано с недостаточным количеством выборки. При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с ФП на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом ФП обнаружили колебания частоты

генотипа СС, который был значимо выше у пациентов с рецидивом ФП в группах с ГТ и с группой сравнения.

Таким образом, обнаружены ассоциации полиморфизмов rs1378942 и rs1800795 с риском развития рецидива ФП на фоне сопутствующих СД, АО, ГТ и ХОБЛ.

Роль коморбидных заболеваний безусловно значима в современной практической деятельности [55]. Оценка прогрессирования ФП проводилась анализом частоты приступов фибрилляции предсердий в течение года, этот критерий является наилучшим для выявления этого состояния. Таким образом обнаружено, что у более 50 % пациентов с экстракардиальными заболеваниями отмечалось увеличение частоты пароксизмов более чем на 20 %, а у группы больных без сопутствующей патологии частота пароксизмов менее 11 %. Кроме этого проведен сравнительный анализ представленных клинических групп и установлено, что трансформация пароксизмальной ФП в хроническую ФП, так же являющаяся критерием прогрессирования ФП, в группе больных с АО и СД случилась значимо быстрее, чем в группе сравнения ($p = 0,04$), а в группе больных ХОБЛ значимо чаще – из пароксизмальной ФП в персистирующую ФП. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у больных с ТТЗ отмечена через 5,8 яцев, что статистически значимо по отношению к группе сравнения. У больных ТТЗ развитие экстракардиального заболевания произошло на фоне ГБ. ФП при ТТЗ, как описывалось выше, имеет иные патогенетические пути. Но, как и у всех остальных клинических групп развитие экстракардиального заболевания произошло на фоне ГБ. Необходимо отметить, что стаж гипертензии у всех больных был более 5 лет.

Если говорить о повседневной деятельности, то при лечении ФП мы чаще сталкиваемся с использованием медикаментозной терапии, независимо от сопутствующих заболеваний. Однако медикаментозная терапия не должна сводиться к беспрекословному выполнению схем, обрисованных в современных Рекомендациях, так как очень часто пациенты резко отличаются друг от друга по частоте, продолжительности и характеру купирования аритмий, которые, к тому

же, могут спонтанно изменяться со временем и зависеть от сопутствующих заболеваний [27]. Кроме этого, фармакология описанных препаратов гораздо сложнее, а количество исследований куда больше, чем количество собственно лекарств, тем более что некоторые из антиаритмических препаратов никогда не присутствовали на фармацевтическом рынке России. При оценке использования разных форм терапии в когорте больных ФП при ГБ в сочетании экстракардиальными заболеваниями установлено, что отсутствие достоверных различий электрической и медикаментозной кардиоверсии было свойственно всем клиническим группам пациентов, независимо от характера коморбидной патологии, кроме группы больных СД, в том числе семейного СД ($n = 4$) у которых было установлено прогрессирование ФП ($p < 0,05$), развития ХСН ($p = 0,008$) и случаи экстренной госпитализации ($p = 0,04$), значимо отличающиеся от группы сравнения.

Прогноз жизни больных с ФП во многом определяется скоростью прогрессирования сердечной недостаточности [123; 150]. В связи с этим проведена оценка развития ХСН у больных ФП на фоне ГБ во всех клинических группах. Известны данные, где подвергаются сравнительному анализу восстановление синусового ритма и контроль частоты желудочковых сокращений при сохраняющейся ФП с оценкой влияния этих показателей на развитие ХСН [126]. Результаты многоцентровых исследований не обнаружили достоверных отличий в прогнозе больных при сравнении стратегий контроля ритма и контроля ЧЖС при ФП, а также пациенты не отличались по риску госпитализаций в связи с прогрессированием сердечной недостаточности [167]. Оценка прогрессирования ХСН в данном исследовании, показала, что ее частота также не зависит от формы, проведенной МТ или ЭИТ, но зависит от сопутствующих СД ($p = 0,008$), ТТЗ ($p = 0,004$) и АО ($p = 0,001$), где она развивается значимо быстрее.

Так, основная задача второго этапа – выявление связанных, статистически значимых, предикторов прогрессирования ФП решена. Предикторами прогрессирования, связанными между собой и действующими мультипликативно являются: размер ЛП ($p < 0,001$), с увеличением на 1 см риск увеличивается в 2,67

(1,58; 4,65) раз; галектин-3 ($p = 0,01$), повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,003 (1,0006; 1,005) раз; увеличение ИММЛЖ ($p = 0,04$) на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раз; повышение уровня IL-6 ($p = 0,004$) на 1 пг/л увеличивает риск в 0,6 раз, увеличение уровня ММП-9 ($p = 0,04$) на 1 н/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раз.

В связи с тем, что были выявлены факторы, которые могут быть предикторами развития не только ФП, но и ГБ или зависеть от сопутствующих экстракардиальных заболеваний, было принято решение о продолжении исследования. Третий этап исследования посвящен сравнительному изучению клинических, гемодинамических, морфофункциональных и генетических показателей у больных ГБ с ФП в сочетании с экстракардиальными заболеваниями и больных ГБ без наличия ФП в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, средний возраст которых составил: ГБ с ФП – 53,2 (49,5; 58,0) года, а ГБ без ФП – 51 (45,5; 56,0) год, по полу группы были сопоставимы. Исследований, посвященных такой тематике, в доступной литературе не обнаружено.

Прежде чем оценивать отдельные факторы, которые могут быть ключевыми патогенетическими механизмами, обусловившие наличие коморбидных экстракардиальных заболеваний у одного пациента, а затем разделить причины прогрессирования ФП, был проведен расчет и сравнение статистических показателей между группами больных ГБ с наличием либо отсутствием ФП. Установлен ряд показателей, которые были статистически значимо выше в группе больных ФП: ОХС, ЛПНП, K^+ , ММП-9, IL-6, Галектин-3, NT-proBNP, ДАД, СКФ, частота генотипа CC rs1800795 IL-6 и длительность АГ. Далее все они прошли сравнительный анализ по всем клиническим группам. Таким образом, при оценке влияния длительности течения АГ на риск возникновения ФП выявлена четкая закономерность, чем больше стаж АГ, тем выше влияние на риск развития ФП ($r = -0,332$, $p = 0,044$).

Средние значения ОХС и ЛПНП были повышены у больных без наличия ФП во всех клинических группах, кроме ХОБЛ и ТТЗ, а статистически значимая

разница достигнута только в группах больных ГТ и АО. Данные показатели можно объяснить тем, что эта когорта наблюдается преимущественно у узких специалистов и назначение статинотерапии у них ограничено.

Роль воспалительного звена в патогенезе ФП, в частности, цитокинов, оказалась неоднозначной. Так, при сравнении уровня в сыворотке крови IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 между группами с наличием либо отсутствием ФП, только уровень IL-6 был значимо выше у больных с ФП, что еще раз подтверждает значение этого маркера в развитии ФП. А сравнение между представленными клиническими группами установило, что при всех сопутствующих коморбидных заболеваниях IL-6 значимо выше, по сравнению с коморбидными группами без наличия ФП, так, СД $p = 0,03$; ХОБЛ $p < 0,04$; ГТ $p < 0,03$; ТТЗ – $p = 0,03$; АО $p < 0,02$; группа сравнения – $p < 0,02$. Между провоспалительными цитокинами, которые действуют как синергисты, существуют очень сложные взаимоотношения. Так, IL-6 ингибирует продукцию IL-1, хотя он является индуктором синтеза IL-6. Кроме того, IL-6, воздействуя на гипоталамо-гипофизарную систему, приводит к усилению продукции кортизола, ингибирующего экспрессию гена IL-6, как и генов других провоспалительных цитокинов [159].

В оценке фиброза и ремоделирования, ключевым моментом для нас было изучение относительно нового маркера β -галактозил – связывающая молекула из группы лектина, которая принимает участие в ряде процессов: адгезии клеток, регуляции клеточного цикла, апоптозе и фиброза, как было сказано ранее [16; 98; 136; 184]. Так как существуют работы, указывающие на взаимосвязь уровня этого маркера с ХСН, важно было оценить его при заболевании, которое ведет к развитию и прогрессированию ХСН [88; 96]. Сравнительная оценка уровня галектин-3 в сыворотке крови между группами больных с наличием либо отсутствием ФП, которая показала достоверное повышение во всех клинических группах больных ГБ и ФП, по сравнению с больными ГБ без наличия ФП, что говорит о высоком диагностическом значении этого маркера. Вместе с этим оценивалась роль NT-proBNP в развитии и прогрессировании ФП. Были попытки

изучения взаимосвязи NT-proBNP с галектином-3 и ранее, но для оценки прогрессирования ХСН [95; 137; 207]. В данном исследовании доказана взаимосвязь этих двух маркеров фиброза с наличием ФП. При проведении корреляционного анализа между группами были выявлены положительные корреляционные связи галектина-3 и NT-proBNP ($r = 0,345$, $p = 0,033$). При сравнении всех клинических групп с наличием ФП и без, установлено статистически значимое различие, у больных с ФП значения NT-proBNP были выше, а в группах больных с ТТЗ ($p = 0,003$), ГТ ($p < 0,03$), СД ($p = 0,05$) установлена значимая разница относительно таких же групп без наличия ФП.

Матриксную металлопротеиназу-9, считают маркером внеклеточной деградации коллагена, что вызывает дистрофию миокарда [179]. Экспрессия этого маркера была доказана во втором этапе и при сравнительной оценке у больных с наличием или отсутствием ФП во всех клинических группах, без исключения была, где была достигнута статистическая значимость по сравнению с группами больных без наличия ФП. Диагностическая ценность оценки уровня ММП-9 у больных с ФП не вызывает сомнения.

Интересно, что при оценке уровня АД в зависимости от наличия ФП, наибольшие высокие показатели были зарегистрированы у больных без наличия ФП, что обнаружено в группе больных с АО ($p < 0,04$) и в группе сравнения ($p = 0,05$). Возможно, это связано с перестройкой центральной гемодинамики и применением нескольких групп антиаритмических препаратов, которые снижают АД. Данный факт имеет важное значение, так как категория больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, пока еще не имеющие сопутствующую ФП имеют высокий риск ее развития.

