

На правах рукописи

Хидирова Людмила Даудовна

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

14.01.05 – кардиология

Автореферат на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Гринштейн Юрий Исаевич

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования)

доктор медицинских наук

Туров Алексей Николаевич

(Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, профессор кафедры внутренних болезней, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук

Лифшиц Галина Израилевна

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией персонализированной медицины Центра новых медицинских технологий, г. Новосибирск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/466>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Фибрилляция предсердий отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом [Шляхто Е. В., 2017; Castella M et al., 2018]. В последние годы распространенность ФП неуклонно увеличивается, при этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [Драпкина О., 2015; Туров А. Н., 2016; Hendriks J. et al., 2016].

Несмотря на то, что фибрилляция предсердий встречается у пожилых лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертонией молодого и среднего возраста, не страдающих ишемической болезнью сердца [Бойцов С. А., 2017; Hindricks G. et al., 2017].

Фибрилляция предсердий, как причина серьезных сердечно-сосудистых осложнений, требует глубокого понимания патогенетических аспектов и всестороннего изучения проблемы с учетом сопутствующей коморбидной патологии для выявления предикторов развития и прогрессирования [Чазова И. Е., Гринштейн Ю. И., 2017; Diener H. et al., 2018].

Наследственные факторы в развитии фибрилляции предсердий и гипертонической болезни могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа [Лифшиц Г. И., 2017; Lip G., 2018].

Степень разработанности темы диссертации. Значительный вклад в изучение проблемы развития фибрилляции предсердий и оценки развития сердечно-сосудистого риска внесли Е. В. Шляхто, И. Е. Чазова, С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Ж. Д. Кабалава, А. Ш. Ревитшвили, С. П. Голицын, Е. И. Баранова, Д. А. Яхонтов, А. Г. Обрезан, В. А. Сулимов, Д. А. Напалков, Л. Б. Лазебник, Г. И. Лифшиц, С. А. Зенин, А. Н. Туров, Р. Е. Баталов, Р. 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.

Существуют исследования, посвященные изучению молекулярно-генетических механизмов развития фибрилляции предсердий [Parvez B., 2013; Darbar D., Lyamina N. P., 2015; Ellis K. L., Ritchie M. D., Olson T. M., 2016; Michels V. V., Ballem J. D., 2017; Feinberg W. M., Blackshear J. L., Laupacis A., 2018 и др.].

Большое внимание уделяется активности нейрогуморальных систем, в частности 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 на фоне повышения активности РААС [Кобалава Ж. Д., 2017; Lip G. Y., 2017; Nieuwlaar R., Pisters R., Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C., 2018 и др.].

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 IL6 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. Впервые 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.

Впервые выявлена активность неспецифических маркеров ремоделирования – матриксной металлопротеиназы-9, галектина-3 и показана их 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 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 месяцев) 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, тиреотоксикоз и абдоминальное ожирение). Данные позволяют оценить прогнозирование неблагоприятных исходов фибрилляции предсердий в зависимости от вида кардиоверсии и в перспективе определить дополнительные критерии оценки

эффективности патогенетической терапии, а также разработать схемы прецизионного 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 при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом, тиреотоксикозом и абдоминальным ожирением.

Были обнаружены полиморфизм rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25, 174G/C (rs1800795) гена IL-6 и определены ассоциации с рядом показателей, имеющих прогностическую роль в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом, хроническим обструктивным заболеванием легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением.

Определена прогностическая роль маркеров фиброза и ремоделирования ММП-9 и галектина А-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 к назначенной терапии обусловлена полипрагмазией, опасениями или фактическим появлением побочных эффектов, что должно учитываться в повседневной практике.

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

Внедрение результатов исследования. Практические рекомендации и выводы, сформулированные в диссертации, 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 от длительности гипертонического анамнеза ($r = -0,332$, $p = 0,044$) и выражающееся трансформацией в постоянную форму в течение года, значимо чаще выявляется у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом ($p = 0,041$) и 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. Статистическую значимость диссертационного исследования подтверждают объем обследованных, доказательная мощность, нижняя граница которой была равной 80 %, широкий спектр проведенных клинических, инструментальных, лабораторных 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 4-й Международной научно-практической конференции «Международные тренды в науке и медицине» (Варшава, 2018), на 37-й Международной научной конференции «Актуальные научные исследования в современном мире» (Переяслав-Хмельницкий, Украина, 2018), на Международной научной конференции «Научные исследования стран ШОС: синергия и интеграция» (Пекин, 2019), на 6-м Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2018), на 7-м Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 2019), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2018), на 14-м Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений» (Москва, 2018), на первой Всероссийской конференции «Кардиоэндокринология-2019» (Москва, 2019), на первой Всероссийской конференции «Кардиопульмонология» (Москва, 2019), на 6-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии» (Самара, 2017), на первой научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов (Омск, 2019), на региональной конференции «Спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2017), на 5-м Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2016), на областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2016), на областной конференции «Мультидисциплинарные аспекты сердечной недостаточности», на научно-

практической конференции «Современные подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2017), на 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 д-ра мед. наук С. А. Зенина и канд. мед. наук О. Ю. Шулятьевой. Статистическая обработка полученных результатов выполнена совместно со старшим научным сотрудником Института вычислительной математики и математической геофизики СО РАН канд. физ.-мат. наук В. Л. Лукиновым. 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 «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Генетическое исследование выполнялось в Федеральном исследовательском центре института цитологии и генетики СО РАН под руководством заведующего лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, д-ра мед. наук, проф. Максимова В. Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с учетом требований биомедицинской этики, на включение больных в исследование получено добровольное информированное согласие. Протокол одобрен комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 109 от 20.09.2017).

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

Критерии включения: подписание пациентами информированного согласия на участие в исследовании; возраст 45–60 лет; гипертоническая болезнь III стадии (2013, 2018); фибрилляция предсердий (2012, 2017); одно из следующих заболеваний: сахарный диабет 2-го типа в стадии медикаментозной компенсации, субклинический гипотиреоз, тиреотоксикоз 1-й, 2-й степени, хроническая обструктивная болезнь легких I–II стадии, абдоминальное ожирение 1-й, 2-й степени.

Критерии исключения: клапанная фибрилляция предсердий; ишемическая болезнь сердца; симптоматическая артериальная гипертензия; ХБП выше 3-й стадии; ХОБЛ выше II стадии; СДЛА > 35 мм рт. ст; 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 стандартной дозы (дринков) в неделю у мужчин и более 14 стандартных доз (дринков) – у женщин.

I этап – ретроспективный анализ 338 историй болезни (архивный материал 2015–2016 гг.) больных, госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер» (ОРХИА ГБУЗ НСО НОККД) для изучения ФП при ГБ в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями. Больные распределены на 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).

II этап – проспективное когортное исследование 308 больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, находившихся на лечении в ОРХИА ГБУЗ НСО НОККД с распределением на 6 аналогичных клинических групп: 1 – 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).

III этап – проспективное когортное парное сравнительное исследование 238 больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, кардиологического отделения ГБУЗ НСО НОККД с распределением их на 6 аналогичных 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 / ДТЗ (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 1. При расчете объема выборки использовалась номограмма Альтмана, при стандартизованной разнице 0,5 и мощности 80 % объема выборки, что является сбалансированным сочетанием.

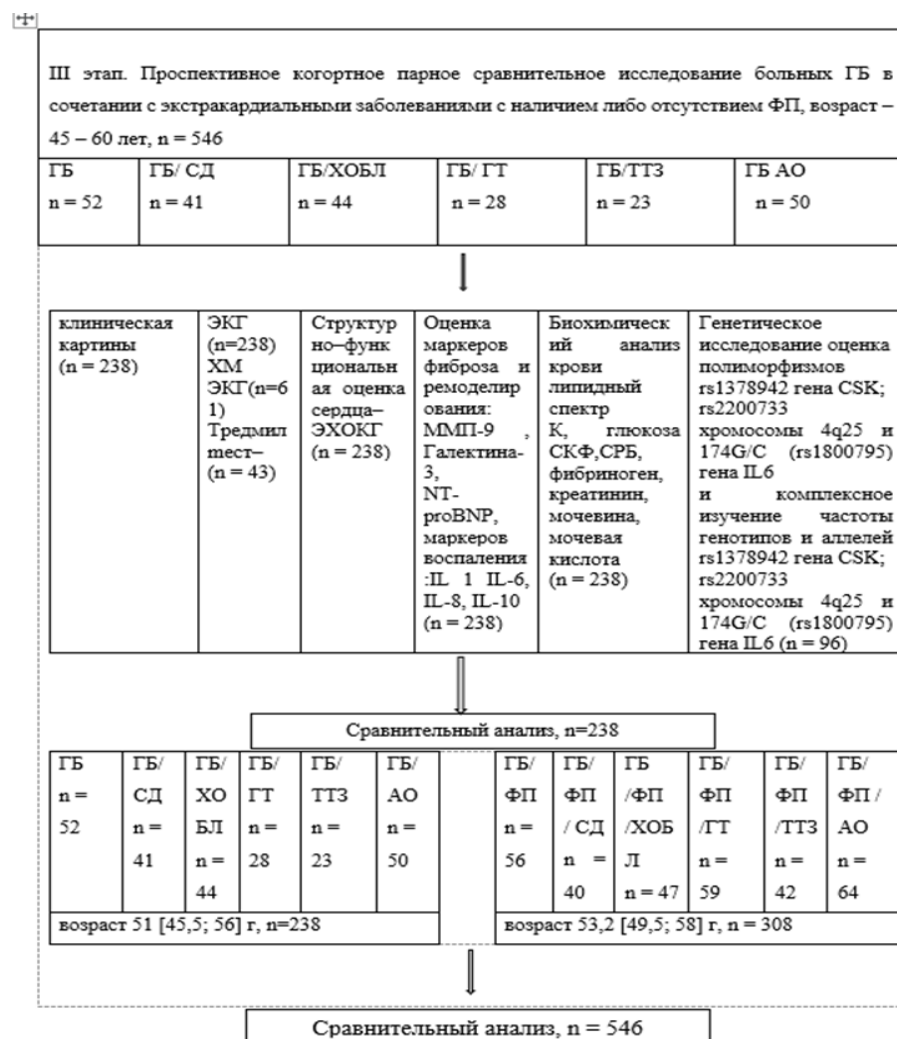
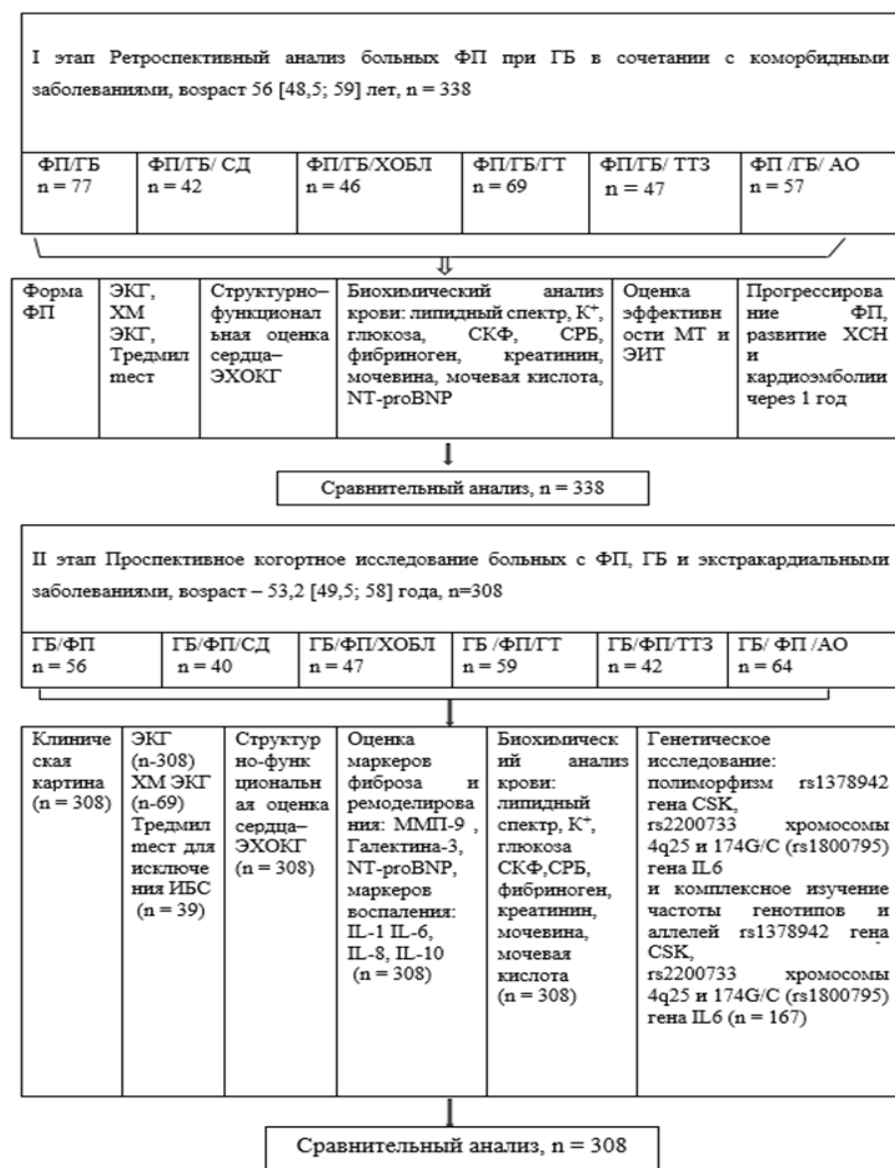


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 (индекс висцерального ожирения): мужчины: $\text{ИВО (VAI)} = (\text{ОТ} / 39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$; женщины: $\text{ИВО (VAI)} = (\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$. $\text{VAI} = 1$ для здоровых пациентов с нормальным ИМТ, распределением жировой массы, уровнями ЛПВП и ТГ. Повозрастные показатели ИВО, при превышении которых сердечно-сосудистый риск резко возрастает: 45–60 лет – 1,92.

Инструментальные методы: электрокардиограмма (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО-КГ «Acuson Aspen» (США), суточное мониторирование ЭКГ (холтеровская система «SCHILLER Medilog»), нагрузочная проба (тредмил-тест «SCHILLER»).

Лабораторные методы: клинический анализ крови, ММП-9, галектин-3, натрийуретический пептид, мочева кислота, глюкоза венозной крови, липидограмма, СРБ, интерлейкины, фибриноген, мочевины, креатинин, СКФ, калий.

Исследование концентрации галектина-3 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов Human Galectin-3 Platinum ELISA (Австрия); ММП-9 – тест-системой Human MMP-9 (total) Immunoassay (США); N-терминального фрагмента proBNP – набором реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест»; интерлейкины – методом ИФА «Вектор Бест».