Одним из основных органов мишеней при ГБ является клубочковый аппарат почек и снижение СКФ рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего ССЗ, что вполне соответствует утвердившейся концепции кардиоренальных взаимоотношений, поэтому мы оценивали уровень СКФ в сыворотке крови у представленной когорты. При сравнительной оценке уровня СКФ в

представленных клинических группах доказано его снижение у больных ГБ и ФП в сочетании с АО ($p = 0,04$), ТТЗ ($p < 0,002$) и СД ($p < 0,04$), по сравнению с больными без наличия ФП, хоть и средние цифры уровня СКФ оказались в пределах референсных значений, у 17,1 % больных они были ниже 60 мл/мин.

Сравнительная оценка полиморфных вариантов генов – полиморфизма rs2200733, rs1378942 гена CSK не выявила статистически – значимой разницы между больными ГБ с наличием ФП и отсутствием ФП, хотя и были большие надежды, особенно в отношении rs1378942 гена CSK, так как в ходе второго этапа он был расценен, как протективный, при сравнении частот генотипов и аллелей rs1378942 у пациентов с рецидивами ФП и без них были обнаружены значимые различия ($p = 0,023$ и $p = 0,006$, соответственно). Кроме этого, выявлено, что у больных с ФП и ГБ ОНП rs1378942 гена CSK ассоциирован с ИМТ и ИММЛЖ. Однако при сравнительном анализе этого показателя у больных с наличием и отсутствием ФП статистически значимых результатов не выявлено. Возможно, он связан с процессами ожирения.

Оценка частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 установила значимые различия в группах в зависимости от наличия ФП. При сравнительном анализе у больных с коморбидными заболеваниями в группах пациентов с наличием и отсутствием ФП обнаружено, что генотип CC выше, чем CG и GG у больных с наличием ФП. Этот генотип оказался выше и при изучении частоты генотипов, и на втором этапе исследования, где доказаны различия частоты генотипа CC rs1800795 между группами с СД и с ГТ ($p = 0,02$), с СД и с АО ($p = 0,03$). У носителей генотипа CC уровень галектин-3 оказался значимо выше, чем у носителей двух других генотипов, $p = 0,02$, что является свидетельством возможного диагностического значения для определения рисков не только развития и прогрессирования ФП, но и развития и прогрессирования ХСН у этой категории больных. В отношении других генотипов значимой разницы не было выявлено. Таким образом, установлены ассоциации полиморфизмов rs1378942 гена CSK и rs1800795 гена IL-6 с наличием ФП на фоне сопутствующих СД, гипотиреоз и АО.

При изучении развития осложнений ФП в течении года, между группами больных ГБ с наличием либо отсутствием ФП установлено, что частота экстренной госпитализации по поводу прогрессирования ХСН у больных с наличием ФП оказалась значимо выше во всех клинических группах, кроме группы больных с ГТ, эти данные подтверждают результаты двух предыдущих этапов исследования. Показано, что во всех клинических группах больных ХСН развивается значимо чаще, по сравнению с больными без наличия ФП.

Сравнительная оценка развития кардиоэмболии в этих группах, хоть и не показала статистически значимой разницы, но в проценте соотношении оказалась выше у больных ФП – 11,2 % против 1,6 %. Относительный риск доверительного интервала большой – 3,736 (0.52; 26.95).

Одна из главных задач исследования – разработка персонифицированного алгоритма формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями решена с использованием множества статистических методик, в которых решающее значение заняла модель логистической регрессии (приложение Г). Персонификация лечения является одной из самых актуальных проблем медицинской практики. Под персонификацией следует понимать назначение лучше других подходящего пациенту метода лечения, основанное на современной научной медицинской информации [180]. С использованием многофакторной и полной модели логистической регрессии были выявлены связанные и несвязанные между собой предикторы развития ФП и осложнений. А ключевым звеном явилась оптимальная модель логистической регрессии. Так, для оценки персонифицированного алгоритма формирования группы риска прогрессирования ФП могут использоваться ФК ХСН (NYHA), ИММЛЖ, ЛП, КДР и галектин-3, для оценки риска развития кардиоэмболии – ОХС с повышением которого на 1 Ед риск кардиоэмболии увеличивается в 0,72 (0,55; 0,92) раз и ТГ, с повышением которого на 1 Ед риск кардиоэмболии увеличивается в 1,27 (1,02; 1,59) раз; значимых показателей риска прогрессирования ХСН не выявлено, хотя в однофакторной модели установлены отдельные статистически значимые

предикторы: с увеличением размера ЛП на 1 см повышается риск прогрессирования ХСН в 5,04 (1,8; 16,18) раз, а с увеличением NTproBNP на 1 пг/л увеличивается риск развития ХСН в 1,01 (1;1,02) раз.

Для определения формальной правильности персонификации, то есть валидации, представленный алгоритм апробирован на 56 пациентах с ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Проводился анализ неопределенности на основании всех данных (клинических, лабораторных, инструментальных) пациентов. Итоговый результат подвергался сравнительному анализу с результатом математического расчета. Таким образом, установлено, что математическая модель прогноза прогрессирования ФП и развития осложнений ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями больных ГБ с сочетанной патологией обладает высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Точность диагностики по решающим правилам составила: чувствительность – 80 %, специфичность – 73 %. В качестве детерминант эффективности алгоритма в модель вошли: ФК ХСН (NYHA), ИММЛЖ, ЛП, КДР и галектин-3.

Говоря о приверженности к лечению, мы обнаружили, что она не зависит от сопутствующих заболеваний. В связи с этим, нет необходимости дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных клинических группах пациентов, а надо говорить об этом в целом, поскольку общая приверженность остается низкой. При анализе полученных анкетных данных, оказалось, что одной из основных причин неприверженности явилась сложность режима лечения – 54 % опрошенных; опасение появления побочных эффектов отмечалось у 22 %, а фактическое появление побочных эффектов у 13 % пациентов. Для 11 % опрошенных наиболее значимой причиной оказалась стоимость лекарственных препаратов. А основной причиной неприверженности среди больных ФП при ГБ с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями является полипрагмазия.

Проблема недостаточной приверженности лечебно-профилактическим мероприятиям широко распространена во всем мире, так как на протяжении долгого времени эффективно не решалась, что обусловлено множеством факторов, в числе которых следует отметить социально-экономические,

состояние системы здравоохранения, особенности состояния и поведения пациента, а также особенности назначенной индивидуальной терапии. Все эти причины, обуславливающие значимость проблемы недостаточной приверженности пациентов к лечебно-профилактическим мероприятиям, требует комплексного подхода к ее решению.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что в клинической кардиологической практике ФП при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями требует особого внимания и своевременной диагностики. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости внедрения в повседневную практику персонифицированной оценки прогрессирования ФП и развития осложнений на фоне сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Раннее выявление предикторов развития и прогрессирования ФП позволит более полно оценить риск сердечно-сосудистых заболеваний, включая развитие ишемического инсульта и других осложнений, связанных с прогрессированием фибрилляции и проводить профилактические и лечебные мероприятия в более полном объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий, как причина серьезных сердечно сосудистых осложнений требует глубокого понимания генетических аспектов и всестороннего изучения с учетом сопутствующей патологии для выявления предикторов развития и прогрессирования на фоне гипертонической болезни и коморбидных экстракардиальных заболеваний. Нами проведен анализ историй болезни 884 человека среднего возраста с фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями, в том числе больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями без наличия фибрилляции предсердий. Для решения поставленных задач исследование было проведено в три этапа.

Решение первой задачи исследования проводилось на первом этапе с использованием архивного материала – 338 истории болезни пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью из отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ НСО НОККД. Установлена степень тяжести и определен характер течения фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением. Больные были распределены в 5 групп, согласно сопутствующему заболеванию и сравнивались с группой без сопутствующих заболеваний. Выявлено, что персистирующая форма фибрилляции предсердий чаще отмечалась во всех клинических группах. Установлено, что тиреотоксикоз ($p < 0,001$), сахарный диабет ($p = 0,041$) и абдоминальное ожирение ($p = 0,004$) значимо ускоряют прогрессирование фибрилляции предсердий. Анализ биохимических показателей выявил, что в группе больных сахарным диабетом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением отмечались значимые различия, по отношению к группе сравнения в виде высоких значений фибриногена и мочевой кислоты у больных абдоминальным ожирением, в низких значениях ЛПВП у больных

сахарным диабетом и в наименьших значениях калия, общего холестерина и скорости клубочковой фильтрации у больных тиреотоксикозом. При оценке стадии и ФК по NYHA хронической сердечной недостаточности установлено, что наиболее тяжелыми являются больные сахарным диабетом и ХОБЛ, где чаще других была диагностирована ХСН 2б стадии III ФК с промежуточной ФВ до $(40,0 \pm 9,8) \%$, а у больных фибрилляцией предсердий и ГБ в сочетании с гипотиреозом и абдоминальным ожирением был наиболее высокий ИММЛЖ $128,3 \pm 1,8 \text{ г/м}^2$ и $131,8 \pm 1,5 \text{ г/м}^2$ соответственно. Средняя длительность фибрилляции предсердий составила от 1,5 до 5 лет, при этом длительность гипертонической болезни находилась в пределах 10–13 лет. Показано, что чем дольше анамнез гипертонической болезни, тем выше была скорость прогрессирования фибрилляции предсердий ($p < 0,001$). Изучение данных по оценке влияния в зависимости от вида кардиоверсии установило наибольшую эффективность медикаментозной кардиоверсии на амбулаторном этапе у больных абдоминальным ожирением ($p < 0,05$). С целью восстановления синусового ритма на стационарном этапе электрической кардиоверсия проводилась значимо чаще и эффективнее ($p = 0,05$) у больных без сопутствующей патологии. При оценке эффективности электроимпульсная кардиоверсия у больных с сопутствующей патологией оказалось, что в группе больных с сахарным диабетом синусовый ритм восстанавливался чаще (32,1 %), чем в группах с тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением (21,7 %).