Выделение ДНК и тестирование полиморфизмов генов выполнялось с помощью полимеразно-цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (Сибэнзим, Россия). Проводилось изучение полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25 и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

Приверженность к терапии оценивалась с помощью специализированного опросника Мориски-Грина.

Статистический анализ. Выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Эмпирические распределения данных: согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро – Уилка, Андерсона – Дарлинга, Крамера – фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро – Франция. Дескриптивные

характеристики: 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. Статистическая проверка равенства числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах – по непарному U-критерий Манна – Уитни, расчет сдвига распределений с построением 95 % доверительного интервала для смещения. Множественное сравнение групп: критерий Краскелла – Уоллиса. Попарное сравнение всех исследуемых групп с контрольной: схема Даннета. Попарное сравнение всех групп со всеми: схема Тьюки, устранение эффекта множественных попарных сравнений – поправка Бенжамини – Хохберга. Сравнение бинарных и категориальных показателей – точный двусторонний критерий Фишера. Выявление значимых предикторов осложнений: многофакторная логистическая регрессия, методы прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$. Нижняя граница доказательной мощности – 80 %.

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 расчёты 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/>).

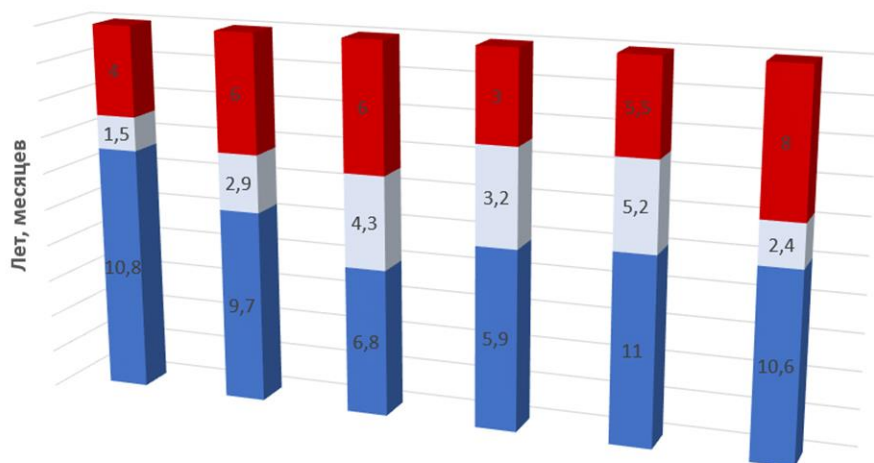
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика показателей гемодинамики и морфофункциональных данных у больных фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (I этап. Ретроспективный анализ). Проведен анализ 338 историй болезни больных

ФП на фоне гипертонической болезни и экстракардиальных коморбидных заболеваний. Средний возраст представленной когорты не различался по группам и составил 56 (48,5; 59,0) года. Пациенты с ГТ характеризовались наиболее молодым возрастом 50 (49,5; 58,0) лет; большим процентом женщин (54,2 %). В группе с ТТЗ также имело место преобладание женщин (60,9 %). Остальные группы по возрасту и полу больных были сопоставимы. Длительность артериальной гипертензии составила от 5 до 13 лет. Длительность ФП – 1,5 до 5 лет (рисунок 2).

Для оценки прогрессирования ФП больные находились под контролем на протяжении года. Критериями прогрессирования ФП служили учащение пароксизмов ФП более 20 % в течение года, трансформация пароксизмальной формы ФП в хроническую форму. Было выявлено, что прогрессирование ФП во всех клинических группах с экстракардиальными заболеваниями, а трансформация в хроническую форму ФП установлена в группах с СД – через 4,0 месяца (3,0; 6,0) ($p = 0,041$), с АО – через 5,5 месяца (3,0–7,0), статистически значимо по отношению к группе сравнения – 8,0 месяцев (6,0; 9,0) ($p = 0,004$) (рисунок 2).

Больные ТТЗ имели четкую причинно-следственную связь с развитием и прогрессированием ФП в отличие от больных всех остальных групп, однако ТТЗ развивался на фоне более 5-летней длительности ГБ, что позволило исключить симптоматический характер АГ. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у них отмечена через 3,0 месяца (2,5; 9,0) ($p < 0,001$), что статистически значимо по отношению к группе сравнения. При оценке морфофункциональных показателей миокарда было выявлено значимое повышение ИММЛЖ у мужчин в группах больных с СД – 143 (106,5; 151,0) г/м², ГТ – 139,5 (108,7; 147,0) 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. А при оценке ИММЛЖ женщин обнаружено его повышение во всех клинических группах (80 г/м²–148 г/м²), но без значимых различий с больными без сопутствующих заболеваний.



	СД	ХОБЛ	ГТ	ТТЗ	АО	гр сравнения
■ Прогрессирование ФП	4	6	6	3	5,5	8
■ Длительность ФП	1,5	2,9	4,3	3,2	5,2	2,4
■ Длительность АГ	10,8	9,7	6,8	5,9	11	10,6

Р – достоверность различий по отношению к группе сравнения

Рисунок 2 – Прогрессирование фибрилляции предсердий в течение года

У больных ФП в сочетании с ГБ и сопутствующими ХОБЛ, СД, ГТ и АО отмечалось значимое увеличение отношения максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения. Так, у больных с ХОБЛ – средний показатель «отношение макс. скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А)» составил 0,8 (0,4; 0,9) ($p < 0,001$), с СД – 1,8 (1,3; 2,3) ($p = 0,02$), с ГТ–1,4 (0,6; 1,7) ($p = 0,02$), с АО – 1,5 (0,1; 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 (99; 158) мс ($p < 0,05$), с СД – 112,4 (88; 146) мс, ($p < 0,05$), с ГТ – 116,1(86,0; 145,0) мс ($p < 0,05$), с АО – 124,1 (94;148) мс ($p < 0,02$) значимо ниже чем у больных без сопутствующих заболеваний 168,2 (112,0; 179,0) мс (таблица 1).

Таблица 1 – Гемодинамические и морфофункциональные показатели больных фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальной патологией и характеристика показателей диастолической функции во всех клинических группах

Переменные	Группа сравнения n = 56 мед [ики]	ФП/ ГБ/ХОБЛ n = 47 мед [ики]	ФП/ ГБ/СД n = 40 мед [ики]	ФП/ ГБ/ГТ n = 59 мед [ики]	ФП/ ГБ/ТТЗ n = 42 мед [ики]	ФП/ ГБ/АО n = 64 мед [ики]
САД мм рт. ст	154 [145; 165]	154 [144; 165]	146 [139; 163]	124 [102; 155] *	165 [144; 168]	146 [140; 164]
ДАД мм рт. ст.	83 [78; 88]	80 [74; 81]	80 [70; 86]	71 [67; 82] *	82 [79; 87]	82 [78; 88]
ЧСС уд в мин	75 [67; 78]	73 [64; 77]	73 [67; 77]	69 [64,7; 77,0]	69 [67; 77]	69 [67; 77]
ЛП см	4,6 [4,4; 5,0]	4,7 [4,6; 5,1]	4,6 [4,15; 5,2]	4,55 [4,4; 4,8]	4,6 [4,5; 5,2]	4,5 [4,3; 5,0]
КДР см	5,8 [5,3; 6,2]	5,8 [5,5; 6,3]	5,9 [5,8; 6,6]	5,8 [5,5; 6,5]	5,8 [5,4; 5,9]	5,78 [5,5; 6,4]
ФВ %	60 [55; 65]	57 [53; 62]	59 [54; 64]	59 [54; 66]	60 [56; 65]	60 [58; 65]
ИММЛЖ г/м ² (мужчины)	123 [105; 157]	100 [95,0; 108,5] *	143 [106,5; 151,0] *	139,5 [108,5; 147,0] *	113 [102; 132] *	148 [107; 152] *
ИММЛЖ г/м ² (женщины)	98 [81; 104]	100 [86; 108,5]	148 [106,5; 151,0]	115 [88,75; 122]	80 [64; 86]	102 [92; 122]
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]*

Примечания: * – 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; КДР – конечно-диастолический размер; ФВ – фракция выброса; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. Е/А – отношение макс. скоростей раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT – время замедления раннего диастолического наполнения.

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

Выявлено развитие ХСН во всех клинических группах, однако, достоверность ее прогрессирования была различной. 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 больных с ТТЗ прогрессирование стадии и ФК достоверно чаще отмечалось по сравнению с исходными данными ($p = 0,004$ и $p = 0,011$, соответственно). В группах больных ХОБЛ и СД значимо чаще встречались III и IV ФК, $p = 0,05$ и $p = 0,0042$; В группе сравнения преобладал II ФК ХСН, $p = 0,008$.

Клиническая характеристика и морфофункциональные показатели у больных фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями (II этап. Проспективное когортное исследование). По результатам первого этапа исследования обнаружено влияние сопутствующих экстракардиальных заболеваний на течение, прогрессирование ФП и развитие ХСН. В связи с этим было целесообразно изучить у этой когорты особенности прогрессирования ФП, а также развития осложнений. Во втором этапе исследования приняли участие 308 пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП при ГБ без сопутствующей патологии и в сочетании с СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО. Средний возраст в группах составил 53,2 (49,5; 58,0) 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.

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. По частоте повышения и выраженности значений про- и противовоспалительных цитокинов представленные

клинические группы показали себя неоднозначно. Так, противовоспалительный IL-1 не проявил активность и оставался в пределах референсных значений. Повышение уровня IL-6 выявлено во всех представленных клинических группах, что является подтверждением его влияния на развитие и прогрессирование ФП. Обращает на себя внимание повышение IL-8 у пациентов СД и АО ($p < 0,05$), по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний. При оценке уровня IL-10 оказалось, что его средние значения находились в референсных пределах, но выявлено его статистически значимое повышение в группах больных ХОБЛ, СД и АО при сравнении с больными без экстракардиальных заболеваний (таблица 2).

Таблица 2 – Маркеры воспаления 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]
IL-1, пг/мл	2,3 [1; 4,1]	3,1 [1; 3,72]	5,2 [3; 7,1]	1,3 [2; 4,1]	1,0 [4,2; 7,6]	1,0 [1; 1,1]
IL-6, пг/мл	7,1 [1,04;10,85]	7,2 [1,08; 10,93]	8,44 [1,48;9,35]	8,4 [0,96; 1,93]	7,5 [5,9; 10,9]	9,45 [3,1; 3,24]
IL-8, пг/мл	1,5 [1,22; 1,72]	1,5* [1,33; 1,68]	1,4 [1,3; 1,68]	1,5 [1,33; 1,72]	15,1* [7,3; 19]	8,2* [4,35; 9,3]
IL-10, пг/мл	5,1 [3,8; 7,2]	6,7* [4,1; 9,43]	6,0 [4,1; 8,43]	3,9 [4,1; 5,43]	7,0* [1,6; 9,7]	8,5* [4,6;8,7]
Примечания: * обозначены статистически значимо различающиеся показатели. IL – интерлейкин. ИКИ – ИнтерКвантильный Интервал.						

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

Определение маркеров ремоделирования проводилось с помощью оценки содержания в сыворотке крови ММП-9, его субстрата галектина-3, а также NT-proBNP. Оценка концентрации ММП-9 выявила достоверное повышение ее средних значений в группе больных с СД – 427 нг/мл (313,2; 659,3), $p = 0,03$, и АО – 711 нг/мл (412,3; 834,5), $p = 0,001$, а у больных ТТЗ – значимое понижение 172 (101,1; 307,1), $p = 0,05$ по сравнению с группой больных без экстракардиальных

заболеваний 372 (301,1; 667,5) нг/мл, $p = 0,05$. 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 (125,0–137,34 пг/мл), а в группе с АО оказался наибольший (96,0) и значимо превышал значения в группе сравнения (165,5 пг/мл); $p < 0,001$.

Концентрация галектина-3 в сыворотке крови во всех представленных клинических группах была повышена. Средние значения галектина-3 отмечены на уровне 21,96 нг/мл (7,06; 29,44) и доказано повышение этого показателя относительно группы сравнения во всех клинических группах, кроме группы больных с ТТЗ (таблица 3).

Таблица 3 – 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 [205,30; 493,10]	199, 20 [72,15; 227,50]	301,0 [200,15; 507,20]	172,0 [101,15; 307,10] *	427,0 [313,25; 659,30] *	711,0 [412,3; 834,50] *
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 [12,70; 97,73] *	19,78 [13,28; 53,01] *
NT-pro BNP пг/мл	67,9 [33,50; 115,20]	97,2 [43,55; 132,20]	97,9 [53,44; 132,20]	97,8 [65,43; 124,40]	89,0 [40,92; 137,34]	117,0 [96; 165,5]
Примечания: * различие показателей статистически значимое. ММП – матриксная металлопротеиназа. ИКИ – ИнтерКвантильный Интервал.						

При генетическом исследовании 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 %; $p < 0,001$). 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 других исследователей (Xi B., Shen Y., Reilly K.H., Wang X., Mi J., 2013), у лиц с ожирением rs1378942 ассоциирован с больными без сопутствующих заболеваний, тогда как в группе без ожирения такой ассоциации нет. В нашем исследовании 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 однонуклеотидный полиморфизм 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 12 месяцев 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 ($p = 0,023$ и $p = 0,006$ соответственно). 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 AA является условно протективным фактором в отношении развития прогрессирования ФП (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,21–0,80; $p = 0,010$) (рисунок 3).

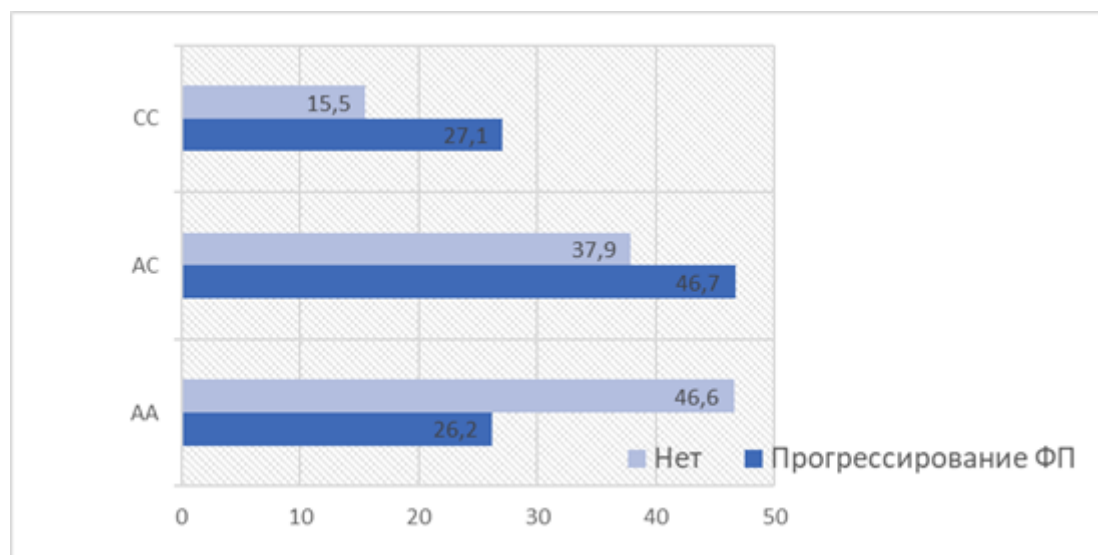


Рисунок 3 – Частоты генотипов полиморфизма rs1378942 гена CSK у пациентов с наличием либо отсутствием прогрессирования фибрилляции предсердий

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 %; 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 обнаружили 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.