Таким образом, по результатам первого этапа установлено, что наличие коморбидных заболеваний экстракардиального генеза влияет на течение фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью, выраженность биохимических, гемодинамических и функциональных сдвигов, и отражается на подходах к медикаментозной коррекции и эффективности инструментального восстановления синусового ритма.

Для решения дальнейших задач исследования был проведен наблюдательный проспективный анализ 308 пациентов с фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью с сопутствующими сахарным диабетом,

хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением из отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардио–стимуляции ГБУЗ НСО «НОККД», которые были распределены также по группам, как на первом этапе. Одна из главных задач – оценка маркеров фиброза и ремоделирования была решена определением в биохимическом анализе крови уровня галектин-3 и NT-proBNP, которые влияют на прогрессирование фибрилляции предсердий и развитие осложнений. Так средний уровень галектин-3 в сыворотке крови во всех клинических группах оказался достоверно выше референсных значений во всех группах, кроме группы с тиреотоксикозом, потому что здесь иные механизмы развития ФП, связанные с дистрофией левого желудочка и его дилатацией, в отличие от всех остальных больных, где формирование фиброза и ремоделирование происходит через гипертрофию левого желудочка. При оценке уровня NT-proBNP средние значения этого маркера хоть и не были выше допустимых, все же превышали референсные значения у 16,1 % пациентов, а у больных с абдоминальным ожирением ($p = 0,04$) оказались значимо выше, чем в группе сравнения. При оценке эхокардиографических показателей фиброза и ремоделирования миокарда, установлено, что средние размеры левого предсердия и конечно-диастолический размер были повышены во всех клинических группах, но достоверность в отношении этих показателей, по отношению к группе сравнения не была достигнута, что возможно связано с наличием гипертонической болезни у всех исследуемых пациентов.

Для установления генетических предикторов развития и прогрессирования фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями изучены ассоциации полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs220073 и rs1800795 гена IL-6 с фибрилляцией предсердий. Доказано, что полиморфизм rs1378942 гена CSK ассоциирован с уровнем глюкозы, ХС ЛПВП, ТГ, СКФ, креатинина, с размером левого предсердия, САД и ДАД. Установлены ассоциации с риском рецидива фибрилляции предсердий, на фоне сахарного диабета – около 50 %, в группах с хроническим обструктивным

заболеванием легких и гипотиреозом около 33 % , а фоне абдоминального ожирения только у 3 из 33 пациентов не было рецидива фибрилляции предсердий. При анализе частот генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом фибрилляции предсердий и без него, обнаружилось значимое отличие: относительный риск развития рецидива фибрилляции предсердий у носителя аллеля С в 1,94 раза выше, чем у носителя аллеля А (95 % ДИ 1,21–3,09). Носительство генотипа АА является протективным фактором в отношении развития рецидива фибрилляции предсердий (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,80; $p = 0,01$), потому что обнаружены его ассоциации с повторными приступами ФП. Но частота генотипа АА в группе больных ГТ не отличалась у лиц с рецидивом и без, хотя в общей группе, как было сказано, этот генотип был расценен, как протективный. На фоне сопутствующих заболеваний были установлены значительные изменения частот генотипов: частота генотипа АА 11 % у госпитализированных пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и 83,3 % у больных сахарным диабетом. Относительный риск госпитализации в течение года оказался меньше у пациентов с сахарным диабетом носителей гетерозиготного генотипа АС, по сравнению с носителями двух других генотипов (ОР = 0,09; 95 % ДИ 0,01–0,86 $p = 0,041$). При оценке полиморфизма rs2200733 получены статистически значимые различия частот генотипов между группами сравнения и абдоминального ожирения (18,2 % vs 51,4; 95 % ДИ 1,6–14,2). Имеются также различия частот генотипов rs2200733 между группами с АО и с хроническим обструктивным заболеванием легких (ОШ = 4,5; 95 % ДИ 1,4–14,0; $p = 0,01$). Частота аллеля Т наименьшая в группе с абдоминальным ожирением – 9,1 %, наибольшая в группе с хроническим обструктивным заболеванием легких – 28,3 %. При сравнении частот генотипов и аллелей rs2200733 у пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий и без него достоверных различий не обнаружено. При анализе частот генотипов полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом фибрилляции предсердий

и без него обнаружили колебания частоты генотипа СС, которая была выше в группах у пациентов с рецидивом фибрилляции предсердий, по сравнению с пациентами без рецидива на фоне сахарного диабета и хроническим обструктивным заболеванием легких. При изучении полиморфизма rs1800795 гена IL-6 установлены ассоциации с уровнями ХС ЛПВП, креатинина, ДАД, галектин-3. Получены значимые различия частот генотипов rs1800795 гена IL-6 между группами с сахарным диабетом и группой сравнения. При анализе частот генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с рецидивом фибрилляции предсердий обнаружили колебания частоты генотипа СС, где он был выше у больных с рецидивом фибрилляции предсердий в группе с гипотиреозом и группе сравнения.

Уровень мочевой кислоты оценивался как один из основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у больных фибрилляцией предсердий, ее средний уровень был выше референсных у 24,4 % больных, а в группах с гипотиреозом и абдоминальным ожирением были отмечены наибольшие значения – 466,2 и 512,0 мкмоль/л, что характеризует соответственно увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Концентрация СРБ рассматривалась как наиболее чувствительный и специфический лабораторный маркер неспецифического воспаления и повреждения тканей, коррелирующий с синтезом IL-6, который, в свою очередь, играет важную роль в развитии воспаления, что нашло подтверждение и в данном исследовании, где средние значения хоть и были допустимые – 5,4 мг/л, но 11 % больных имели уровень СРБ более 10 мг/л, что подтверждает наличие нераспознанного воспалительного процесса, но сравнение уровня СРБ в группах с сопутствующими заболеваниями и без, не выявлено значимой разницы. А уровень маркера воспаления IL-6 был повышен во всех представленных клинических группах, что является свидетельством участия этого цитокина в развитии и в прогрессирующем течении фибрилляции предсердий. При оценке уровня противовоспалительного IL-10 оказалось, что при сравнении с группой больных

без экстракардиальных заболеваний выявлено статистически значимое повышение в группах больных хроническим обструктивным заболеванием легких, сахарным диабетом и абдоминальным ожирением, ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание достоверное повышение IL-8 в группе больных сахарным диабетом и АО ($p < 0,05$), по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний. Оценка уровня ММП-9, как косвенного маркера артериальной жесткости выявила значимое повышение ее концентрации в группе больных сахарным диабетом и АО по сравнению с группой больных без экстракардиальных заболеваний ($p < 0,05$), а сочетании этого показателя с уровнем IL-8 позволяет говорить о нем, как о маркере ремоделирования.

При оценке эхокардиографических показателей фиброза и ремоделирования миокарда, установлено, что средние размеры ЛП и КДР были повышены во всех клинических группах, но достоверность различий в отношении этих показателей, по отношению к группе сравнения не была достигнута. У больных ФП в сочетании с ГБ и отдельными сопутствующими заболеваниями отмечалось значимое увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (E/A). Так, у больных с ХОБЛ (E/A) ($p < 0,001$), с СД ($p = 0,02$), с ГТ ($p = 0,02$), с АО ($p < 0,05$) он был достоверно выше, чем у больных без сопутствующих заболеваний. Определено замедление времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) и времени раннего диастолического наполнения (DT) у больных ФП в сочетании с ГБ и ХОБЛ – ($p < 0,05$), с СД – ($p < 0,05$), с ГТ ($p < 0,05$), с АО – ($p < 0,02$), по сравнению лицами без сопутствующих заболеваний.

Одной из важнейших задач исследования явилась разработка персонифицированного алгоритма прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Которая была решена с помощью регрессионного анализа. Выявлены отдельные статистически значимые предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий: с увеличением ФК ХСН на 1 ФК риск прогрессирования фибрилляции предсердий повышается в 1,36

(1,03; 1,82) раз ($p = 0,035$). Установлено наличие связанных, действующих мультипликативно, статистически значимых предикторов прогрессирования фибрилляции предсердий: размер ЛП ($p < 0,001$), с увеличением его на 1 см риск прогрессирования фибрилляции предсердий увеличивается в 2,67 (1,58; 4,65) раз, уровень галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,003 (1,0006; 1,005) раз ($p = 0,01$); увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² ($p < 0,001$), повышает риск прогрессирования фибрилляции предсердий в 0,9 раз. Также на прогрессирование фибрилляции предсердий влияют показатель воспаления – с увеличением IL-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раз, увеличение маркера сосудистой жесткости ММП-9 на 1 н/мл повышает риск прогрессирования фибрилляции предсердий в 0,16 раз.

Для оценки риска прогрессирования ХСН значимых показателей не было выявлено, но в однофакторной модели установлены статистически значимые предикторы прогрессирования ХСН: с увеличением размера ЛП на 1 см увеличиваются риски прогрессирования ХСН в 5,04 (1,8; 16,1) раз, а с увеличением NT-proBNP на 1 пг/л увеличивается риск развития ХСН в 1,01 (1,00; 1,02) раз. Для оценки влияния на прогрессирование и развитие осложнений разных форм кардиоверсии оценили частоту применения электроимпульсной и медикаментозной кардиоверсии оказалось, что все группы были сопоставимы по частоте проводимой терапии (кроме больных сахарным диабетом). Далее они были разделены на две группы, в зависимости от проведения только медикаментозной кардиоверсии (23,5 %) или электрической кардиоверсии, которая проводилась чаще (76,4 %). Доказано, что пациенты, которым проводилась только медикаментозная кардиоверсия, госпитализировались по поводу повторных приступов фибрилляции предсердий чаще, по сравнению с группой пациентов, которым проводилась электроимпульсная кардиоверсия ($p < 0,001$). Частота развития ХСН не зависит от проведенной медикаментозной или электрической кардиоверсии, но при сравнительном анализе клинических групп установлено значимое увеличение развития ХСН в группах больных сахарным

диабетом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением, по отношению к группе сравнения на фоне электрической кардиоверсии.