Получены значимые различия частот генотипов rs1800795 гена IL6 между группами с СД и с группой сравнения ($p = 0,047$). Отношение шансов обнаружить носителя генотипа СС в группе с СД значительно меньше по отношению к группе сравнения (5,6 %; $p = 0,024$). Имеются также различия частоты генотипа СС 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.

При сравнении частот генотипов и аллелей rs1800795 гена IL6 у пациентов с прогрессированием ФП и без него достоверных различий не обнаружено. Возможно, это связано с относительно небольшим размером исследуемой группы. 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 обнаружили 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 СС, $p = 0,030$.

Частота и характер осложнений на фоне медикаментозной и электрической кардиоверсии у больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией. Для оценки эффективности проводимой терапии изучались частота развития рецидивов ФП, прогрессирование ХСН, частота эпизодов кардиоэмболии и частота повторных госпитализаций при различных видах терапии (медикаментозная и электрическая кардиоверсия). Установлено, что при использовании разных форм терапии в когорте больных ФП при ГБ в сочетании экстракардиальными заболеваниями отсутствие достоверных различий эффективности медикаментозной и электрической кардиоверсии было свойственно всем клиническим группам пациентов, независимо от характера коморбидной патологии, кроме группы больных СД, у которых на фоне электрической кардиоверсии значимо чаще развивалась ХСН ($p = 0,003$), кардиоэмболии ($p < 0,001$), была большая частота экстренной госпитализации ($p = 0,04$) и прогрессирования ФП ($p < 0,05$) по отношению к группе сравнения (рисунок 4).

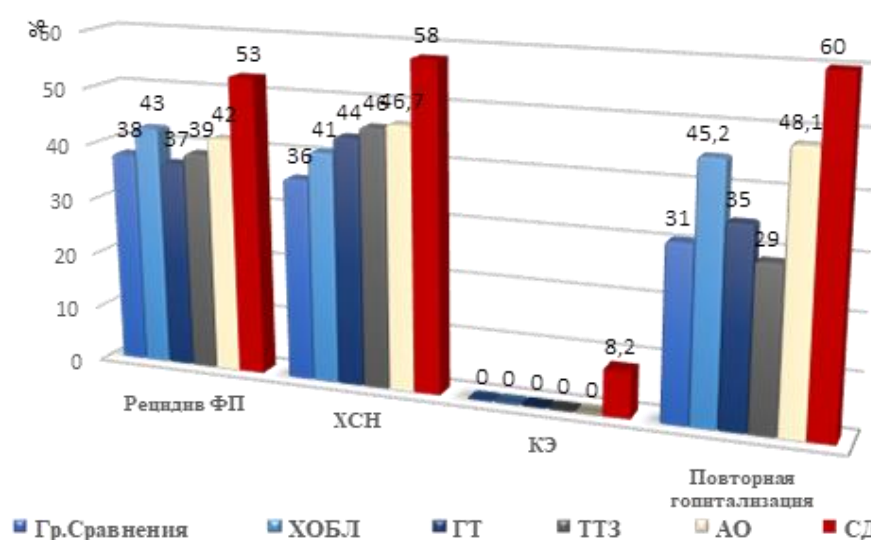


Рисунок 4 – Прогрессирование и частота осложнений ФП в течение года в различных клинических группах

Был проведен анализ приверженности к антиаритмической терапии по специализированному опроснику Мориски-Грина.

Согласно результатам валидизированного теста приверженными лечению были только 37,2 %, недостаточно приверженными – 15,2 % больных, не привержены лечению – 47, 6 % из 308 опрошенных пациентов (таблица 5).

Таблица 5 – Приверженность к лечению в различных клинических группах

Группы	Приверженные к терапии	Неприверженные 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. * – обозначены статистически значимо различающиеся показатели.		

Для оценки социальных аспектов низкой приверженности было проведено анкетирование с использованием специально разработанной анкеты, при анализе которого оказалось, что основными причинами низкой приверженности явились сложность режима лечения (большое количество принимаемых лекарств) – 54 %; опасение появления побочных эффектов – 22 % и фактическое появление – 13 % пациентов.

Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Оценка прогрессирования ФП проводилась посредством анализа частоты приступов фибрилляции предсердий в течение 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 %). При сравнительном анализе было обнаружено, что трансформация пароксизмальной формы ФП в хроническую, являющаяся показателем прогрессирования, у больных АО произошла в среднем через 5.5 (3; 7) месяцев ($p = 0.004$). У больных СД – через 4 (3; 7) месяца также значимо быстрее, чем в

группе сравнения ($p = 0.041$), а в группе больных ХОБЛ значимо чаще ($p = 0.001$) – отмечена трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у больных ТТЗ отмечена через 5,8 месяцев (4,5; 11) ($p < 0.001$), что также статистически значимо по отношению к группе сравнения.

Для установления факторов, влияющих на развитие прогрессирования ФП, проводился регрессионный анализ. Путем построения моделей однофакторной и многофакторной регрессии были установлены предикторы прогрессирования ФП. Оценивались стадия ХСН и ФК по NYHA, данные ЭХОКГ, биохимические маркеры ремоделирования: галектин-3 и NT-proBNP, биохимические показатели: СРБ, цитокины, ММП-9, мочевая 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, по модулю большие числа 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 статистически значимые предикторы прогрессирования ФП: ХСН ФК ($p = 0,035$), с увеличением ХСН ФК на 1 ФК риск прогрессирования ФП повышается в 1,36 (91,03; 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 (91,0006; 1,005) раз ($p = 0,016$) и ММП-9 – увеличение на 1 н/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раз; ЛП ($p < 0,001$) с увеличением 1 см риск увеличивается в 2,67 (91,58; 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.

При оценке частоты экстренной госпитализации получены значимые данные. Так, 51 % (44 %; 58 %) пациентов экстренно госпитализировались после проведения электрической кардиоверсии и 26 (916 %; 37 %) – после проведения медикаментозной кардиоверсии, $p < 0,001$. Относительный риск составил 0,651 (90,54; 0,79) (таблица. 6).

Таблица 6 – 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
Прогрессирование ФП (есть/нет)	64 % [58 %; 71 %]	61 % [48 %; 72 %]	1,061 [0,85; 1,33]	0,65
Госпитализация в течение года	51 % [44 %; 58 %]	28 % [16 %; 37 %]	0,651 [0,54; 0,79]	< 0,001*
Примечание. * – обозначены статистически значимо различающиеся показатели.				