Отмечено, что общая приверженность к лечению во всех клинических группах низкая и не зависит от сопутствующих заболеваний, в связи чем не требуется выполнение дополнительной работы по повышению приверженности в отдельных клинических группах пациентов. Причиной низкой приверженности оказались сложность режима лечения – 54 % опрошенных; опасение появления побочных эффектов отмечалось у 22 % и фактическое появление побочных эффектов у 13 % пациентов, а для 11 % опрошенных наиболее значимой причиной оказалась стоимость лекарственных препаратов.

С целью установления факторов развития фибрилляции предсердий и осложнений на фоне прогрессирования фибрилляции предсердий был организован дополнительный этап исследования, в котором приняли участие 238 больных гипертонической болезнью без фибрилляции предсердий, но с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями, данные которых сравнивали с данными 308 больных гипертонической болезнью с наличием фибрилляции предсердий и экстракардиальных заболеваний, изученные во втором этапе. Были установлены показатели, которые оказались значимо выше в группе больных фибрилляцией предсердий: длительность АГ, ОХС, ЛПНП, K^+ , ММП-9, IL-6, Галектин-3, NT-proBNP, СКФ, ДАД, Е/А (ДДЛЖ), частота генотипа CC rs1800795 IL-6. Все эти показатели подвергли сравнительному анализу по всем клиническим группам (СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ и АО). Таким образом показано высокое прогностическое значение уровня галектин-3, IL-6, и ММП-9 в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий, так как они были достоверно выше во всех клинических группах, по сравнению с коморбидными группами без наличия фибрилляции предсердий. Это подтверждает не только высокое прогностическое значение этих маркеров в развитии фибрилляции предсердий и возможно даже в развитии осложнений фибрилляции предсердий; установлена также корреляционная связь галектина-3 и NT-proBNP ($r = 0,345$, $p = 0,033$).

Сравнительная оценка полиморфных вариантов генов – полиморфизма rs2200733, rs1378942 гена CSK у больных с гипертонической болезнью и экстракардиальными коморбидными заболеваниями не выявила статистически-значимой разницы между больными гипертонической болезнью с наличием фибрилляции предсердий и отсутствием фибрилляции предсердий. А при сравнительном анализе 174G/C (rs1800795) гена IL-6 у больных с коморбидными заболеваниями в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий установлено повышение генотипа CC у больных с фибрилляцией предсердий.

Установлено, что экстренная госпитализация по поводу прогрессирования ХСН в течение года у больных с наличием фибрилляции предсердий оказалась значимо чаще во всех клинических группах, кроме группы больных с гипотиреозом. Выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: увеличение размера ЛП на 1 см увеличивает риск развития ХСН в 5,04 (1,8; 16,1) раз; увеличение NT-proBNP на 1 пг/л увеличивают риск развития ХСН в 1,01 (1,00; 1,02) раз. Сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии в этих группах хоть и не показала статистически значимой разницы, но в проценте отношении оказалась выше у больных фибрилляцией предсердий – 11,2 % против 1,6 % у больных без наличия фибрилляции предсердий, относительный риск доверительного интервала – 3,736 (0,5; 26,9).

Эти данные позволили разработать и обосновать персонифицированный алгоритм рисков развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

ВЫВОДЫ

1. У больных с гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий прогностически наиболее неблагоприятным в отношении прогрессирования фибрилляция предсердий является длительность артериальной гипертензии ($p = 0,001$) и ее сочетание с сахарным диабетом ($p = 0,041$), абдоминальным ожирением ($p = 0,004$).

2. В группах больных сахарным диабетом, гипотиреозом и абдоминальным ожирением оказались наиболее выраженными показатели диастолической дисфункции левого желудочка: E/A, ИММЛЖ (мужчины); размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка увеличены во всех клинических группах.

3. Показано прогностическое значение биомаркеров фиброза и ремоделирования галектин-3 и ММП-9, а также маркеров воспаления цитокина IL-6, IL-8 и IL-10 в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных с гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

4. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL-6 с риском развития рецидива ФП на фоне гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

5. Выявлены ассоциации rs1378942 гена CSK с гипергликемией, дислипидемией, цифрами артериального давления, показателями диастолической дисфункции левого желудочка E/A, ИММЛЖ, размером левого предсердия и скоростью клубочковой фильтрации; ассоциации rs2200733 гена хромосомы 4q25 с дислипидемией, уровнями креатинина, фибриногена; ассоциации rs1800795 гена IL-6 с длительностью синусового ритма, дислипидемией, с уровнями диастолического артериального давления, креатинина и галектин-3.

6. Приверженность к медикаментозной терапии у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни на фоне

экстракардиальных заболеваний составила 26,7 % и ее отсутствие зависело от сложности режима лечения (54 %), опасения появления побочных эффектов (22 %) и их фактического появления (13 %). Количество регоспитализаций меньше после проведения электрической кардиоверсии по сравнению с только медикаментозной кардиоверсией.

7. Разработан и апробирован персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, основанный на определении уровней галектин-3, ММП-9 , про- и противовоспалительных цитокинов, показателя Е/А, ИММЛЖ, размера левого предсердия с учетом генотипов полиморфизмов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется оценка показателей ДДЛЖ, NTproBNP, при возможности уровней галектина-3 и интерлейкина-6, как универсальных маркеров риска развития и прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.
2. Рекомендовано определять ММП-9 у больных сахарным диабетом и абдоминальным ожирением в качестве маркера ремоделирования миокарда.
3. Рекомендовано в качестве маркера воспаления определять интерлейкин-8 у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом, интерлейкин-10 – у больных абдоминальным ожирением.
4. Персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений необходим больным при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением для определения тактики лечения и прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АРНИ	антагонисты рецепторов неприлизина и ангиотензина
АО	абдоминальное ожирение
АД	артериальное давление
БРА	блокаторы рецепторов к ангиотензину
ГБ	гипертоническая болезнь
ГТ	гипотиреоз
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
IL-1	интерлейкин-1
IL-6	интерлейкин -6
IL-8	интерлейкин-8
IL-10	интерлейкин-10
ИМ	инфаркт миокарда
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КАГ	коронароангиография
КДО	конечное диастолическое отношение
КДР	конечный диастолический размер
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МЖП	межжелудочковая перегородка
ММП	матриксная металлопротеиназа

ОКС	острый коронарный синдром
ОППС	общее периферическое сопротивление
ОХС	общий холестерин
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ТГ	триглицериды
ФВ	фракция выброса
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЧСС	частота сердечных сокращений
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП / В. В. Якусевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 149–152.
2. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М. Д. Смирнова [и др.] // Рос. кардиол. журнал. – 2009. – № 2. – С. 65–69.
3. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6 / Е. А. Волчкова [и др.] // Кардиология. – 2015. – Том 55, № 11. – С. 31–36.
4. Баранова, Е. И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией / Е. И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 4. – С. 293–304.
5. Бокерия, О. Л. Фибрилляция предсердий при субклинической форме гипертиреоза (патогенез, клиника, лечение, прогноз) / О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 201–209.
6. Васюк, Ю. А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15. – С. 4–19.
7. Верткин, А. Л. Роль алгоритмизации совершенствования методики повышения квалификации врачей в лечении артериальной гипертензии / А. Л. Верткин, А. С. Скотников, Ю. В. Прохорова // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 5. – С. 5–16.
8. Влияние пропafenона на диастолическую функцию миокарда левого желудочка при гипертонической болезни, осложненной пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / И. С. Дик [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 1. – С. 40–44.

9. Влияние социальной поддержки на риск развития артериальной гипертензии в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России / Сибири (популяционное исследование – программа ВОЗ «MONICA-Psychosocial») / В. В. Гафаров [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 4. – С. 288–295
10. Волкова, С. Ю. Прогностическое значение уровней в плазме N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пропептида и провоспалительных цитокинов у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии / С. Ю. Волкова, С. В. Шалаев // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 22–26.
11. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / З. Н. Бланкова [и др.] // РМЖ. – 2014. – № 13. – С. 980.
12. Григорян, С. В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С. В. Григорян, Л. Г. Азарпетян, К. Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 9. – С. 71–76.
13. Демин, А. А. Оценка эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями / А. А. Демин, О. М. Медведева, И. А. Бондарь // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т. 4, № 3, ч. II. – С. 11–17.
14. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации / А. Ш. Ревитшвили [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С. 7–86.
15. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / Л. А. Шпагина [и др.] // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 6. – С. 681–693.
16. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляций предсердий / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 417–419.

17. Драпкина, О. М. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 6. – С. 487–494.
18. Жолбаева, А. З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера / А. З. Жолбаева, А. Е. Табина, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2015. – № 2. – С. 40–53.
19. Затонский, С. А. Патогенетическое значение цитокинов при хронической сердечной недостаточности и влияние кардиоваскулярной терапии на иммунологические показатели / С. А. Затонский // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 607.
20. Зубкова, С. Лечение нарушений ритма сердца у больных с тиреотоксикозом / С. Зубкова // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1 (2). – С. 56–61.
21. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной аблации / Р.Е. Баталов [и др.] // Российский кардиологический журнал – 2014. – №12 – С 7–12.
22. Клиническая характеристика пациентов и результаты катетерной аблации фибрилляции предсердий в российской популяции: субанализ европейского регистра 2012–2016 гг. / Е. Н. Михайлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 7. – С. 7–15.
23. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра gloria af / Е. В. Шляхто [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9. – С. 21–27.
24. Кобалава, Ж. Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевальде, М. А. Ефремцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с.
25. Коваль, С. Н. Диастолическая функция левого желудочка сердца и маркеры фиброзирования миокарда в динамике терапии у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2 типа и без него / С. Н. Коваль, Т. Г. Старченко, Е. С. Першина // Научные ведомости БелГУ. – 2013. – Вып. 24, № 25 (168). – С. 55–59.

26. Колбин, А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А. С. Колбин, А. А. Мосикян, Б. А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42–48.
27. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 5–66.
28. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Оганов Р. Г. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5–56.
29. Лифшиц, Г. И. Фармакогенетические исследования в кардиологии: проблема «глубины» проработки вопроса и корректность использования «генетических» терминов / Г. И. Лифшиц, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 137–139.
30. Малыш, Е. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы / Е. Ю. Малыш, Е. С. Дробышева, А. В. Чернов // Молодой ученый. – 2014. – № 5. – С. 145–148.
31. Марцевич, С. Ю. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра профиль / С. Ю. Марцевич, А. Р. Навасардян, Н. П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 35–39.
32. Миронова, С. В. Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-с обусловленной скорости клубочковой фильтрации / С. В. Миронова, Е. А. Полянская, М. В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 14–20.
33. Напалков, Д. А. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? / Д. А. Напалков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 191–195.

34. Николаев, К. Ю. Информация о конгрессе европейского общества кардиологов, проходившего 31.08.2013 – 04.09.2013 в г. Амстердам (Нидерланды) / К. Ю. Николаев // Атеросклероз. – 2013. – № 2. – С. 69–70.
35. Обрезан, А. Г. Мониторинг сывороточной концентрации дигоксина и безопасность терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий / А. Г. Обрезан // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 197–203.
36. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией / С. В. Недогода [и др.] // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 5–11.
37. Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом / Е. В. Шрейдер [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 2. – С. 15–20.
38. Остроумова, О. Д. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка / О. Д. Остроумова, Е. Г. Шорикова, Н. Ю. Галеева // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 200.
39. Отдаленная эффективность и состояние здоровья пациентов с фибрилляцией предсердий после процедуры радиочастотной эндокардиальной катетерной аблации по схеме «ЛАБИРИНТ» / М. Е. Протасов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С. 50–57.
40. Оценка нарушений ритма сердца у больных с неконтролируемой артериальной гипертензией / В. И. Рузов [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2016. – № 5. – С. 33–39.
41. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий после катетерной аблации и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: рандомизированное контролируемое исследование / А. А. Симонян [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 72–81.

42. Первые результаты функционирования госпитального регистра нарушений ритма и проводимости сердца / Е. В. Борисова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Т. 33, № 1. – С. 86–91.
43. Приверженность к лечению у больных с фибрилляцией предсердий / Ю. П. Скирденко [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 4, Ч. 3. – С. 510.
44. Прогностическая модель развития артериальной гипертензии / В. Н. Сорокина [и др.] // Медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 115–118.
45. Прогрессирование пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / А. А. Симонян [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 6. – С. 823–831.
46. Прогрессирование фибрилляции предсердий после неэффективной первичной процедуры радиочастотной изоляции легочных вен: рандомизированное сравнение повторной катетерной абляции и медикаментозного метода лечения / Д. В. Лосик [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 84–92.
47. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких: фенотипические характеристики / Л. А. Шпагина [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 3. – С. 47–53.
48. Радиочастотная абляция пароксизмальной и длительно-персистирующей форм фибрилляции предсердий: 1-летний период наблюдения с помощью непрерывного подкожного мониторингирования / Д. А. Елесин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2017. – № 63. – С. 5–11.
49. Рахматуллов, Р. Ф. Электрофизиологические пусковые факторы возникновения фибрилляции предсердий при субклиническом тиреотоксикозе / Р. Ф. Рахматуллов, А. М. Бибарсова // Вестник Пензенского государственного университета. – 2017. – № 1 (17). – С. 31–37.
50. Сложные нарушения ритма и проводимости сердца у пациентки с гипотиреозом (клиническое наблюдение) / Л. К. Козлова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2017. – № 6. – С. 462–468.

51. Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антральной изоляции устьев легочных вен и аблации ганглионарных сплетений у пациентов с фибрилляцией предсердий / С. Н. Артеменко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2012. – № 68. – С. 14–20. 50
52. Сулимов, В. А. Перспективы перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий / В. А. Сулимов, А. С. Лишута // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 323–333.
53. Туров, А. Н. Прогрессирование аритмии – новая мишень в лечении фибрилляции предсердий? [Электронный ресурс] / А. Н. Туров // Internist. – 2014. – URL : <https://internist.ru/video/detail/20845/>.
54. Факторы риска и прогнозы осложнений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у мужчин 40–49 лет в Сибирском регионе / А. А. Николаева [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 2. – С. 8–12.
55. Факторы риска развития артериальной гипертензии в организованной когорте мужчин машиностроительного завода / А. Н. Бритов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 800–805.
56. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка / Ж. Д. Кобалава [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 541–549.
57. Фибрилляция предсердий у больного с тиреотоксикозом и застойной сердечной недостаточностью / И. В. Логачева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 54–68.
58. Царева, Ю. О. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий / Ю. О. Царева, И. М. Соколов, М. А. Аристарин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1, Ч. 1. – С. 1371.

59. Чазова, И. Е. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Сердце. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 102–114.
60. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова // Российский кардиологический журнал – 2012. – № 5. – С. 6–11.
61. Шляхто, Е. В. Молекулярно-генетические и клеточные аспекты ремоделирования сердца и сосудов при гипертонической болезни / Е. В. Шляхто, О. Конради, О. М. Моисеева // Тер. архив. – 2014. – № 6. – С. 51–58.
62. Шпагина, Л. А. Хроническая обструктивная болезнь легких с точки зрения прецизионной медицины? [Электронный ресурс] / Л. А. Шпагина, О. С. Котова // Вестник терапевта. – 2018. – URL : <https://journal.therapy.school/statyi/hronicheskaja-obstruktivnaja-bolezn-legkih-s-tochki-zrenija-precizionnoj-mediciny/>.
63. Шульгина, В. Ю. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз / В. Ю. Шульгина, В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 21–30.
64. Эффективность аблации персистирующей формы фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом тахикардии и сахарным диабетом 2-го типа / Е. А. Арчаков [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 24–32.
65. Яхонтов, Д. А. Характер течения фибрилляции предсердий и артериальной гипертонии в сочетании с некоронарогенными заболеваниями / Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 1. – С. 4–10.

66. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. B. Schnabel [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 386, № 9989. – P. 154–162.
67. A cohort study examination of established and emerging risk factors for atrial fibrillation: the Busselton health study / M. Knuiman [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 181–90.
68. A common variant on chromosome 4q25 is associated with prolonged PR interval in subjects with and without atrial fibrillation / M. J. Kolek [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, № 2. – P. 309–313.
69. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) council on hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia–Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulaci_ on Cardiac y Electrofisiologia (SOLEACE) / Gregory Y. H. Lip [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19, № 6. – P. 891–911.
70. A functional polymorphism in THBS2 that affects alternative splicing and MMP binding is associated with lumbar-disc herniation / Y. Hirose [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 82, № 5. – P. 1122–1129.
71. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: The dionysos study / Heuzey Le [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2010. – Vol. 21, № 6. – P. 597–605.
72. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population [Electronic resource] / G. Zu [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0099623&type=printable>
73. Adams, J. M. Biological ageing. A fundamental, biological link between socio–economic status and health? / J. M. Adams, M. White // *Eur. J. Pub. Health*. – 2004. – № 14. – P. 331–334.

74. Age-related left ventricular changes and their association with leukocyte telomere length in healthy people / D. U. Akasheva [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. 698–701.
75. Aging: professional medical approach (National leadership) / L. B. Lazebnik. [et al.]. – M.: Eksmo, 2014.
76. Airflow limitation and endothelial dysfunction. Unrelated and independent predictors of atherosclerosis / D. Chandra [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2016. – Vol. 194, № 1. – P. 38–47.
77. Akoum, N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation / N. Akoum, N. Marrouche // Curr. Cardiol. Rep. – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 518.
78. Aldosterone induced galectin-3 secretion in vitro and in vivo: from cells to humans [Electronic resource] / PLoS One. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095254>.
79. Alkhiary, W. Serum concentrations of interleukin-33 and its soluble receptor sST2 in patients with persistent atrial fibrillation / W. Alkhiary, M. Abdalaal, A. El-Sabbagh // J. Mol. Biomark. Diagn. – 2015. – № 6. – P. 235–242.
80. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term casecontrol study / T. Andersson [et al.] // Eur. Heart. – 2013. – Vol. 34, № 14. – P. 1061–1067. 76
81. An ImmunoChip-based interrogation of scleroderma susceptibility variants identifies a novel association at DNASE1L3 / J. Zochling [et al.] // Arthritis. Res. Ther. – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 438.
82. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels / J. Borzyszkowska [et al.] // J. Appl. Genet. – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 175–182.
83. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G. Dagenais [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368, №9535. – P. 581 – 588.

84. APEX1 regulation of aldosterone synthase gene transcription is disrupted by a common polymorphism in humans / F. McManus [et al.] // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111, № 2. – P. 212–219.
85. Apostolakis, S. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial / S. Apostolakis, R. Sullivan // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 3038–3063.
86. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: cohort study / R. S. Vasan [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 358, № 9294. – P. 1682–1686.
87. Association of common variants in/near six genes (ATP2B1, CSK, MTHFR, CYP17A1, STK39 and FGF5) with blood pressure/hypertension risk in Chinese children / B. Xi [et al.] // *Hum. Hypertens.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 32–36.
88. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism / A. Huerta [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 1. – P. 130–138.
89. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction / E. Z. Lsayed [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174, № 1. – P. 107–114.
90. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease / E. I. Leonova [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2014. – Vol. 10, № 3. – P. 328–333.
91. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD / C. Terzano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 18, № 19. – P. 2908–2917.
92. Atrial fibrillation: outpatient presentation and management / M. Ezekovitz [et al.] // *Circulation.* – 2014. – Vol. 124, № 1. – P. 95–99. 87
93. Auer, J. Fat: an emerging player in the field of atrial fibrillation / J. Auer // *European. Heart. Journal.* – 2017. – Vol. 38. – P. 62–65.
94. Azizi, M. Aldosterone synthase inhibition in humans / M. Azizi, L. Amar, J. Menard // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 36–43.

95. Barbarash, O. L. Heart failure treatment under control of natriuretic peptides concentration / O. L. Barbarash, E. N. Usoltseva // Complex. Issues. of Cardiovascular. Diseases. – 2014. – Vol. 1. – P. 67–74.
96. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure / T. Ahmad [et al.] // JACC: Heart. Fail. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 260–268.
97. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study / Machelles Wilches [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 142, № 2. – P. 298–311.
98. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implication / M. S. Dzeshka [et al.] // Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 66, № 8. – P. 943–959.
99. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient–polyclinic practice / S. A. Boytsov [et al.] / Cardiovascular. Therapy and Prevention. – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 44–50.
100. Characterizing redescrptions using persistent homology to isolate genetic pathways contributing to pathogenesis / D. E. Platt [et al.] // BMC Syst. Biol. – 2016. – Vol. 10. – P. 10.
101. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation / M. D. Ritchie [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 13. – P. 1173–1181.
102. Clinical portrait of a patient with atrial fibrillation in the Russian Federation global register data gloria af / S. A. Zenin [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 9. – P. 21–27.
103. Common atrial fibrillation risk alleles at 4q25 predict recurrence after catheter-based atrial fibrillation ablation / M. Benjamin Shoemaker [et al.] // Heart Rhythm. – 2013. – Vol. 10, № 3. – P. 394–400.

104. Common genetic polymorphism at 4q25 locus predicts atrial fibrillation recurrence after successful cardioversion / B. Parvez [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10, № 6. – P. 849–855.

105. Corrigendum to: multifractal-multiscale analysis of cardiovascular signals: A DFA-based characterization of blood pressure and hear-rate complexity by gender [Electronic resource] / P. Castiglioni [et al.] // *Complexity*. – 2018. – URL : <https://www.hindawi.com/journals/complexity/2018/4801924/>.

106. Cullen, M. W. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT–AF) registry / M. W. Cullen, S. Kim, J. P. Sr Piccini // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 461–469.

107. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosteroneto renin ratio increase the risk of hypertension / A. Nejatizadeh [et al.] // *Clin. Biochem*. – 2010. – Vol. 43, № 1–2. – P. 136–141.

108. Cystatin C increases in cardiac injury: a role in extracellular matrix protein modulation / X. Lifang [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 628–635.

109. Dats, A. V. The fluid overload: causes, diagnosis, complications, treatment / A. V. Dats, V. I. Gorbachev // *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 65–73.

110. Davydkin, I. L. The opportunities for risk reduction of recurrent stroke in atrial fibrillation / I. L. Davydkin, I. A. Zolotovskaya // *Russian Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 87–93.

111. Desai, C. S. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the atherosclerosis risk in communities study / C. S. Desai, H. Ning, C. Д. Lloyd–Jones // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, № 4. – P. 330–334.

112. Determinants of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: identification of high-risk patients by metabolic, vascular, and inflammatory risk factors / M. Peer [et al.] // *Int. J. Angiol*. – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 223–228.

113. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study / A. Verma [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173, № 2. – P. 149–156.

114. Distribution phenotypic expression of mineralocorticoid receptor and CYP11B2 T-344C polymorphisms in Taiwanese hypertensive population / S. K. Sia [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 3705–3711.

115. Dodouras, T. Prediction of successful cardioversion and maintenance of sinus rhythm in patients with lone atrial fibrillation / T. Dodouras, I. A. Paraskevaidis // *Chest.* – 2015. – Vol. 127, № 2. – P. 488–494.

116. Does atrial fibrillation burden measured by continuous monitoring during the blanking period predict the response to ablation at 12-month follow-up? / E. Pokushalov [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2012. – Vol. 9, № 9. – P. 1375–1379.

117. Drapkina, O. M. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation / O. M. Drapkina, A. V. Emelyanov // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 417–419.

118. Duntas, L. H. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism / L. H. Duntas, G. Brenta // *Med. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 269–281.

119. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people: the role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing / C. R. De Filippi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, № 5. – P. 441–450.

120. Dabrowski, R. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation / R. Dabrowski, H. Szwed // *Cardiol. J.* – 2014. – Vol. 19, № 3. – P. 223–229.

121. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial / L. Dansson [et al.] // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, № 9153. – P. 611–616.

122. Effect of CYP11B2 gene-344T/C polymorphism on renin-angiotensin-aldosterone system activity and blood pressure response to hydrochlorothiazide / Y. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol. 29, № 1. – P. 68–71.

123. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial / R.E Chmieder [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151, № 1. – P. 1–10.

124. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. / A. Patel [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9590. – P. 829–840.

125. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels / K. M. Gurses [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 115, № 5. – P. 647–651.

126. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis / D. Kotecha [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9961. – P. 2235–2243.

127. England cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy a matched case-control study / O. Faizel [et al.]. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 49. – P. 71–81.

128. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2017. – № 7. – P. 7–86.

129. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // *European. Heart. Journal*. – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893–2962.

130. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension were presented at the 28th scientific meeting of the European Society of hypertension in Barcelona. 2018 / Bryan Williams [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – P. 1953–2041.

131. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of

Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // European. Heart Journal. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.

132. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) / D. G. Krittis [et al.] // European. Heart. Journal. – 2018. – Vol. 39, № 16. – P. 1442–1445.

133. First Russia-based study of polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 association with development of the lone atrial fibrillation / V. A. Shulman [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2016. – Vol. 10. – P. 28–31.

134. Focused update of the ESC guidelines for management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Development with the special contribution of the European heart rhythm association / A. J. Camm [et al.] // European. Heart. Journal. – 2012. – Vol. 33, № 21. – P. 2719–2747.

135. Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study / A. C. Armstrong [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 172, № 2. – P. 350–355.

136. Friedrichs, K. Fibrosis in atrial fibrillation – role of reactive species and MPO / K. Friedrichs, S. Baldus, A. Klinker // Front. Physiol. – 2012. – Vol. 3. – P. 214–225.

137. Gaita, F. Atrial fibrillation. Left atrial fibrosis-a promising stroke risk factor? / F. Gaita, A. Blandino // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 307–308.

138. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community / E. H. Jennifer [et al.] // Am. Heart. J. – 2014. – Vol. 167. – P. 729–734.

139. Gene-gene interaction on central obesity in school-aged children in China / L. W. Fu [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 38, № 7. – P. 883–888.

140. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years / M. S. Olesen [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 191–195.

141. Genetic pleiotropy between age-related macular degeneration and 16 complex diseases and traits / F. Grassmann [et al.] // *Genome. Med.* – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 29.

142. Genetic predisposition to left ventricular hypertrophy and the potential involvement of cystatin-C in untreated hypertension / D. Tousoulis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, № 5. – P. 683–690.

143. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease / K. L. Ellis [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 1–8.

144. Genome-wide association study of blood pressure traits by Hispanic/Latino background: the Hispanic community health Study/Study of Latinos [Electronic resource] / T. Sofer [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – URL : <https://www.nature.com/articles/s41598-017-09019-1>.

145. Goma, T. V. Clinical and immunological aspects of heart damage in diffuse toxic goiter / T. V. Goma // *Clinical and experimental thyroidology.* – 2014. – Vol. 6. – P. 74–88.

146. Goodloe, A. H. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation / A. H. Goodloe, K. J. Herron, T. M. Olson // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 107, № 12. – P. 1802–1805.

147. Gupte, S. A. Relationships between vascular oxygen sensing mechanisms and hypertensive disease processes / S.A. Gupte, M. S. Wolin // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 269–275.

148. Hicks, T. NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / T. Hicks, F. Stewart, A. Eisinga // *Open Heart.* – 2016. – URL : <https://openheart.bmj.com/content/3/1/e000279>.

149. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe copd associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study [Electronic resource] / Marta López-Sánchez [et al.] // PLoS One. – 2013. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694927/>.

150. Holm, L. E. Mortality in patient treated with hyperthyroidism with iodine131 / L. E. Holm, P. Hall, G. Lundell // Acta. Endocrinol. – 2013. – Vol. 128. – P. 230–234.

151. Houmsse, M. Supraventricular tachycardia causing heart failure / M. Houmsse, J. Tyler, S. Kalbfleisch // Curr. Opinion. Cardiol. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 261–269.

152. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up : a report of the Heart Rhythm Society (HRS) task force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation developed in partnership / the European Heart Rhythm Association (EHRA) [et al.] // Europace. – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 335–379.

153. Identification of 249 validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments / B. Prez – Escamilla [et al.] // Patient Prefer. Adherence. – 2015. – Vol. 9. – P. 569–578.

154. Identification of the PTPN22 functional variant R620W as susceptibility genetic factor for giant cell arteritis / A. Serrano [et all.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72, № 11. – P. 1882–1886.

155. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs / P. Wolf [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2018. – Vol. 158. – P. 229–234.

156. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients / Huang Ying-Shuo [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2015. – Vol. 10. – P. 81–87.

157. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial) / T. A Aksnes [et al.] // American. Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 101, № 5. – P. 634–638.

158. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP–AF pilot and EHS-AF registries / M. Proietti [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2018. – Vol. 55. – P. 28–34.
159. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation / N. Sasaki [et al.] // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 39. – P. 241–249.
160. Influence of obesity on association between genetic variants identified by genome-wide association studies and hypertension risk in Chinese children / B. Xi [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 26, № 8. – P. 990–996.
161. Insights into management of atrial fibrillation in Asia Pacific gained from baseline data from REgistry on cardiac rhythm disORDers (RecordAF-Asia Pacific [AP]) registry / J. Amerena [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109, № 3. – P. 378–382.
162. Interaction between a CSK gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults / A. AlSaleh [et al.] // *J. Nutr.* – 2014. – Vol. 144, № 3. – P. 267–272.
163. Interaction between single nucleotide polymorphism and urinary sodium, potassium, and sodium-potassium ratio on the risk of hypertension in Korean Adults / Y. M. Park [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 235.
164. Ischemic stroke phenotype in patients with nonsustained atrial fibrillation / M. A. Ethem [et al.] // *STROKE.* – 2015 – Vol. 46, № 3. – P. 634–640.
165. Jayaprasad, N. Atrial fibrillation and hyperthyroidism / N. Jayaprasad, J. Francis // *Indian. Pacing. Electrophysiol. J.* – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 305–311.
166. Jibrini, M. B. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systemic review and meta-analysis / M. B. Jibrini, J. Molnar, R. R. Arora // *Am. J. Ther.* – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 36–43.

167. Jones, J. D. The intersection of atrial fibrillation and heart failure in a hospitalised population / J. D. Jones, A. U Khand, H. Douglas // *Acta Cardiol.* – 2013. – Vol. 68, № 4. – P. 395–402.
168. Khidirova, L. D. Progression of atrial fibrillation / L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov, S. A. Zenin // *Academic Journal of Western Siberia.* – 2018. – Vol. 14, № 4 (75). – P. 23–26.
169. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia / P. Bhattacharyya [et al.] // *COPD.* – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 305–309.
170. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM trial / S. Apostolakis [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 303–308.
171. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients. / M. Salvetti [et al.] // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 411–420.
172. Malysh, E. Yu. Chronic obstructive lung disease and damage to the cardiovascular system / E. Yu. Malysh, Ye. S. Drobysheva, A. V. Chernov // *Young Scientist.* – 2014. – Vol. 5. – P. 145–148.
173. Mansourian, A. R. A review on cardiovascular diseases originated from subclinical hypothyroidism / A. R. Mansourian // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 58–67.
174. Mardanov, B. U. Analysis of recent international studies on atrial fibrillation / B. U. Mardanov // *International Heart Journal.* – 2015. – Vol. 3, № 8. – P. 10–17.
175. Mayyas, F. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural/electrical remodeling / F. Mayyas, K. H. Alzoubi, D. R. Van Wagoner // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, № 6. – P. 5135–5142.
176. Menezes, A. R. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies / A. R. Menezes,

C. J. Lavie, J. J. Di Nicolantonio // Mayo. Clin. Proc. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 394–409.

177. Menshikova, O. P. Cardiometabolic risk factors in patients with arterial hypertension, type 2 diabetes and atrial fibrillation are the crossroads of three roads / O. P. Menshikova, D. A. Perina, E. A. Chukhlantseva // The scientific community of students of the XXI century. Natural sciences: Sat. Art. on mat. L int. stud scientific-practical conf. – 2019. – № 3 (51). – P. 97–112.

178. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation / R. R. Huxley [et al.] // American. Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 108, № 1. – P. 56–62.

179. Mohammadi, L. N. Changes in the rigidity of the vascular wall in patients with arterial hypertension with a persistent form of fibrillation auricles / L. N. Mohammadi, L. V. Vasilyeva, I. Zh. Loria // Vrach. – 2014. – № 3. – P. 317–318.

180. Multi-scale modeling of the cardiovascular system: disease development, progression, and clinical intervention / Y. Zhang [et al.] // Ann. Biomed. Eng. – 2016. – Vol. 44, № 9. – P. 2642–2660.

181. National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997–2012 [Electronic resource] / M. Zhou [et al.] // PLoS One. – 2015. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0119292>

182. Nedostup, A. V. How to manage arrhythmias: arrhythmias in a clinical practice / A. V. Nedostup, O. V. Blagova. – M.: Medpress-inform, 2014. 178

183. Novel CYP11B2 mutation causing aldosterone synthase (P450c11AS) deficiency/ T. Klomchan [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171, № 10. – P. 1559–1562.

184. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation / O. Sonmez [et al.] // Med. Scie. Monit. – 2014. – Vol. 20. – P. 463–470.

185. Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy / R. T. Murphy [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363, 9406. – P. 371–372.
186. Pathogenesis of systemic sclerosis / D. Pattanaik [et al.] // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 272.
187. Pavlova, V. Adrenacortical hormone rate in blood of patients ill with chronic obstructive pulmonary disease / V. Pavlova, V. Kichigin, I. Madyanov // *Health Care of Chuvashia*. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 324–351.
188. Persistent lone atrial fibrillation: clinicopathologic study of 19 cases / D. Corradi [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – P. 1250–1258.
189. Podzolkov, V. I. The clinical course of atrial fibrillation in patients with coronary heart disease / V. I. Podzolkov, A. I. Tarzimanova, R. G. Gataulin // *Clinical Medicine*. – 2016. – Vol. 94, № 8. – P. 591–595.
190. Polymorphism of agt, AGTR1 genes and expression of cardiovascular risk factors in young age at masked and stable forms of arterial hypertension [Electronic resource] / N. P. Lyamina [et al.] // *Modern problems of science and education*. – 2016. – URL : <https://science-education.ru/en/article/view?id=24878>.
191. Pracon, R. Epicardial adipose tissue radiodensity is independently related to coronary atherosclerosis / R. Pracon, M. Kruk, C. Kepka // *Circ. J.* – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 391–397.
192. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation [Electronic resource] / R. Sandhu [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2014. – URL : <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.000916>.
193. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events / Ogawa Hisashi [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, № 10. – P. 2301–2308.
194. Progression of atrial fibrillation in the registry on cardiac rhythm disorders assessing the control of atrial fibrillation cohort: clinical correlates and the

effect of rhythm-control therapy / C. B. De Vos [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2012. – Vol. 163, № 5. – P. 887–893.

195. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian registry of atrial fibrillation / G. J. Padfield [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2017. – Vol. 14, № 6. – P. 801–807.

196. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes (CSK, CYP17A1, MTHFR, and FGF5) in East Asians / B. Xi [et al.] // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 196–203.

197. Registry investigators. Progression from paroxysmal to sustained atrial fibrillation is associated with increased adverse events / H. Ogawa [et al.] // *Stroke.* – 2018. – Vol. 49, № 10. – P. 2301–2308.

198. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions / E. Z. Jia [et al.] // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 29, № 3–4. – P. 443–452.

199. Role of genetic variation in regulation of aldosterone biosynthesis / S. Alvarez-Madrazo, J. M. Connell, E. M. Freel // *Endocr. Dev.* – 2011. – Vol. 20 – P. 106–115.

200. Role of PTPN22 and CSK gene polymorphisms as predictors of susceptibility and clinical heterogeneity in patients with Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis) / Raquel López-Mejias [et al.] // *Arthritis Research & Therapy.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 85.

201. Savelieva, I. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance / I. Savelieva, A. Kourliouros, J. Camm // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 381. – P. 1–13.

202. Serum level of transforming growth factor beta 1 is associated with left atrial voltage in patients with chronic atrial fibrillation / S. Zhao [et al.] // *Indian. Pacing. Electrophysiol. J.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 95–99.

203. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses / P. Trip [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № 6. – P. 1575–1585.

204. Statins in secondary prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients. / V. Podzolkov [et al.] // *J. Hypertension.* – 2017. – Vol. 35. – P. 205. 203

205. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the rotterdamstudy / J. Heeringa [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 167, № 4. – P. 382–387.

206. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / T. H. Collet [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172, № 10. – P. 799–809.

207. Surovtseva, M. V. Remodeling of the heart and vessels in atrial fibrillation patients with chronic heart failure according to cystatin c-related glomerular filtration rate / M. V. Surovtseva // *Russian Journal of Cardiology.* – 2018. – № 1. – P. 14–20.

208. Systemic sclerosis is a complex disease associated mainly with immune regulatory and inflammatory genes / J. Jin [et al.] // *Open Rheumatol. J.* – 2014. – Vol. 8. – P. 29–42.

209. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients / E. K. Chowdhury [et al.] // *J. Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 525–533.

210. The concept of new national clinical guidelines for obesity / E. V. Shlyakht [et al.] // *Russian Journal of Cardiology.* – 2016. – № 4. – P. 7–13.

211. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation / D. Lavall [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 10. – P. 6656–6668.

212. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in Communities study / R. R. Huxley [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 2. – P. 133–138.

213. Vanderpump, M. The epidemiology of thyroid diseases [Electronic resource] / M. Vanderpump // *Br. Med. Bull.* – 2011. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893493>.

214. Variant near FGF5 has stronger effects on blood pressure in chinese with a higher body mass index / J. Li [et all.] // *Am. J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 28, № 8. – 1031–1037.
215. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis / S. Mohanty [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 24, № 2. – P. 155–161.
216. Vatutin, N. T. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults / N. T. Vatutin, E. V. Sklyanna // *Archives of Internal Medicine.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 30–34.
217. Yalcin, A. D. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling / A. D. Yalcin, A. Bisgin, R. Cetinkaya // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 26, № 6. – P. 635–640.
218. Zholbayeva, A. Molecular mechanisms of atrial fibrillation: «ideal» marker searching / A. Zholbayeva, A. Tabina, E. Glukhova // *Creative Cardiology Journal.* – 2015. – Vol. 2. – P. 40–51.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 2.1 – Дизайн исследования I этап.	С. 67
2.	Рисунок 2.2 – Дизайн исследования II этап.	С. 68
3.	Рисунок 2.3 – Дизайн исследования III этап.	С. 69
4.	Рисунок 2.4 – Пример стандартной кривой для Галектина-3. ...	С. 74
5.	Рисунок 3.1 – Частота назначения различных фармакологических групп лекарственных средств.	С. 99
6.	Рисунок 3.2 – Частота проведения электрической кардиоверсии.	С. 101
7.	Рисунок 3.3 – Прогрессирование фибрилляции предсердий в течение года.	С. 103
8.	Рисунок 3.4 – Форма фибрилляции предсердий в различных клинических группах.	С. 107
9.	Рисунок 3.5 – Индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин в различных клинических группах.	С. 110
10.	Рисунок 3.6 – Уровень С-реактивного белка.	С. 115
11.	Рисунок 3.7 – Уровень мочевой кислоты.	С. 119
12.	Рисунок 3.8 – Уровень натрийуретического пептида.	С. 120
13.	Рисунок 3.9 – Уровень галектин-3 в различных клинических группах.	С. 121
14.	Рисунок 3.10 – Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий ($p = 0,02$)	С. 124
15.	Рисунок 3.11 – Средний уровень систолического АД у носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK ($p = 0,008$)	С. 129
16.	Рисунок 3.12 – Прогрессирования ФП и развития осложнений ФП в течении года во всех клинических группах.	С. 144

17. Рисунок 3.13 – Прогрессирование ФП и развитие осложнений фибрилляции предсердий у больных ГБ в сочетании СД на фоне ЭИТ. С. 145
18. Рисунок 3.14 – Повторная госпитализация при электроимпульсной и медикаментозной кардиоверсии. ЭИТ – электроимпульсная терапия; МТ – медикаментозная терапия. . С. 146
19. Рисунок 3.15 – Развитие ХСН в зависимости от выбранной тактики ведения. С. 148
20. Рисунок 3.16 – Фармакотерапия блокаторов РААС. С. 152
21. Рисунок 3.17 – Применение антикоагулянтной терапии в общей выборке больных. С. 154
22. Рисунок 3.18 – Среднее время до перехода пароксизмальной формы в хроническую. С. 159
23. Рисунок 3.19 – Уровень галектин-3 в сыворотке крови. С. 161
24. Рисунок 3.20 – Прогрессирование ФП у больных после медикаментозной и электрической кардиоверсии. С. 166
25. Рисунок 3.21 – Длительность артериальной гипертензии у больных с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий. С. 169
26. Рисунок 3.22 – Общий холестерин у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 173
27. Рисунок 3.23 – Уровень липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 174
28. Рисунок 3.24 – Уровень калия в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 175

29. Рисунок 3.25 – Уровень матриксной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 177
30. Рисунок 3.26 – Уровень интерлейкина-6 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 178
31. Рисунок 3.27 – Уровень натрийуретического в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 179
32. Рисунок 3.28 – Уровень галектин-3 в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 180
33. Рисунок 3.29 – Уровень скорости клубочковой фильтрации в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 181
34. Рисунок 3.30 – Уровень систолического артериального давления в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 182
35. Рисунок 3.31 – Диастолическая дисфункция левого желудочка (Е/А) у больных гипертонической болезнью и коморбидными заболеваниями с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 183

36. Рисунок 3.32 – Сравнительная оценка развития госпитализации. С. 187
37. Таблица 2.1 – Схема расположения образцов, бланка и стандартов на планшете при оценке уровня галектин-3. С. 73
38. Таблица 2.2 – Диагностические критерии СД и других видов гипергликемии. С. 77
39. Таблица 2.3 – Нормальные значения биохимических показателей. С. 78
40. Таблица 2.4 – Статистический дизайн исследования. С. 85
41. Таблица 2.5 – Статистические обозначения. С. 89
42. Таблица 3.1 – Клиническая характеристика больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями. С. 92
43. Таблица 3.2 – Распределение в зависимости от формы фибрилляции предсердий в различных клинических группах. . С. 95
44. Таблица 3.3 – Биохимические показатели в сыворотке крови различных клинических групп. С. 97
45. Таблица 3.4 – Оценка функционального класса ХСН в клинических группах. С. 98
46. Таблица 3.5 – Частота восстановления синусового ритма на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий. С. 100
47. Таблица 3.6 – Динамика течения хронической сердечной недостаточности на протяжении года наблюдения. С. 105
48. Таблица 3.7 – Биохимические показатели больных фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с различной экстракардиальной патологией. С. 109

49. Таблица 3.8 – Гемодинамические и морфофункциональные показатели больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с различной экстракардиальной патологией. С. 111
50. Таблица 3.9 – Характеристика показателей диастолической функции во всех клинических группах. С. 113
51. Таблица 3.10 – Маркеры воспаления в различных клинических группах. С. 116
52. Таблица 3.11 – Значение ММП-9 в различных клинических группах. С. 118
53. Таблица 3.12 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK в группе пациентов без разделения по полу, и отдельно у мужчин и женщин. С. 122
54. Таблица 3.13 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний. С. 123
55. Таблица 3.14 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с наличием, либо отсутствием рецидива фибрилляции предсердий. С. 125
56. Таблица 3.15 – Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний у пациентов с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий. С. 126
57. Таблица 3.16 – Частота генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием или отсутствием госпитализации в течение года. С. 127
58. Таблица 3.17 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK. С. 128

59. Таблица 3.18 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK. С. 130
60. Таблица 3.19 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 в группе пациентов без разделения по полу, отдельно у мужчин и женщин. С. 132
61. Таблица 3.20 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний. С. 132
62. Таблица 3.21 – Частота генотипов полиморфизма rs2200733 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием, либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий. . . . С. 134
63. Таблица 3.22 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs2200733. С. 135
64. Таблица 3.23 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группе пациентов без разделения по полу, отдельно у мужчин и женщин. С. 137
65. Таблица 3.24 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний. . . . С. 137
66. Таблица 3.25 – Частота генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 в группах пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием, либо отсутствием прогрессирования ФП. С. 139
67. Таблица 3.26 – Частота генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6 у пациентов с наличием или отсутствием кардиоэмболии. С. 140
68. Таблица 3.27 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6. С. 140

69. Таблица 3.28 – Средние показатели у пациентов носителей разных генотипов полиморфизма rs1800795 гена IL-6. С. 141
70. Таблица 3.29 – Прогрессирование хронической сердечной недостаточности. С. 148
71. Таблица 3.30 – Тест Мариски – Грина. С. 149
72. Таблица 3.31 – Приверженность к лечению в различных клинических группах. С. 150
73. Таблица 3.32 – Приверженности к лечению в зависимости от длительности гипертонической болезни и формы фибрилляции предсердий. С. 151
74. Таблица 3.33 – Приверженность к лечению в зависимости от используемой медикаментозной терапии. С. 154
75. Таблица 3.34 – Клинико-демографическая характеристика больных по приверженности к терапии. С. 157
76. Таблица 3.35 – Модели логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий. С. 163
77. Таблица 3.36 – Расчет и сравнение бинарных показателей между группами с различными видами ЭИТ или МТ. С. 165
78. Таблица 3.37 – Расчет и сравнение статистических показателей между группами больных гипертонической болезнью с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 171
79. Таблица 3.38 – Генетические детерминанты в сравнительной оценке у больных гипертонической болезнью с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 185
80. Таблица 3.39 – Развитие осложнений у больных гипертонической болезнью с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий. С. 186
81. Таблица 3.40 – Коэффициент корреляции Пирсона. С. 189

82. Таблица 3.41 – Оптимальная модель логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий (156 случаев, n = 308) С. 191
83. Таблица 3.42 – Модели логистической регрессии для оценки предикторов ХСН. С. 193
84. Таблица 3.43 – Модели логистической регрессии кардиоэмболии. С. 195

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Клинические исследования, программы, регистры. Сообщества и организации

Клинические исследования, программы, регистры

AFFIRM – (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) Исследование контроля ритма при фибрилляции предсердий AFNET – (German Competence NETwork on Atrial Fibrillation) Регистр ведения фибрилляции предсердий в Германии

APACHE–AF – (Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation associated intracerebral Haemorrhage in patients with Atrial Fibrillation) Исследование со сравнением Апиксабана и других антитромбоцитарных препаратов или отсутствия антитромботической терапии после внутримозгового кровоизлияния, связанного с применением антикоагулянтов, у пациентов с фибрилляцией предсердий

ARISTOTLE – (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) Исследование применения Апиксабана с целью уменьшения риска инсульта и других тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий

ARTESiA – (Apixaban for the Reduction of Thrombo–Embolism in Patients With Device–Detected Sub–Clinical Atrial Fibrillation) Исследование применения Апиксабана с целью снижения тромбоэмболических осложнений у пациентов с обнаруженной устройством субклинической фибрилляцией предсердий

ATRIA – (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial Fibrillation) Исследование антикоагулянтной терапии с учетом факторов риска при фибрилляции предсердий

BAFTA – (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study) Бирмингемское исследование по лечению фибрилляции предсердий у пожилых

пациентов CABANA – (Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial) Сравнительное исследование эффективности катетерной аблации и антиаритмической лекарственной терапии при фибрилляции предсердий

Сообщества и организации

HFA – (Heart Failure Association) Ассоциация сердечной недостаточности
 EACPR – (European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation) Европейская ассоциация по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации
 EACTS – (European Association for Cardio–Thoracic Surgery) Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов

EHRA – (European Heart Rhythm Association) Европейская ассоциация ритма сердца

EACVI – (European Association of Cardiovascular Imaging) Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации

ESO – (European Stroke Organisation) Европейская организация по изучению инсульта

ESC/EOK – Европейское общество кардиологов

КПР – Комитет по подготовке практических рекомендаций

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Анкета для оценки социальных аспектов низкой приверженности

(заполняет пациент)

8. Оцените ваше семейное положение
9. Укажите ваше образование
10. Употребляете алкогольные напитки? Как часто?
11. Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача?
12. Лечение для Вас дорогостоящее?
13. Существует сложность режима лечения? Какая?
14. Что явилось причиной отмены лекарств самостоятельно?
 - хорошее самочувствие
 - назначение к применению лекарств, наносящих вред организму
 - боязнь появления побочных эффектов, описанных в инструкции
 - фактическое появление побочных эффектов
 - стоимость лекарственных препаратов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Анкета для оценки клинико-демографической характеристики приверженности
(заполняет исследователь)

1. Возраст
2. Пол м/ж
3. Наличие семьи
4. Высшее образование
5. Уровень доходов
6. Мотивация
7. Доверие доктору

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Программа для расчета прогрессирования фибрилляции предсердий
и развития осложнений (скриншот)

Пациент Эхо КГ Биохимические показатели Гемодинамические показатели Коморбидные заболевания Прогноз

Фамилия Имя Отчество Возраст

Пациент Эхо КГ Биохимические показатели Гемодинамические показатели Коморбидные заболевания Прогноз

Пациент Эхо КГ Биохимические показатели Гемодинамические показатели Коморбидные заболевания Прогноз

Общий холестерин ЛПВП Глюкоза Галлектин

Пациент Эхо КГ Биохимические показатели Гемодинамические показатели Коморбидные заболевания Прогноз

САД ХСН ФК

152 0 1 2 3 4

Файл Главная Помощь О приложении

Пациент Эхо КГ Биохимические показатели Гемодинамические показатели Коморбидные заболевания Прогноз

☐ ХОБЛ ☐ Гипотиреоз ☐ Тиреотоксикоз ☒ Сахарный диабет ☐ Абдоминальное ожирение

	ФП	Повторная госпитализация	Кардиоэмболия	ХСН
ЗИТ	37.6 %	38.1 %	22.9 %	< 1 %
Без ЗИТ	63.4 %	94.6 %	4.2 %	96.5 %

Сбросить данные

чтобы добавить заметки

Заметки Примечания