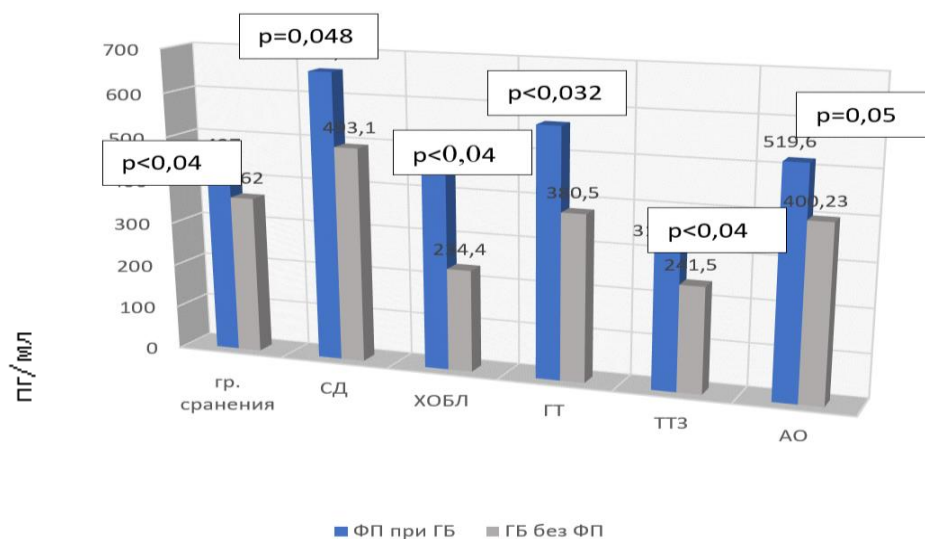
Сравнительная оценка показателей гемодинамики и морфофункциональных показателей у больных гипертонической болезнью с экстракардиальными коморбидными заболеваниями с наличием, либо отсутствием фибрилляции предсердий (III этап. Проспективное сравнительное когортное исследование). На третьем этапе проводилось когортное сравнительное, парное исследование, в котором анализировались данные 546 пациентов. Он состоял из 2 подэтапов. В первом подэтапе приняли участие 308 больных ГБ без наличия ФП с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями (СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО), средний возраст которых составил 52 (46,5; 57) года. Во втором подэтапе проводился сравнительный анализ данных 238 пациентов второго этапа (больные ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями) с данными 308 пациентов третьего этапа (больные ГБ без ФП в сочетании с экстракардиальными заболеваниями).

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 ($r = -0,332$, $p = 0,044$) (таблица 7).

Таблица 7 – Клинические показатели у больных сравниваемых групп с наличием либо отсутствием фибрилляции предсердий

Переменные	Группа ФП при ГБ n = 308 МЕД [ИКИ]	Группа ГБ без ФП n = 238 МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна – Уитни
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*
Калий, ммоль/л	4,0 [3,8; 4,2]	4,4 [4,23; 4,47]	0,3 [0,15; 0,5]	< 0,001*
СКФ, мл/мин	57,9 [50,32; 70,7]	78,0 [64; 90]	9 [3; 25,99]	0,014*
IL-6, пг/мл	8,4[1,48;9,35]	4,3 [0,96; 10,93]	0,3 [0,33; 1,67]	0,004*
ММР-9, н/мл	437,0[313,25; 659,3]	362,0 [205,3; 493,1]	73 [0,33; 1,49]	0,005*
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	52,80 [13,99; 100,33]	14,05 [7,06; 14,76]	38,04 [5,77; 57,24]	< 0,001*
САД, мм.рт.ст	154 [145; 165]	168 [158,25; 178,25]	13 [4; 22]	< 0,001*
КДР, см	5,8 [5,3; 6,2]	5,6 [5,27; 5,73]	0,3 [0,1; 0,5]	0,062*
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. * обозначены статистически значимо различающиеся показатели.				

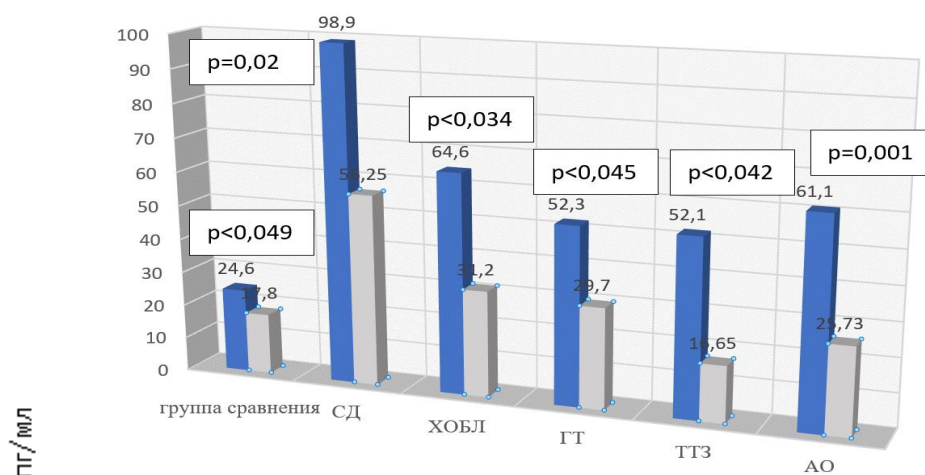
Выявлено повышение уровня ММП-9 во всех клинических группах больных ФП по отношению к группам больных без наличия ФП, а также установлена связь ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП (рисунок 5).



P – достоверность различий по отношению к группе сравнения

Рисунок 5 – Уровень матричной металлопротеиназы-9

Сравнительная оценка уровня галектин-3 в сыворотке крови у 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 6).



P – достоверность различий по отношению к группе сравнения

Рисунок 6 – Уровень галектина-3 в сыворотке крови

При сравнительном анализе 174G/C (rs1800795) гена IL-6 в группах пациентов с ГБ на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием и отсутствием ФП установлено повышение генотипа CC у больных с ФП (таблица 8).

Таблица 8 – 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
rs2200733 хромосомы 4q25			
CT			
CC	46 % [18 %; 67 %] 54 % [38 %; 87 %]	51 % [28 %; 71 %] 49 % [29 %; 60 %]	0,883
rs1378942 гена CSK			
AA	51 [35 %; 62 %]	38 % [22 %; 47 %]	0,424
AC	45 % [18 %; 47 %]	50 % [23 %; 71 %]	
CC	4 % [18 %; 47 %]	12 % [7 %; 26 %]	
174G/C (rs1800795) гена IL-6			
CG	79 % [38 %; 97 %]	30 % [18 %; 57 %]	< 0,003*
CC	21 % [18 %; 35 %]	46 % [21 %; 62 %]	
GG	14 % [18 %; 47 %]	4 % [1 %; 7 %]	
Примечание. * обозначены статистически значимо различающиеся показатели.			

Проводилась сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии и прогрессирования ХСН и развития экстренной госпитализации по поводу всех причин в течение года в зависимости от наличия ФП. Выявлено значимое различие только в отношении экстренной госпитализации, а частота развития кардиоэмболии имела тенденцию к увеличению у больных ФП – 11,2 % против 1,6 % больных без наличия ФП (таблица 9).

Таблица 9 – 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
Госпитализация в течение 1 года	25, 47 % [34 %; 60 %]	17, 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. * обозначены статистически значимо различающиеся показатели.				

При сравнительной оценке развития госпитализации от всех причин у больных ГБ с экстракардиальной патологией в зависимости от наличия ФП в течение года оказалось, что чаще других госпитализируются больные ФП в сочетании с ТТЗ, АО и СД в сравнении с больными без ФП.

Персонифицированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Разработка персонифицированного алгоритма формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями совершена с использованием множества статистических методик, в которых решающее значение заняла модель логистической регрессии. Установлено, что группы больных ГТ, СД и АО имеют корреляционную связь с прогрессированием ФП. По данным коэффициента корреляции Пирсона, ФК ХСН является одним из главных предикторов прогрессирования ФП, который связан с ОХС, ЛПНП и полиморфизмом rs1378942 гена CSK.

В полной многофакторной модели логистической регрессии выявлены следующие статистически значимые предикторы прогрессирования ФП (соответствует 1 единице (Ед) измерения показателя): увеличение на 1 Ед ФК (NYHA) ХСН повышает риск прогрессирования ФП в 25,49 (5,05; 377,32) раз

($p = 0,002$), КДР – в 0,13 (0,02; 0,65) раз ($p = 0,025$), ФВ – в 0,87 (0,76; 0,97) раз ($p = 0,027$), глюкозы – в 0,29 (0,09; 0,71) раз ($p = 0,017$), СРБ – в 0,41 (0,19; 0,74) раз ($p = 0,009$). К предикторам кардиоэмболии отнесены 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 предикторов прогрессирования ХСН не выявлено, хотя в однофакторной модели установлены отдельные статистически значимые показатели: с увеличением размера ЛП на 1 см повышается риск прогрессирования ХСН в 5,04 (1,80; 16,18) раз, а с увеличением NT-proBNP на 1 пг/л – в 1,01 (1,00; 1,02) раз.

Итоговый результат персонифицированного алгоритма формирования группы риска прогрессирования ФП подвергался сравнительному анализу и математическому расчету, для которого ключевыми показателями явились результаты оптимальной модели логистической регрессии: ФК (NYHA) ХСН, ИММЛЖ, ЛП, КДР и галектин-3 (таблица 10).

Таблица 10 – Оптимальная модель логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Оптимальная многофакторная модель		
ХСН (NYHA)	1,4 [0,93; 2,13]	0,013*
ИММЛЖ	0,99 [0,97; 1]	0,014*
Размер левого предсердия	3,07 [1,74; 5,63]	<0,001*
Конечно-диастолический размер	7,85 [2,39; 35,88]	0,002*
Галектин-3	1,002[0,76; 1,004]	0,009*
rs1378942 ген CSK	0,92 [0,79; 1,03]	0,198
Липопротеиды низкой плотности	0,85 [0,88; 1,1]	0,064
Общий холестерин	0,96[0,82;1,7]	0,069
Примечание – * обозначены статистически значимо различающиеся показатели.		

ВЫВОДЫ

1. У больных гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий прогностически наиболее неблагоприятным в отношении прогрессирования ФП является длительность артериальной гипертонии ($p = 0,001$) 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 галектина-3 и ММП-9, а также маркеров воспаления цитокина IL-6, IL-8 и IL-10 в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

4. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL6 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 IL6 с длительностью синусового ритма, дислипидемией, с уровнями диастолического артериального давления, креатинина и галектина-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 отмечалось 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 галектина-3, ММП-9, про- и противовоспалительных цитокинов, показателя Е/А, ИММЛЖ, размера левого предсердия с учётом генотипов полиморфизмов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется оценка показателей ДДЛЖ, NT-proBNP, 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. Рекомендуется определять ММП-9 у больных сахарным диабетом и абдоминальным ожирением в качестве маркера ремоделирования миокарда.

3. Рекомендуется в качестве маркера воспаления определять интерлейкин-8 у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом, интерлейкин-10 – у больных абдоминальным ожирением.

4. Рекомендуется использовать разработанный персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений у больных при гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью легких, гипотиреозом и абдоминальным ожирением для определения тактики лечения и прогноза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лечение артериальной гипертензии и коморбидной патологии в реальной клинической практике // Д. А. Яхонтов [и др., в том. числе **Л. Д. Хидирова**] / **Евразийский кардиологический журнал**. – 2016. – № 3. – С. 103–104.

2. **Хидирова, Л. Д.** Коморбидная патологии некоронарогенного генеза у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий // Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 27a–27b.

3. Характер течения фибрилляции предсердий артериальной гипертонии в сочетании с некоронарогенными заболеваниями / Д. А. Яхонтов [и др., в том числе **Л. Д. Хидирова**] // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2018. – № 1. – С. 4–10.
4. **Хидирова, Л. Д.** Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Казанский медицинский журнал**. – 2018. – Том 99, № 6. – С. 894–899.
5. **Хидирова, Л. Д.** Маркеры фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких/ **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Уральский медицинский журнал**. – 2018. – № 12. – С. 165–169
6. **Хидирова, Л. Д.** Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Современные проблемы науки и образования**. – 2018. – № 6. – С. 125.
7. Современное представление о влиянии ожирения на кардиоваскулярный риск больных фибрилляцией предсердий / Д. А. Яхонтов [и др., в том числе **Л. Д. Хидирова**] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 50a–50b.
8. **Хидирова, Л. Д.** Маркеры системного воспаления и фиброза при гипертонической болезни и фибрилляции предсердий в сочетании с коморбидной экстракардиальной патологией / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Дальневосточный медицинский журнал**. – 2019. – № 2. – С. 22–28.
9. Яхонтов, Д. А. Некоторые клинко-патогенетические взаимосвязи у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и некоронарогенной патологией / Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин, **Л. Д. Хидирова** // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2019. – №2 – С. 29-37.
10. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония при патологии щитовидной железы / **Л. Хидирова** [**Л. Д. Хидирова**] // **Врач**. – 2019. – № 30 (1). – С. 67–71.
11. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией / **Л. Д. Хидирова**,

Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.** – 2019. – №3. – С. 7–11.

12. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и парадокс ожирения / **Л. Д. Хидирова** [Л. Д. Хидирова]// **Евразийский кардиологический журнал.** – 2019. – № 1 (26). – С. 4–13.

13. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия при гипотиреоидной патологии / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // **Уральский медицинский журнал.** – 2019. – № 2. – С. 9–13.

14. **Хидирова, Л. Д.** Генетические аспекты фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии в сочетании с экстракардиальными заболеваниями / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, В. Н. Максимов** // **Вестник Авиценны.** – 2019. – Т. 21 (2). – С. 238–46.

15. Патогенетические особенности развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией, сахарным диабетом и ожирением / **Л. Д. Хидирова** [Л. Д. Хидирова] // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2019. – № 1. – С. 87–91.

16. **Хидирова, Л. Д.** Особенности течения и прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией и экстракардиальной патологией / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2019. – Том 39, № 2. – С. 86–91.

17. **Хидирова, Л. Д.** Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2019. – № 8 (2). – С. 21–29.

18. Прогрессирование фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертонии и хронической обструктивной болезни легких / **Л. Д. Хидирова** [Л. Д. Хидирова] // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2019. – Т. 20, № 1. – С 193–196.

19. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии** – 2019. – Т. 15 (3). – С. 386–373.

20. Некоторые фенотипические и генетические маркёры прогрессирования фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертонии. / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин. // **Евразийский кардиологический журнал**. – 2019. – № S2. – С. 241–242.
21. Особенности течения фибрилляции предсердий у коморбидных больных в зависимости от проводимой терапии. / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Евразийский кардиологический журнал**. – 2019. – № S2. – С. 242–243.
22. Некоторые генетические маркёры фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии в сочетании экстракардиальными заболеваниями / **Л. Д. Хидирова** [и др.] // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. – 2019. – № 23 (1). – С. 83–85.
23. Ассоциация частоты генотипа и аллелей -174G/C (rs1800795) гена IL6 с клиническими данными у пациентов с фибрилляцией предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальной патологией / **Л. Д. Хидирова** [и др.] // **Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний**. – 2019. – Том 7, № 21. – С. 12–20.
24. **Хидирова Л. Д.** Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов // **Медицинский алфавит**. – 2019. – Т. 2, № 21. – С. 24–28.
25. Суммарный эффект влияния антикоагулянтов у больных фибрилляцией предсердий в сочетании хронической обструктивной болезнью легких» / Т. С. Куропий [и др., в том. числе **Л. Д. Хидирова**] // **Медицинская наука и образование Урала**. – 2019. – № 2. – С. 16–23.
26. **Хидирова, Л. Д.** Сравнительная оценка показателей гемодинамики и морфофункциональных показателей при наличии либо отсутствии фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью в сочетании с коморбидной патологией / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // **Астраханский медицинский журнал**. – 2019. – № 3. – С. 117 – 129
27. **Хидирова, Л. Д.** Полиморфизм гена rs2200733 хромосомы 4q25 у больных артериальной гипертонией и фибрилляции предсердий в сочетании с экстракардиальной коморбидной патологией / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов,

В. Н. Максимов // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2019. – № 4. – С 99–121

28. Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий / **Л. Д. Хидирова** [и др.] // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2019. – № 5. – С. 52–63.

29. **Хидирова, Л. Д.** Прогрессирование хронической сердечной недостаточности при фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией в сочетании с экстракардиальной патологией / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // **Саратовский научно-медицинский журнал.** – 2019. – № 3. – С. 84–96.

30. **Хидирова, Л. Д.** 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 / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов** // **Медицинский алфавит.** – 2019. – Т. 2, № 31 (406). – С. 34–47.

31. **Хидирова, Л. Д.** Прогрессирование фибрилляции предсердий / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // **Академический журнал Западной Сибири.** – 2018. – Том 14, № 4 (75). – С. 23–26.

32. **Хидирова, Л. Д.** Артериальная гипертензия и коморбидная патология / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, О. Ю. Шулятьева** // **Кардиология-2016 : вызовы и пути решения : сб. тез. Российского национального конгресса кардиологов.** – Екатеринбург, 2016. – С. 301.

33. **Хидирова, Л. Д.** Лечение артериальной гипертензии и коморбидной патологии в реальной клинической практике / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов** // **4-й Евразийский конгресс кардиологов : сб. тез.** – Ереван, 2016. – С. 80.

34. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия на фоне коморбидной патологии / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов** // **Российские дни сердца» ESC congress 365: сб. тез. Российского национального конгресса кардиологов.** – Санкт–Петербург, 2017. – С. 433.

35. **Хидирова Л. Д.** Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертонией. / **Хидирова Л. Д., Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // Российский национальный конгресс кардиологов 2017. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 251–252.
36. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертонией на фоне некоронарогенной патологии / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** / Спорные вопросы коррекции: сб. тез. 7-го Съезда кардиологов СФО «Будущее – за пациент ориентированной кардиологией» совместно с 7-й Всероссийской конференций «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». – Омск, 2017. – С. 91
37. **Хидирова, Л. Д.** Особенности течения фибрилляции предсердий и тяжесть связанных с ней осложнений у больных артериальной гипертонией и экстракардиальной патологией // **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** / Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – № 5-8 (37). – С. 64–68.
38. **Хидирова, Л. Д.** Экстракардиальная коморбидная патология в сочетании с фибрилляцией предсердий / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов** // Европейский конгресс по сердечной недостаточности Heart Failure 2018. – Вена, 2018. – С. 67
39. **Хидирова, Л. Д.** Современная тактика ведения больных артериальной гипертонией в процессе прогрессирования фибрилляции предсердий / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // Артериальная гипертония 2018 : 14-й Всероссийский конгресс. – Москва, 2018. – С. 232.
40. **Хидирова, Л. Д.** Маркеры фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, Т. С. Куропий** // Артериальная гипертония 2019 : 15-й Всероссийский конгресс. – Москва, 2019. – С. 117.
41. **Хидирова, Л. Д.** Клинико-биохимические параллели у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и некоронарогенной патологией. **Хидирова** / **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** // Российский национальный конгресс кардиологов : сб. тез. – Москва, 2018. – С. 163.
42. **Хидирова, Л. Д.** О неоднозначном влиянии ожирения на течение фибрилляции предсердий // **Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин** / Российский

национальный конгресс кардиологов: сб. тез. – Москва, 2018. – С. 196.

43. **Хидирова, Л. Д.** Предикторы прогрессирования ХСН при ФП и АГ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов // Сердечная недостаточность: сб. тез Национального конгресса. – Москва, 2019. – С. 20.

44. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий в сочетании с экстракардиальной патологией // **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин / Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии : сб. тез. 13-й Российской научной конференции с Международным участием. Вып № 8 – Москва, 2019. – С. 291.

45. **Хидирова, Л. Д.** Маркеры фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких // **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, Т. С Куропий // Артериальная гипертония 2019 : сб. тез. 15-го Всероссийского конгресса. Вып № 11. – Москва, 2019. – С. 117.

46. **Хидирова, Л. Д.** Современная тактика ведения больных артериальной гипертонией в процессе прогрессирования фибрилляции предсердий // **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин / Артериальная гипертония 2019 : сб. тез. 15-го Всероссийского конгресса. Вып № 8. – Москва, 2019. – С. 232.

47. **Хидирова, Л. Д.** Характер течения фибрилляции предсердий у коморбидных больных в зависимости от проводимой терапии / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : сб. тез. 10-й Международной научно-практической конференции. – Минск, 2019. – С. 72.

48. **Хидирова, Л. Д.** Прогрессирование фибрилляции предсердий при коморбидной патологии / **Л. Д. Хидирова**, Д. А. Яхонтов // Рег. науч.-практ. конф. 1-я научно-образовательная конференция кардиологов и терапевтов. – Омск, 2019. – С. 42.

49. **Хидирова, Л. Д.** Фибрилляция предсердий при артериальной гипертонии в сочетании с абдоминальным ожирением: некоторые фенотипические и генетические особенности / **Л. Д. Хидирова**, А. А. Гуражева, В. Н. Максимов // Международная конференция. – Пекин, 2019. – Т. 1 – С 104–112

50. **Хидирова, Л. Д.** Фенотипические и генетические особенности течения

фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии и абдоминального ожирения // **Л. Д. Хидирова** [и др.]. – Сибирский медицинский вестник. – 2019. – № 3. – С. 21–32.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АРНИ	антагонисты рецепторов неприлизина и ангиотензина
АО	абдоминальное ожирение
АД	артериальное давление
ГБ	гипертоническая болезнь
ГТ	гипотиреоз
ДАД	диастолическое артериальное давление
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВО (VAI)	индекс висцерального ожирения
IL-1	интерлейкин-1
IL-6	интерлейкин-6
IL-8	интерлейкин-8
IL-10	интерлейкин-10
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КАГ	коронароангиография
КДР	конечный диастолический размер
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ММП	матриксная металлопротеиназа
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
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
NT-proBNP	N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида