

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

На правах рукописи

Миронова Снежана Владимировна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОСТОЯНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У
БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

специальность 14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1. Обзор литературы	17
1.1. Распространенность хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в популяции и у больных с коморбидными состояниями.....	17
1.2. Общность патогенетических механизмов хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий и взаимное влияние на прогноз.....	20
1.3. Частота, структура коморбидной патологии у больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий и ее влияние на течение заболеваний.....	21
1.3.1. Особенности формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек..	22
1.3.2. Закономерности возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом 2 типа.....	23
1.3.3. Вклад анемии в развитие хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.....	25
1.3.4. Хроническая обструктивная болезнь легких и риск развития и формирования хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.....	27
1.3.5. Валидность количественных методов определения коморбидности у больных кардиологического профиля.....	28
1.4. Особенности ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий.....	29
1.4.1. Перестройка структурно-функционального состояния сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и значение лабораторных маркеров.....	30

1.4.2. Особенности изменений структурно-функционального состояния артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью, оптимальный выбор методов оценки.....	33
1.4.3. Особенности изменений фильтрационной функции почек и канальцевого аппарата у больных хронической сердечной недостаточностью.....	35
ГЛАВА 2. Методы исследования и объем.....	38
2.1. Клиническая характеристика больных	38
2.2. Методы исследования.....	42
2.2.1. Методы диагностики ИБС и определения тяжести стабильной стенокардии.....	42
2.2.2. Методы диагностики АГ.....	44
2.2.3. Методы диагностики ХСН, определение ее стабильности и тяжести...44	
2.2.4 Методы диагностики ФП.....	47
2.2.5. Методы оценки состояния почек.....	47
2.2.6. Методы оценки функционального состояния артерий.....	48
2.3. Дизайн исследования.....	49
2.4. Статистическая обработка данных.....	49
ГЛАВА 3. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	51
3.1. Характеристика клинико-anamнестических показателей больных хронической сердечной недостаточностью с учетом сердечного ритма.....	51
3.2. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	54
3.3. Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий.....	56
3.4. Особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий.....	58

3.5. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий.....	59
3.6. Сочетанное поражение органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий.....	61
ГЛАВА 4. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов и частоты сердечных сокращений во время пароксизмов.....	63
4.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности и структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов.....	63
4.1.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов фибрилляции предсердий.....	63
4.1.2. Особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов.....	66
4.1.3. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов.....	67
4.2. Особенности течения хронической сердечной недостаточности и структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий.....	69

4.2.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий.....	70
4.2.2. Особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий.....	73
4.2.3. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий.....	74
4.3. Роль повышенного коллагенообразования в структурно-функциональном ремоделировании органов-мишеней хронической сердечной недостаточности при персистирующей форме фибрилляции предсердий.....	76
ГЛАВА 5. Обсуждение результатов.....	77
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II

БА – бронхиальная астма

БАБ – бета-адреноблокаторы

БАМ – бета-адреномиметики

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КК – клиренс креатинина

КРС – кардиоренальный синдром

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НУП – натрийуретический пептид
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ППТ – площадь поверхности тела
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
рСКФ_{cre} – рСКФ, основанная на креатинине сыворотки крови
рСКФ_{cys} – рСКФ, основанная на цистатине С сыворотки крови
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпатоадреналовая система
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СПВ – скорость пульсовой волны
СРБ – С-реактивный белок
ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТМДТ – трансмитральный диастолический ток
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожные вмешательства
ЧСС – частота сердечных сокращений
ШОКС – шкала оценки клинического состояния
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
 α -ФНО – фактор некроза опухоли - альфа

AIХао – индекс аугментации в аорте

BNP – B-type natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ

E/A – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости позднего наполнения ЛЖ

E/e' – соотношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца

ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов

HbAc1 – гликированный гемоглобин

IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ

KIM-1 – Kidney Injury Molecule 1, молекулы повреждения почек 1-го типа в моче

laterale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ на уровне боковой стенки ЛЖ

MMP – матриксные металлопротеиназы

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NT-proBNP – N-Terminal pro-brain natriuretic peptide, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PWVao – скорость пульсовой волны в аорте

SBPao – центральное артериальное давление

septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ на уровне межжелудочковой перегородки

ST2 – Growth STimulation expressed gene 2, Стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2

TIMP-1 – Tissue Inhibitor of MetalloProteinases тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность является актуальной проблемой современной медицины во всем мире. Это связано с высокой распространенностью ХСН, инвалидизацией и преждевременной смертностью больных ХСН, значительными экономическими затратами [11, 72].

В эпидемиологическом исследовании ЭПОХА-ХСН в процессе наблюдения за популяцией в течение 10 лет было обнаружено, что распространенность ХСН возрастает в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год. В РФ число пациентов с ХСН достоверно увеличилось с 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г) [51].

Основные причины развития ХСН – ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. Увеличение распространенности ХСН во многом связано с неадекватным лечением этих заболеваний. В последние годы в структуре этиологии ХСН значительно увеличилась доля хронической ФП [28, 51, 133].

Результаты Фрамингемского исследования продемонстрировали, что у лиц старше 50 лет, страдающих ФП, риск развития ХСН составляет 3,3%, а среди больных ХСН риск развития ФП составляет 5,4% [138]. По данным европейского регистра Euro Heart Survey среди больных ФП частота ХСН достигает 34%, а среди популяции больных ХСН частота встречаемости ФП составляет 38-42%. При этом, у 21% больных зарегистрирована впервые выявленная ФП, пароксизмальная форма ФП у 34%, у 43% - постоянная форма ФП [172].

Фибрилляция предсердий является доказанным и независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности [181]. В свою очередь, диастолическая дисфункция левого желудочка, повышенная дисперсия рефрактерности в левом предсердии, предсердный фиброз, формирующийся под воздействием катехоламинов, ремоделирование предсердных каналов при ХСН способствуют возникновению фибрилляции предсердий у больных [5].

Степень разработанности темы

Остается дискуссионным вопрос о значении персистирующей и пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в отличие от перманентной формы для формирования не столько декомпенсации сердечной недостаточности на фоне пароксизма, сколько для возникновения хронической недостаточности кровообращения [47, 112]. В исследованиях, посвященных значению фибрилляции предсердий для развития и прогрессирования ХСН, не учитывается форма нарушения ритма, и ЧСС при пароксизме ФП [39, 224].

Сочетание ФП и ХСН приводит к снижению качества жизни этой категории больных и оказывает крайне отрицательное воздействие на их прогноз, независимо от формы нарушения ритма [39, 144].

Эпидемиологические исследования показывают, что фибрилляция предсердий является, наряду с АГ, ИБС, сахарным диабетом 2 типа, предиктором формирования ХСН с сохраненной или промежуточной фракцией выброса левого желудочка [159, 205, 225]. Однако вариант ремоделирования левого желудочка у больных фибрилляцией предсердий может изменяться в условиях другой коморбидной патологии, например, после инфаркта миокарда, гиперфункции щитовидной железы, анемии [164, 199]. Вклад персистирующей формы фибрилляции предсердий в формирование ХСН в условиях коморбидной патологии не изучался.

Структурно-функциональная перестройка артерий при ХСН и персистирующей форме фибрилляции предсердий весьма вариабельна, и зависит от этиологического фактора, возраста, коморбидной патологии, состояния других органов и систем. Ремоделирование артериальной стенки при ХСН характеризуется повышением её жесткости и развитием фиброза [209]. Влияние частоты пароксизмов ФП на структурно-функциональное ремоделирование артерий у больных ХСН в литературе не описано. Значение ЧСС во время пароксизма ФП для состояния артериальной стенки при ХСН не определено.

Структурно-функциональное повреждение почек при ХСН и ФП встречается от 25% до 50% больных, и описывается в литературе как кардиоренальный синдром 2 типа [30].

Основные патофизиологические механизмы развития КРС 2-го типа: гемодинамические нарушения, нейрогуморальная гиперактивация, эндотелиальная дисфункция, фиброз, системное воспаление и окислительный стресс, эмболии в сосуды почек [44]. Значение персистирующей формы ФП у больных ХСН в формировании кардиоренальных взаимоотношений изучен недостаточно.

Таким образом, изучение особенностей развития и прогрессирования ХСН, оценка состояния органов-мишеней у больных персистирующей формой ФП позволит внести определенный вклад в совершенствование диагностических методов и лечебных подходов в тактике ведения данной категории больных, что, в свою очередь, может обеспечить положительную динамику заболевания, обратное развитие поражения органов-мишеней и улучшение прогноза.

Цель исследования – изучить закономерности течения хронической сердечной недостаточности и особенности перестройки органов-мишеней у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии.

Для реализации цели работы поставлены следующие **задачи**:

1. Представить клинические особенности, варианты и степень тяжести хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формы фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сравнении с больными без нарушений ритма.

2. Изучить структурно-функциональные характеристики левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формы фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сравнении с больными без нарушений ритма.

3. Определить частоту встречаемости, степень тяжести нарушений фильтрационной функции и изменений в канальцах почек у больных

хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формы фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сравнении с больными без нарушений ритма.

4. Дать характеристику структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки с оценкой коллагенообразования у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формы фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии в сравнении с больными без нарушений ритма.

5. Показать взаимосвязь степени тяжести хронической сердечной недостаточности, выраженности структурно-функциональной перестройки органов-мишеней (сердце, почки, артерии) с частотой пароксизмов и уровнем частоты сердечных сокращений во время приступа фибрилляции предсердий.

Гипотеза исследования: у больных персистирующей формой ФП в условиях коморбидной патологии течение ХСН и структурно-функциональное состояние органов-мишеней имеют определенные особенности, которые требуют дифференцированного подхода к их диагностике и выбору тактики ведения больных с учетом частоты пароксизмов и уровня ЧСС во время пароксизмов ФП.

Научная новизна исследования. Важным аспектом проведенного исследования явился вывод о том, что формирование ХСН у больных АГ и ИБС не зависит от наличия персистирующей формы ФП, а взаимосвязано с ее характеристиками: частотой пароксизмов год и их длительностью. ХСН на фоне ИБС и АГ в сочетании с персистирующей формой ФП, характеризующаяся преимущественно 3 ФК, сохраненной ФВ ЛЖ у 82,1% больных, умеренным увеличением NT-proBNP и ST2 в крови, прогрессирует по мере увеличения частоты пароксизмов ФП в год и их длительности.

На основании данных, полученных в ходе исследования, впервые было показано, что у больных ХСН на фоне АГ и ИБС в сочетании с персистирующей формой ФП, перестройка почечных структур характеризуется в большей степени поражением канальцевого аппарата, а не нарушением фильтрационной функции

почек, и нарастает по мере увеличения частоты пароксизмов ФП в год, их длительности и ЧСС во время приступа.

Инновационным направлением работы стало изучение состояния артериальной стенки у больных с коморбидностью: АГ, ИБС, ХСН и персистирующая форма ФП. Такой «квартет» обеспечивает увеличение жесткости артериальной стенки за счет усиления процессов коллагенообразования, как показано в работе, выраженность которой увеличивается по мере увеличения частоты пароксизмов ФП в год, их длительности и ЧСС во время приступа.

В работе подтверждены данные о том, что при возникновении персистирующей формы ФП у больных ХСН на фоне АГ и ИБС структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца представлено большим объемом ЛП, развитием более тяжелой ДД ЛЖ, нарастающее по мере увеличения частоты пароксизмов ФП в год, их длительности и ЧСС во время приступа.

Теоретическая и практическая значимость работы. В целях ранней диагностики ХСН у больных с персистирующей формой ФП в работе даны рекомендации определения не только концентрации NT-proBNP в крови, но и ST2 в сыворотке, в сочетании с ЭхоКГ и оценкой диастолической функции ЛЖ по данным ТМДТ.

Для выявления ранних признаков структурно-функционального ремоделирования почек, как органа-мишени у больных ХСН и персистирующей формой ФП, рекомендуется определение не только pСКФcre и pСКФcys, но и уровня NGAL в сыворотке крови.

Для определения состояния артериальной стенки у больных ХСН и персистирующей формой ФП для своевременной диагностики ее структурно-функциональной перестройки с возможностью регресса этих изменений следует использовать данные артериографии (PWVao, AIXao, SBPaо) и определение уровня TIMP-1, как маркера системного коллагенообразования.

Для прогнозирования риска развития и прогрессирования ХСН у больных с персистирующей формой ФП следует учитывать частоту пароксизмов ФП, их длительность, и ЧСС во время приступа.

Положения, выносимые на защиту:

1. Формирование хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и персистирующей формой фибрилляции предсердий определяется не наличием нарушения ритма, а частотой пароксизмов фибрилляции предсердий в год и их длительностью. По мере увеличения частоты пароксизмов фибрилляции предсердий и их длительности у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии нарастает выраженность недостаточности кровообращения по данным динамики NT-proBNP и ST2, тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка.

2. Перестройка сердечно-сосудистой системы у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и персистирующей формы фибрилляции предсердий взаимосвязана, как с наличием нарушения ритма, так и частой пароксизмов фибрилляции предсердий, и частотой сердечных сокращений во время приступа. По мере увеличения частоты пароксизмов фибрилляции предсердий в год и частоты сердечных сокращений во время приступа, нарастает структурно-функциональное ремоделирование сердца и артериальной стенки.

3. При наличии персистирующей формы фибрилляции предсердий у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии формируются более выраженные нарушения канальцевого аппарата почки, но не клубочковой дисфункции, тяжесть которых нарастает по мере увеличения частоты пароксизмов фибрилляции предсердий в год и частоты сердечных сокращений во время пароксизма.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе терапевтических отделений Государственного автономного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» и кардиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье». Материалы работы также

внедрены в рабочую программу дисциплины «пропедевтика внутренних болезней № 2», а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России).

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации – 115030310059.

Апробация работы. Результаты, полученные в ходе исследования были доложены на 4-м Всемирном конгрессе по сердечной недостаточности (Франция, Париж, 2017), 85-м Европейском конгрессе по атеросклерозу (Чешская республика, Прага, 2017), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Греция, Афины, 2019), на 92-й научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера (Пермь, 2019).

Публикации. Полученные результаты исследования опубликованы в 8 научных работах, в том числе в 3 статьях, входящих в список ВАК РФ, из них 2, входящие в базу Scopus, 5 – в зарубежных изданиях.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Совместно с научным руководителем автором была разработана гипотеза и дизайн исследования, самостоятельно разработаны скрининговые карты больных. Автор лично проводила выборку больных для исследования с учетом критериев включения и невключения, осуществляла деление больных на группы в зависимости от наличия и отсутствия персистирующей формы ФП.

Клиническое обследование больных, ЭКГ, артериографию, назначение и интерпретацию эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ, лабораторных исследований диссертант выполняла самостоятельно. Все показатели, включенных в

исследование пациентов, автор лично заносила в собственную электронную базу данных, систематизировала их и проводила статистическую обработку.

Все публикации, собственно диссертацию и автореферат соискатель написала самостоятельно.

Структура и объем работы. Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации составляет 119 страниц текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, первая глава – обзор литературы, вторая глава – материалы и методы, третья и четвертая главы – собственные результаты, пятая глава – обсуждение, далее представлены выводы, практические рекомендации и список литературы, с включением 230 иностранных источников, 56 – российских авторов. Часть результатов исследования представлены в виде 17 таблиц и 7 рисунков.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий в популяции и у больных с коморбидными состояниями

Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий отнесены к «неинфекционным эпидемиям XXI века» наряду с сахарным диабетом.

Крупные эпидемиологические исследования ЭПОХА–ХСН (8 регионов России, 19500 пациентов) и ЭПОХА–О–ХСН (одномоментное госпитальное исследование в 22 регионах России) показали, что истинная распространенность ХСН любого функционального класса (ФК) в Российской Федерации составила 7,0% [4, 50].

В процессе наблюдения за популяцией в течение 10 лет было обнаружено, что распространенность ХСН возрастает в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год. Заболеваемость ХСН среди мужчин выше в возрастной группе 40-59 лет, а среди женщин в возрастной группе 70-89 лет. В РФ число пациентов с ХСН достоверно увеличилось от 4,9% (1998г) до 10,2% (2014г).

При проведении госпитального этапа исследования определено распределение ХСН по ФК среди больных: доля I ФК составила 22,7%; II ФК — 47,4%; III ФК — 25,1% и IV ФК — 4,7% случаев [27]. Продемонстрировано нарастание ФК ХСН по мере увеличения возраста пациентов.

Тяжелая ХСН традиционно ассоциируется со сниженной систолической функцией сердца (ФВ ЛЖ < 40%). Однако, в современном мире преобладающая часть больных СН имеет нормальную ФВ ЛЖ (> 50%). Впервые внимание к этой популяции больных было уделено в исследовании Euro Heart Failure Survey, проводившемся в 13 странах Европы и РФ. По данным этого регистра среди

пациентов с ХСН 45% женщин и 22% мужчин имели нормальную систолическую функцию левого желудочка [86].

По данным исследования ЭПОХА–О–ХСН, в РФ 56,8% пациентов с очевидной ХСН имеют нормальную сократительную функцию миокарда (ФВ ЛЖ>50%) [27].

В рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016г. впервые введен термин ХСН «с промежуточной ФВ» или «умеренно сниженной ФВ», принятый для ФВ от 40% до 49%. Группа больных ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса на настоящий момент является неизученной. Пациентов с ХСН с промежуточной ФВ, как правило, включают в исследования с пациентами с ХСН и сохраненной фракцией выброса, соответственно рекомендации по диагностике и лечению этих пациентов общие [1, 185].

Основными причинами возникновения ХСН в РФ, европейских странах, и странах Северной Америки, являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%), а также их сочетание более чем в 50% случаев. По данным Фомина И.В. (2016г.) за последнее десятилетие в этиологической структуре ХСН значительно увеличилась весомость таких нозологий, как перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет и хроническая форма ФП (таб. 1.1) [51].

Таблица 1.1

Этиологические причины формирования ХСН с 1998 по 2014гг.

Год	АГ (%)	ИБС (%)	ОНМК (%)	ИМ (%)	СД (%)	Пороки (%)	ФП (%)
1998	94,2	56,7	9,6	5,8	10,6	-	-
2002	96,7	71,7	14,2	10,8	8,3	5,0	-
2007	93,9	62,9	9,1	12,9	11,9	0,8	5,7
2014	95,5	69,7	12,3	15,3	15,9	0,8	6,8

Этиологические причины ХСН в популяции имеют гендерные различия, так у мужчин наиболее частыми причинами ХСН являются ИБС, в том числе перенесенный ИМ, а также ОНМК; у женщин основными причинами являются АГ, СД, миокардиты. [52, 178]. Хроническая форма ФП среди популяции больных ХСН встречается в 10,3%, а в 7% является причиной ХСН;

распространенность ФП возрастает с увеличением тяжести ХСН, достигая 45% у пациентов III–IV ФК [51].

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное суправентрикулярное нарушение сердечного ритма. Ее частота в общей популяции составляет 1-2%, эксперты прогнозируют значительное увеличение этого показателя в ближайшие 50 лет на фоне старения населения. Распространенность ФП увеличивается с возрастом – так, в возрасте 40-50 лет ФП встречается у 0,5% населения, а в возрасте 80 лет уже у 5-15% населения, также ФП чаще развивается у мужчин [12].

Результаты Фрамингемского исследования продемонстрировали, что у лиц старше 50 лет, страдающих ФП, риск развития ХСН составляет 3,3%, а среди больных ХСН риск развития ФП составляет 5,4% [138].

По данным европейского регистра Euro Heart Survey среди больных ФП частота ХСН составляет 34%, а частота ФП среди больных ХСН достигает 38-42%. В популяции больных ХСН и ФП распределение по формам ФП было следующим: постоянная форма – 43%, пароксизмальная – 34%, персистирующая – 22%, и 21% - впервые выявленная ФП [86, 171, 172].

В свою очередь, данные крупных рандомизированных исследований: RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE показали, что распространенность ХСН среди пациентов с ФП от 27% до 63%, данные рандомизированных исследований ХСН: PARADIGM-HF, TOPCAT, RELAX AHF продемонстрировали, что распространенность ФП в данной когорте пациентов составляет от 35% до 41% [181].

Данные о распространенности ФП среди больных ХСН на территории Российской Федерации ограничены, и требуют изучения [17].

1.2. Общность патогенетических механизмов хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий и взаимное влияние на прогноз

ФП может быть, как следствием, так и причиной ХСН. У больных ХСН дисфункция левого желудочка, перегрузка объемом, повышенная дисперсия рефрактерности в ЛП, хроническая активация нейрогуморальных систем и прогрессирование фиброза в ЛП приводят к возникновению ФП. В свою очередь, предсердно-желудочковая асинхрония при ФП приводит к развитию тахиаритмической кардиомиопатии. Основными патофизиологическими моментами тахиаритмической кардиомиопатии являются: уменьшение объема сердечного выброса, нейрогуморальная активация, удлинение и гиперплазия кардиомиоцитов, нарушение расположения миофибрилл, изменения внеклеточного матрикса и фиброз, что приводит к развитию ХСН [5].

Диастолические нарушения являются первичным звеном патофизиологических изменений, проводящих к ремоделированию камер сердца и прогрессированию фиброза при тахиаритмии, в результате ФП чаще ассоциируется с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$), и по данным ряда научных исследований развивается от 1/3 до 2/3 пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ [138, 159, 225].

Сочетание ФП и ХСН приводит к снижению качества жизни этой категории пациентов и оказывает крайне отрицательное воздействие на их прогноз. Так риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП в 5 раз выше, чем у пациентов без нарушения ритма, развитие ХСН у больных ФП дополнительно повышает риск на 40% [39].

В регистре EORP-AF Pilot смертность больных с ХСН и ФП в течение одного года была достоверно выше, чем у больных без ХСН [144]. Также в исследованиях было показано, что развитие ФП у больных ХСН связано с более высоким риском смерти, чем развитие ФП у пациентов без ХСН или одновременном их возникновении [203, 225]. Вероятно, это обусловлено тем, что

ФП является маркером тяжелого течения ХСН и приводит к ухудшению функции сердечной мышцы.

Многочисленные эпидемиологические исследования представляют данные об отсутствии значимых различий в прогнозе для больных ХСН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ [25, 99].

Тем не менее, исследование CHARM продемонстрировало, что при наличии ФП риск смерти выше у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ [177].

Большая часть научных исследований посвященных ХСН и ФП не учитывает форму нарушения сердечного ритма. По данным ряда авторов пароксизмальная и персистирующая форма ФП чаще встречается при ХСН II ФК, а постоянная форма ФП при ХСН III-IV ФК [47]. Имеются данные подтверждающие, что ХСН способствует прогрессированию ФП от пароксизмальной и персистирующей формы в постоянную форму ФП [41].

1.3. Частота, структура коморбидной патологии у больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий и ее влияние на течение заболеваний

ХСН и ФП часто сочетаются с коморбидной патологией, включая перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ПОНМК), ХОБЛ, ожирение. Более высокий функциональный класс ХСН сопровождается увеличением распространенности сопутствующей патологии, также коморбидность выше при постоянной форме ФП [53, 124].

Результаты исследования European Heart Failure Pilot Survey продемонстрировали, что 74% пациентов с ХСН имели как минимум одну сопутствующую патологию, из которых ХБП составила 41%, анемия 29%, сахарный диабет 29%, ХОБЛ 10% [217].

1.3.1. Особенности формирования и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек

Актуальной проблемой настоящего времени является сочетание ХСН и ХБП. По данным различных исследований распространенность нарушения функции почек при ХСН составляет от 25 % до 60 % [30]; распространенность ХБП у больных с ФП варьирует от 26 % до 32 % [61, 184].

Кардиоренальные взаимодействия привлекают все большее внимание исследователей. На Всемирном конгрессе нефрологов (2007г.) было предложено определение и классификация КРС [189].

КРС – патофизиологическое расстройство функций сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Выделяют 5 типов КРС, представленных на рис. 1.1.

	Название	Характеристика	Причины
КРС 1 типа	острый кардиоренальный синдром	резкое ухудшение функции сердца приводит к острому повреждению почек	кардиогенный шок, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, кардиохирургические вмешательства, коронарная ангиография,
КРС 2 типа	хронический кардиоренальный синдром	хронические нарушения кровообращения приводят к ухудшению функции почек (ХБП)	хроническая сердечная недостаточность
КРС 3 типа	острый ренокардиальный синдром	резкое ухудшение функции почек приводит к острому повреждению сердца	острый гломерулонефрит, острый пиелонефрит, острая обструкция мочевыводящих путей, тромбоз почечных артерий,
КРС 4 типа	хронический ренокардиальный синдром	ХБП приводит к ухудшению функции сердца, гипертрофии миокарда и миокардиальной дисфункции	хронический гломерулонефрит, врожденная патология почек
КРС 5 типа	вторичный кардиоренальный синдром	системная патология приводит к повреждению сердца и почек	сепсис, аутоиммунная патология, амилоидоз, СД

Рис. 1.1. Типы кардиоренального синдрома

Основными патофизиологическими механизмами формирования КРС 2-го типа являются гиперактивация РААС и симпатoadренальной системы, хроническое системное воспаление и развитие и прогрессирование эндотелиальной дисфункции [21]. Формируется «порочный круг», так активация тканевой РААС в клубочках почек, утяжеляет течение ХСН, но способствует поддержанию более высокого уровня СКФ, необходимого для адекватной работы клубочков. Длительное поддержание высокого уровня ангиотензина II в клубочках ведет к хронической внутрисклубочковой гипертензии и активации системного коллагенообразования, структурной перестройке миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани с прогрессированием фиброза, что приводит к снижению функциональной способности каждого из органов.

В тоже время ФП и ХБП имеют тесную патофизиологическую взаимосвязь. ФП приводит к снижению клубочковой функции почек. Это обусловлено ухудшением внутрисклубочковой гемодинамики, которая дополнительно усугубляется тромбозом, а также активацией почечного фиброгенеза [73]. В свою очередь, снижение СКФ приводит к вторичному ремоделированию сердечно-сосудистой системы, активации нейрогуморальных систем, прогрессированию миокардиального фиброза, что способствует развитию ФП [31]. Эти данные подтверждены крупным проспективным исследованием проведенным в Японии на когорте пациентов $n=235\ 518$ [218].

1.3.2. Закономерности возникновения и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом 2 типа

Распространенность СД в мире стремительно увеличивается. На 2011 год СД был диагностирован у 360 миллионов человек, доля СД 2 типа составила 95 %. По оценке Международной федерации диабета на 2011 год среди европейцев у 52 миллионов в возрасте 20–79 лет есть СД, прогнозируется рост заболеваемости до 64 млн к 2030 году [45].

В РФ по данным федерального регистра СД на 2016 г. - 4,35 млн человек (3,0 % населения) состояли на диспансерном учете, основная их часть – 92 % (4 млн) с СД 2 типа. Реальная численность больных СД в РФ вдвое больше и составляет не менее 8-9 млн человек (около 6 % населения) [36].

Данные эпидемиологических исследований показывают, что риск развития ХСН при СД увеличивается вдвое у мужчин и в 5 раз у женщин. В тоже время, распространенность ХСН у пациентов с СД в 4 раза выше, чем в общей популяции [150, 161].

Результаты исследования Boonman-de Winter L. и соавт. (Дания) посвященного выявлению СН у больных СД показали, что 28 % пациентов имели нераспознанную ХСН, из них 22,9 % с сохраненной ФВ ЛЖ и 4,8 % со сниженной ФВ ЛЖ [70].

Согласно эпидемиологическим исследованиям СД 2 типа и ФП являются частым сочетанием в структуре коморбидности. Так, по результатам европейского регистра EORP-AF Pilot, распространенность СД 2 типа у больных с ФП составила 20,6 %, при этом распространенность постоянной формы ФП была выше, чем пароксизмальной [111]. В регистре ORBIT AF распространенность СД 2 типа среди больных с ФП составила 29,5 % [100].

В тоже время, СД является независимым предиктором развития ФП [165]. Мета-анализ 6 когортных наблюдательных исследований Yang Y. F. и соавт. показал, что повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови ассоциировано с увеличением риска развития ФП [223].

В настоящее время значительная роль в развитии ФП у больных СД 2 типа отводится не только увеличению уровня HbA1c, но и эпизодам гипогликемии. Так, в ретроспективном когортном исследовании 48 916 больных СД 2 типа S.H. Ko и соавт. выявили, что частота ФП была выше на 10%, если у пациентов регистрировались эпизоды тяжелой гипогликемии [131].

Основными патофизиологическими механизмами формирования ХСН и ФП у больных СД 2 типа являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия,

активация системного воспаления, дисфункция эндотелия, активация фибринолиза и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствующие развитию диастолической дисфункции и предсердному ремоделированию [68, 142, 206, 207].

Сочетание ХСН, ФП и СД 2 типа связано с увеличением риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений. Анализ данных исследования ACCORD показал, что наличие СД 2 типа у больных с ФП значительно увеличивает риск смерти от всех причин и ССО, а также от ХСН более чем в 3,5 раза [104].

1.3.3. Вклад анемии в развитие хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

Среди коморбидной патологии ХСН анемия наименее изучена. Распространенность анемии у пациентов с ХСН варьирует от 10% до 50% [59, 125, 199]. В проспективном исследовании STAMINAHFП распространенность анемии среди больных ХСН составила 34 % [57]. Частота встречаемости анемии у больных ХСН зависит от возраста популяции, тяжести ХСН, критериев диагностики анемии [43]. Так, по данным Horwich Т. и соавт., анемия при ХСН значительно чаще встречалась у больных старше 55 лет [120].

В крупных рандомизированных исследованиях OPTIME и FAIR-HF было показано, что наличие анемии ассоциировано с более высоким функциональным классом у больных с ХСН [105, 113].

Данные о распространенности анемии среди пациентов с ФП ограничены. В широкомасштабном популяционном исследовании коморбидной патологии у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в США, среди пациентов с ФП ($n = 2\,556\,839$) анемия встречалась у 43 % пациентов [36].

Крупное проспективное когортное исследование было проведено в Японии. В общей сложности в когорту вошли 194 333 жителей префектуры Ибараки. В течение наблюдения, продолжительность которого на 2008 г. составила в среднем

13,8 лет, возникшая фибрилляция предсердий была диагностирована у 1 232 участников, то есть, частота развития этого нарушения ритма составила 0,16 % в год. Многофакторный анализ показал, что снижение функции почек и анемия были ассоциированы с повышенным риском возникновения ФП, а также риск был значительно выше при сочетании данных состояний [221].

Анемия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может рассматриваться как сопутствующее состояние или как результат прогрессирования ХСН. Основные этиологические и патогенетические механизмы развития анемии: недостаток железа, фолиевой кислоты, гемодилюция, действие лекарственных препаратов и их сочетание [23].

При ХСН наиболее часто анемия связана со снижением продукции эритропоэтина или низкой его активностью, свой вклад в снижение синтеза эритропоэтина вносит вторичная дисфункция почек (ХБП). Сочетание ХБП и анемии повышают активность нейрогуморальных систем, факторов окислительного стресса и системного воспаления, приводящих к активации системного тканевого фиброза и, как следствие, к прогрессированию ХСН, формируется «порочный круг» [55]. В 2006 г. Сильверберг Д. и соавт. для описания данного взаимодействия предложили термин «синдром кардиоренальной анемии» [201].

Анемия при ХСН усугубляет течение заболевания и значительно ухудшает прогноз пациентов как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [164, 186]. Увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у больных с ХСН подтверждено многочисленными исследованиями. Так, опубликованный в 2009 г. метаанализ He, S. W. и соавт. 20 клинических исследований с общей численностью 97 699 пациентов продемонстрировал взаимосвязь анемии с высоким риском смертельного исхода при ХСН [128]. В крупном обзоре 34 исследований с включением 153 180 пациентов с ХСН смертность больных с анемией, практически, вдвое превысила уровень смертности пациентов без анемии, и составила 46,8 % против 29,5 % независимо от ФВ ЛЖ [124].

1.3.4. Хроническая обструктивная болезнь легких и риск развития и формирования хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий

У пациентов, страдающих ХСН, распространенность ХОБЛ варьирует от 10 до 32 %, и увеличивается с возрастом [20].

ХСН у больных ХОБЛ развивается вследствие прогрессирования легочной гипертензии с развитием правожелудочковой СН, а также вследствие системного воспаления и активации нейрогуморальных систем с развитием левожелудочковой СН [221].

Эпидемиологические исследования показывают, что для больных ХОБЛ преимущественно характерно развитие ХСН с сохраненной ФВ [132]. Сходные клинические симптомы и сохраненная ФВ ЛЖ при проведении ЭхоКГ исследования объясняют трудности диагностирования ХСН у больных ХОБЛ. По этой причине в XX веке сочетание ХСН и ХОБЛ считалось редко встречаемым состоянием. В начале XXI годов были опубликованы исследования, по результатам которых частота не диагностированной ХСН у пациентов с ХОБЛ превысила 20 % [155, 191].

Учитывая сложности своевременной диагностики ХСН у больных ХОБЛ, особую значимость приобретают определение биохимических маркеров СН (BNP или NT-proBNP) и проведение ЭхоКГ исследования с оценкой диастолической дисфункции миокарда [54, 115, 226], а также изучение новых чувствительных и специфичных маркеров ХСН.

ХОБЛ способствует декомпенсации ХСН и увеличению смертности, что подтверждают многочисленные исследования [62, 160]. Так, по данным Масchia А. и соавторов (Италия) у пациентов с ХСН и сопутствующей ХОБЛ смертность в течение 12 месяцев была выше на 42%, чем у пациентов без ХОБЛ [149].

По данным исследований риск развития ФП на фоне ХОБЛ выше в 4,4 раза [79]. В вопросе патогенеза ФП при ХОБЛ в настоящее время больше вопросов, чем ответов. Одним из предполагаемых механизмов является гипоксия,

повышающая выраженность системного воспаления, оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [18]. Значительная роль в патогенезе ФП при ХОБЛ отводится легочной гипертензии и ремоделированию правого предсердия [29]. Также прием бронходилататоров, особенно теофиллинов и агонистов бета-адренорецепторов, имеющих дозозависимый проаритмогенный эффект может спровоцировать пароксизм ФП [26]. ФП увеличивает риск развития ХСН и сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ [211].

1.3.5. Валидность количественных методов определения коморбидности у больных кардиологического профиля

Наличие коморбидности у больных ХСН и ФП негативно влияет на качество жизни пациентов, значительно ухудшает прогноз и ведет к увеличению смертности от всех причин [16].

На протяжении последних десятилетий зарубежными исследователями предпринимались многочисленные попытки количественной оценки прогностической значимости коморбидной патологии. С этой целью разработаны ряд индексов и систем. Основные из них: Индекс KaplanFeinstein, Индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), Шкала хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score), Индекс TIBI (Total Illness Burden Index), Индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease) [36]. Наиболее популярным в клинической практике является индекс Charlson, предложенный M.E. Charlson в 1987г для оценки отдаленного прогноза. При вычислении индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы за возраст и соматические заболевания (рис. 1.2) [84].

Индекс коморбидности Чарлсона

<i>Баллы</i>	<i>Заболевания</i>
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)
<i>Сумма баллов</i>	
0	<i>10-летняя выживаемость, %</i>
1	99
2	96
3	90
4	77
5	53
6	21

Рис. 1.2. Расчет индекса коморбидности Чарлсона

1.4. Особенности ремоделирования органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

В настоящее время патогенез ХСН рассматривается с позиции генерализованного ремоделирования органов и систем. Основными органами-мишенями ХСН являются миокард, почки, сосуды и головной мозг.

Патофизиологические изменения органов-мишеней ХСН основаны на образовании «порочных кругов», в условиях коморбидности и на стадии выраженных клинических изменений, зачастую, сложно определить «первичность» этих изменений. Это стимулирует изучение маркеров ранней структурно-функциональной перестройки органов-мишеней для своевременной диагностики, адекватного лечения и возможности обратного развития изменений.

В большинстве проведенных исследований при оценке влияния ФП в перестройку органов-мишеней не учитывалась форма ФП и ЧСС [102]. На настоящее время накоплены данные о структурно-функциональном состоянии органов-мишеней ХСН в сочетании с постоянной формой ФП [22, 176].

1.4.1. Перестройка структурно-функционального состояния сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и значение лабораторных маркеров

Ремоделирование миокарда при ХСН ассоциировано с прогрессированием диастолической дисфункции ЛЖ. В основе диастолической дисфункции – замедление расслабления миокарда в диастолу при повышенной жесткости миокарда и сосудистой стенки с активацией фиброгенеза [170, 182, 215].

В соответствии с рекомендациями Американского сообщества по оценке диастолической функции ЛЖ от 2016 г. основными ЭхоКГ критериями диастолической дисфункции являются: ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки ($septal e'$) < 7 см/сек, ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне боковой стенки ($lateral e'$) < 10 см/сек, соотношение раннего диастолического трансмитрального потока E к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца e' (E/e') > 14 , индекс объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м², максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с [166].

Ремоделирование миокарда при ХСН определяется сочетанием патофизиологических механизмов, наиболее изученным из которых является нейрогуморальная гиперактивация (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем) [132, 198]. Кроме того, в литературе описано прямое влияние альдостерона на миокард предсердий в патогенезе возникновения и поддержания ФП [9].

Значительная роль в прогрессировании ХСН отводится снижению активности системы натрийуретических пептидов, к которой относятся: предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP), эндотелиальный натрийуретический пептид (CNP), дигиталисоподобный натрийуретический пептид (ДНУП). НУП обладают способностью подавлять РААС и симпатoadреналовую систему, за счет диуретических, натрийуретических, вазорелаксантных эффектов оказывают кардиопротективное и нефропротективное действие и участвуют в поддержании сердечно-рениального гомеостаза [132].

С развитием ХСН с компенсаторной целью увеличивается синтез и высвобождение НУП. Несмотря на определение повышенных концентраций НУП у больных с ХСН, данная патология в настоящее время рассматривается как состояние дефицита биологически активных форм НУП. В исследованиях доказано, что высокие уровни BNP определяются за счет разрушенных неактивных форм, что в сочетании со снижением активности рецепторов в органах и тканях и гиперактивацией противорегулирующих гормонов РААС и эндотелина-1 приводит к недостаточной эффективности всей системы [94, 132].

В настоящее время «золотым стандартом» для диагностики ХСН является натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-терминальный пептид BNP (NT-proBNP). Критерием диагноза ХСН является повышение BNP более 35,0 пг/мл, а NT-proBNP более 125,0 пг/мл [28, 158].

BNP и NT-proBNP являются ранними маркерами миокардиального стресса и дисфункции миокарда, а также коррелируют с функциональным классом сердечной недостаточности [34, 156].

Определение NT-proBNP является предпочтительным по сравнению с BNP. Это обусловлено высокими концентрациями в крови в связи с большим молекулярным весом, стабильностью в кровотоке, отсутствием гормональной активности, низкой биологической вариабельностью. Уровень NT-proBNP более точно отражает функцию миокарда, его концентрация в крови коррелирует со степенью нарушения сердечной функции, т. е. позволяет более объективно оценить стадию заболевания, прогноз, а также эффективность лечения [32, 108].

Но в тоже время имеются данные, что у 30% пациентов с ХСН с сохраненной ФВ уровень НУП сохраняется в пределах нормы [145]. Это обусловлено тем, что НУП не отражают все пути развития и прогрессирования ХСН.

В последние годы активно изучается концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит активация провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1,6,8,) и системного воспаления [3, 19, 81, 96]. Активация провоспалительных цитокинов сопряжена с нейрогуморальной гиперактивацией, дисфункцией эндотелия и антиоксидантным дисбалансом [14]. Усиление продукции α -ФНО и ИЛ-1 стимулирует выработку ИЛ-6, что приводит в действие целый каскад цитокинов, характеризующихся перекрестной, синергической активностью. По мере прогрессирования ХСН у больных определяется повышение уровня α -ФНО, ИЛ-6, СРБ. В свою очередь повышение маркеров воспаления является независимым предиктором возникновения ФП [7]. По данным исследования BIOSTAT-CHF повышенный уровень ИЛ-6 у больных ХСН ассоциировался с ФП [154, 187].

В исследованиях подтверждено неблагоприятное прогностическое значение повышения в крови уровня ряда цитокинов (α -ФНО, ИЛ-6) и СРБ, отмечена положительная корреляция между уровнями α -ФНО, СРБ, ИЛ-6 и ФК ХСН [2].

Предполагается, что провоспалительные цитокины определяют интенсивность процессов ремоделирования миокарда и артерий посредством повышения уровня апоптоза кардиомиоцитов и избыточного развития внеклеточного коллагенового матрикса миокарда [8, 37, 56, 101].

Перспективным биологическим маркером, отражающим иммунологическое и фибротическое ремоделирование миокарда является ST2. ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1. Белок ST2 имеет 2 изоформы: sST2 - растворимая циркулирующая в кровотоке форма и ST2L - мембран-связанная форма рецептора. В норме в ответ на миокардиальное напряжение увеличивается продукция ИЛ-33, который связывается с ST2L, этот процесс запускает кардиопротективный сигнальный каскад, направленный на защиту сердца от фиброза и ремоделирования. Увеличение концентрации sST2 приводит к конкурентному связыванию его с ИЛ-33, кардиопротективный сигнальный каскад не активируется, запускается процесс фиброобразования [15, 24, 158].

В исследованиях установлено, что повышение sST2 ассоциируется со степенью тяжести ХСН, а также влияет на прогноз [118, 147].

В настоящее время в литературе обсуждается применение других биологических маркеров диастолической дисфункции, отражающих различные звенья патогенеза: галектин-3, тканевой ингибитор металлопротеиназ (TIMP), С-реактивный белок, цистатина С, СА-125 [37, 74, 81, 192]. Поиск «универсального» маркера, который сможет охарактеризовать активацию всех звеньев патогенеза ХСН в настоящее время продолжается.

1.4.2. Особенности изменений структурно-функционального состояния артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью, оптимальный выбор методов оценки

Ведущую роль в ремоделировании сосудов при ХСН занимает дисбаланс эндотелиальной системы. Гиперактивация нейрогуморальных систем, активация системного воспаления и увеличение постнагрузки при ХСН приводят к нарушению баланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [48].

Эндотелиальная дисфункция сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток артерий с последующим повышением их жесткости и развитием фиброза [209].

Жесткость артериальной стенки отражают такие показатели как скорость пульсовой волны (PWV) и индекс аугментации (AIX), характеризующий отраженную систолическую волну [13, 162]. Скорость пульсовой волны возрастает с увеличением сосудистой жесткости, что приводит к смещению отраженной волны из периода диастолы в период систолы ЛЖ. Раннее возвращение отраженной волны увеличивает системное АД и нагрузку на ЛЖ, это приводит к прогрессированию гипертрофии ЛЖ и его диастолической дисфункции [48].

В многочисленных исследованиях установлена корреляция повышенной жесткости артериальной стенки с тяжестью ХСН независимо от ФВ ЛЖ, а также неблагоприятное влияние повышенной артериальной жесткости на прогноз [38, 90, 169].

Механические свойства артериальной стенки зависят от соотношения белков внеклеточного матрикса – эластина и коллагена. В норме существует высоко контролируемая регуляция между синтезом и распадом этих молекул с помощью матриксных металлопротеиназ (ММР) [13]. В исследованиях показано, что матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы (ТИМР) играют важную роль в патогенезе фиброзирования сердца и артериальной стенки при сердечно-сосудистой патологии [69]. Известно, что повышенная экспрессия ТИМР-1 отражает тяжесть эндотелиальной дисфункции, обусловленной ишемической дисфункцией и фиброзом миокарда и артериальной стенки [49].

В ряде исследований показано, что уровень активности ТИМР-1 является универсальным и системным маркером фиброза экстрацеллюлярного матрикса [6, 82].

В многочисленных исследованиях повышение уровней ТИМР-1 в крови у пациентов с ХСН ассоциировано с повышенным риском прогрессирования ХСН и увеличением смертности [49, 213].

1.4.3. Особенности изменений фильтрационной функции почек и канальцевого аппарата у больных хронической сердечной недостаточностью

Нарушение функции почек при ХСН встречается у 25-60 % больных, и описывается в литературе как кардиоренальный синдром 2-го типа [30, 89, 189]. Основные патофизиологические механизмы развития КРС 2-го типа: гемодинамические нарушения, нейрогуморальная гиперактивация, эндотелиальная дисфункция, фиброз, системное воспаление и окислительный стресс, эмболии в сосуды почек [44].

К ранним маркерам почечного повреждения при КРС 2-го типа относят: появление и нарастание микроальбуминурии, повышение НУП, тропонинов, СРБ, снижение ФВ ЛЖ и СКФ [21].

Для определения СКФ в последние годы в клинической практике активно применяются расчетные методы определения клубочковой фильтрации по уровню сывороточного креатинина с использованием специальных формул: Кокрофта – Голта, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКД-EPIcre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [196]. Наиболее оптимальной на настоящий момент признана формула СКД-EPI. Расчетные методы имеют свои ограничения, к тому же сывороточный креатинин относительно нечувствительный показатель: на 10-40 % секретируется канальцами, его уровень в сыворотке зависит от возраста, пола, расы, мышечной массы, диеты, сопутствующей патологии и терапии [106, 139].

Альтернативным методом является определение в сыворотке крови цистатина С и расчет СКФ по формуле СКД-EPIcys [92]. Цистатин С – ингибитор цистеиновых протеаз, синтезируется и поступает в кровь с относительно постоянной скоростью, на 99 % фильтруется клубочками, не секретируется и не реабсорбируется канальцами. В 2004 г. цистатин С был одобрен для оценки фильтрационной функции почек.

В многочисленных исследованиях подтверждено, что метод оценки СКФ с определением уровня цистатина С является более чувствительным и

специфичным на ранних и умеренных стадиях нарушения почечной функции [93, 146].

По результатам исследования Shlipak M.G. и соавт. в 2006 году появился новый термин «преклиническая ХБП», которая характеризуется: отсутствием клинических заболеваний почек, СКФ_{кр} ≥ 60 мл/мин/1,73м² и повышением уровня цистатина С в крови $\geq 1,0$ мг/л [200].

Также цистатин С является маркером системного фиброза и предиктором сердечно-сосудистых осложнений [10, 80, 88].

В последние годы активно изучается проблема канальцевых повреждений почек. В исследованиях показано, что повреждение канальцев развивается раньше, чем повреждение клубочков со снижением фильтрационной функции [35].

В качестве маркеров канальцевых нарушений в исследованиях используются: NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin), TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2) KIM-1 (Kidney Injury Molecule 1) [35, 42, 87, 91, 117].

NGAL – липокалин, высвобождающийся в клетках тонкой восходящей части канальцев петли Генле и собирательных трубочек во время и после повреждения почек. Концентрация NGAL при повреждении почек повышается как в сыворотке крови, так и в моче [60]. Наиболее хорошо NGAL изучен в качестве маркера острого повреждения канальцев [141]. В тоже время, накапливается все больше данных, позволяющих утверждать, что повышение уровня NGAL отражает не только острое, но и хроническое повреждение почечной ткани [137]. Кроме того, в исследованиях показано, что увеличение уровня NGAL ассоциировано с увеличением смертности независимо от СКФ [91]. Это позволяет рассматривать NGAL в качестве потенциального маркера диагностики и оценки прогноза пациентов с КРС 2-го типа.

Таким образом, в литературе имеются многочисленные данные о формировании и прогрессировании ХСН в условиях коморбидной патологии. Развитие ХСН у больных ФП представлено преимущественно у больных с

перманентной формой ФП. Вклад пароксизмальной и персистирующей форм ФП в возникновение ХСН не определен. Предикторы развития недостаточности кровообращения у больных персистирующей формой ФП спорны и противоречивы по данным литературы, значение лабораторных маркеров неизвестно. Недостаточно изучены механизмы поражения органов-мишеней у больных ХСН и персистирующей формой ФП. Практически отсутствуют данные о поражении канальцевого аппарата почек у больных ХСН и персистирующей формой ФП. Ремоделирование артериальной стенки у данной категории больных изучено преимущественно с позиций развития эндотелиальной дисфункции, но не артериальной жесткости и центрального АД. Доказательства увеличения риска развития фиброза в тканях у больных ХСН и персистирующей формой требуют подтверждения.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

2.1. Клиническая характеристика больных

До начала выполнения диссертационного исследования было получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России на его выполнение. Конфликт интересов отсутствует.

Проведено клиническое выборочное одномоментное исследование с проведением 2 ретроспективных субанализов.

В условиях кардиологического стационара в течение 1 года последовательно обследовано 198 больных ИБС и АГ. В исследование последовательно включено 106 (53,5 %) пациентов со стабильной ХСН II-III ФК. Из них 48 (45,3 %) пациентов имели персистирующую форму ФП.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие стабильной ИБС, подтвержденной клинически и/или данными анамнеза в соответствии с медицинской документацией и/или данными суточного мониторирования ЭКГ и/или нагрузочными тестами; наличие АГ любой степени повышения, подтвержденной в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2013 г.), наличие стабильной ХСН не выше IIБ стадии, II-III функционального класса, подтвержденной типичными симптомами/признаками и наличием систолической и/или диастолической дисфункции сердца по данным эхокардиографии и/или увеличением уровня NT-proBNP более 125,0 пг/мл (при отсутствии других причин его увеличения) согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [157], наличие персистирующей формы ФП для второй группы, пароксизм которой длится более 7 дней, в том числе эпизоды ФП, которые купируются медикаментозной или электрической кардиоверсией после 7 дней или более, выявленной по данным анамнеза, записям в амбулаторной карте, и подтвержденной ЭКГ покоя или по суточному мониторингу ЭКГ длительностью более 30 сек согласно рекомендациям

Европейского общества кардиологов от 2016 г. [129]; подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование явились: острый коронарный синдром в анамнезе пациента давностью менее 3 месяцев; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе давностью менее 3 месяцев; ХСН III стадии и/или IV ФК; декомпенсация ХСН; впервые выявленная, пароксизмальная, длительно персистирующая и перманентная формы ФП, синдром слабости синусового узла; имплантация искусственного водителя ритма; выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; ревматические пороки сердца; протезы клапанов; тяжелые заболевания почек и печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом. Критерии невключения были зарегистрированы в медицинской документации пациентов.

Объем выборки больных ХСН был рассчитан следующим образом. Расчет проводился по признаку – число больных с ХСН II-III ФК и персистирующей формой ФП среди больных ХСН II-III ФК на фоне ИБС и АГ, выраженному относительной величиной, с использованием компьютерной программы «STATISTICA 10». Расчет проводился с использованием t – критерия Стьюдента для независимых выборок, уровень достоверности был принят 95 % ($p = 0,95$) Необходимое число наблюдений для исследования составило 27 человек для каждой группы.

Данные результаты были подтверждены при использовании приема Н.А. Плохинского [40], согласно которому используют коэффициент точности (K), уровень которого выбирает сам исследователь (от 0,5 до 0,1), с целью исключения ошибок в определении основного признака и его стандартного отклонения. Для проведения исследования при $p = 0,95$ был выбран K от 0,3 до 0,4. Необходимое число наблюдений для получения устойчивого достоверного результата для каждой группы составило 25-44. На рис. 2.1 приводится ориентировочное

необходимое число наблюдений в зависимости от желаемой точности и уверенности в результатах исследования.

В представленном исследовании когорта больных ХСН и персистирующей формой ФП составила 48 человек. Группа контроля больных ХСН и синусовым ритмом включила 58 человек, что достаточно для получения достоверного и устойчивого результата.

Вид исследования	Желаемая точность исследования	$t = 2,0$	$t = 2,5$	$t = 3,0$
	$K = \Delta/G$	$p = 0,95$	$p = 0,98$	$p = 0,99$
1. Ориентировочное знакомство	0,5	16	25	36
	0,4	25	39	56
	0,3	44	69	100
2. Исследование средней точности	0,2	100	156	225
3. Исследование повышенной точности	0,1	400	625	900

Рис. 2.1. Необходимый объем выборки больных для обеспечения достоверности результатов исследования

Средний возраст больных составил $68,9 \pm 11,0$ лет. В исследование включены 69 (65 %) женщин и 37 (35 %) мужчин. Индекс массы тела (ИМТ) составил $29,25 [26,73; 31,50]$ кг/м², ожирение имели 45 (42,5 %) пациентов. В анамнезе у 31 (29,3 %) пациента перенесенный ИМ, у 9 (8,5 %) ЧКВ, КШ у 1 (0,9 %) пациента. Длительность ГБ составила 15 [10; 20] лет, ИБС - 10 [2; 18] лет, ХСН 10 [5; 19] лет, длительность персистирующей формы ФП- 1,75 [0,1; 5] лет. Средний балл по шкале ШОКС составил $7,36 \pm 0,55$. Средняя дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы составила $314,5 \pm 42,8$ м. ФВ ЛЖ у пациентов составила 60 [52; 65] %. У 87 (82,1 %) пациентов зарегистрирована

сохраненная ФВ ЛЖ (>50 %), у 11 (10,4 %) умеренно сниженная ФВ ЛЖ (40-49 %), у 8 (7,5 %) сниженная ФВ ЛЖ (<40 %). У 88 (83,0 %) пациентов обнаружены признаки ДД ЛЖ. Среднее соотношение E/e' составило 8,0 [7,0; 15,5]. Уровень NT-proBNP у больных, включенных в исследование, составил 93,9 [27,1; 316,3] пг/мл. В группе больных ХСН и персистирующей формы ФП средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий) составил 3 балла, по шкале HAS-BLED (шкала оценки риска кровотечения) – 2 балла.

Для анализа полиморбидности были оценены: структура коморбидной патологии, количество коморбидных состояний в среднем на одного больного, количество больных с одним, двумя и тремя коморбидными состояниями в группах, индекс коморбидности Чарлсона.

В структуре коморбидной патологии когорты больных ХСН перенесенное ОНМК зарегистрировано у 7 (6,6 %) пациентов, ХОБЛ и/или БА у 18 (17,0 %) пациентов, СД 2 типа у 34 (32,1 %) пациентов, анемия у 21 (19,8 %) пациента.

Индекс коморбидности по Чарлсону составил $5,9 \pm 1,5$ баллов, что соответствует прогнозируемой 10-летней выживаемости 21 % и менее.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали ИАПФ или АРА, 48 (45,3 %) пациентов – БАБ, 1 (0,9 %) – дигоксин, 12 (11,3 %) пациентов – АМКР, 10 (9,4 %) принимали петлевые и тиазидные диуретики, антиагреганты принимали 57 (53,7 %) пациентов, 10 (9,4 %) – антиаритмики, из них 7 (6,6 %) пациентов получали амиодарон, 1 (0,9 %) пациент получал соталол и 2 (1,9 %) пациента пропafenон, антикоагулянты – 8 (7,5 %). Статины принимали 15 (14,2 %) пациентов, антиангинальные препараты – 40 (37,7 %) пациентов, сахароснижающие препараты – 20 (18,9 %) пациентов, 6 (5,7 %) пациентов получали инсулин. Ингаляционные глюкокортикоиды получали 5 (4,7 %) пациентов, БАМ короткого действия пользовались 7 (6,6 %) пациентов.

В зависимости от сердечного ритма больные были разделены на две группы. В первую группу вошли больные ХСН с синусовым ритмом ($n = 58$), во вторую – больные ХСН и персистирующей формой ФП ($n = 48$).

В дальнейшем было проведено 2 ретроспективных субанализа в когорте больных ХСН и персистирующей формой ФП ($n = 48$), которых разделили на терцили в зависимости от частоты пароксизмов для первого субанализа, и ЧСС во время приступа – для второго субанализа.

Распределение пациентов на терцили по частоте пароксизмов ФП осуществлялось на основании данных анамнеза в соответствии с записями амбулаторных карт. В первую терциль с частотой пароксизмов ФП 1 раз в год и реже вошли 20 пациентов. Во вторую терциль с частотой пароксизмов ФП чаще, чем 1 раз в год, но реже, чем 1 раз в месяц вошли 17 пациентов. В третью терциль с частотой пароксизмов ФП 1 раз в месяц и чаще вошли 11 пациентов. Группу сравнения составили больные ХСН с синусовым ритмом, включенные в исследование на 1 этапе (1 группа = 58 человек).

Распределение пациентов на терцили по ЧСС во время пароксизма ФП осуществлялось на основании данных ЭКГ в 12-стандартных отведениях, зарегистрированной в момент пароксизма ФП. В первую терциль с ЧСС до 80 ударов в 1 минуту вошли 7 человек, во вторую терциль с ЧСС от 80 до 110 ударов в 1 минуту было включено 11 человек, третью терциль с ЧСС более 110 ударов в 1 минуту составили 30 человек. Группу сравнения составили больные ХСН с синусовым ритмом, включенные на первом этапе исследования (1 группа = 58 человек).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методы диагностики ИБС и определения тяжести стабильной стенокардии

Диагноз ИБС был подтвержден у 31 (29,3 %) пациента перенесенным ИМ, выполненным ЧКВ у 9 (8,5 %) и КШ у 1 (0,9 %) пациентов. У 23 (21,7 %) пациентов диагноз стабильной стенокардии подтверждался позитивными результатами суточного мониторирования ЭКГ, у 42 (39,6 %) типичной клинической симптоматикой.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилась с помощью трехканального аппарата «Card(X)plore» («Meditech», Венгрия). В анализе ЭКГ использовали общепринятые параметры. Ишемия подтверждалась эпизодами депрессии сегмента ST на 0,1 мВ и более суммарной продолжительностью не менее 1 мин на фоне физической или эмоциональной нагрузки больного, в сочетании с ангинозным болевым синдромом или без него. При выполнении исследования пациенты придерживались обычной физической активности и заполняли индивидуальный дневник.

Тяжесть стабильной стенокардии определялась по ФК в соответствии с классификацией, предложенной Канадским сердечно-сосудистым обществом [46], представленной на рис. 2.2.

ФК	Критерии
I	<u>Обычная физическая нагрузка, такая как ходьба или подъем по лестнице, не вызывает приступа стенокардии.</u> Приступ стенокардии развивается в результате интенсивной, или быстрой, или длительной нагрузки
II	<u>Небольшое ограничение повседневной активности.</u> Приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, ходьбе или подъеме по лестнице после еды, либо в холодную или ветреную погоду или при эмоциональном стрессе. Ходьба более двух кварталов (более 200 м) по ровной местности и подъем более чем на 1 пролет по лестнице в среднем темпе и в нормальных условиях.
III	<u>Выраженное ограничение обычной физической активности.</u> Приступы стенокардии возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровной местности на расстоянии одного-двух кварталов (100-200 м) или подъеме на 1 пролет.
IV	<u>Невозможность выполнить какую-либо физическую деятельность без дискомфорта.</u> Стенокардия может возникнуть в покое

Рис. 2.2. Классификация тяжести стабильной стенокардии

2.2.2. Методы диагностики АГ

Артериальная гипертензия у пациентов была подтверждена в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2013 г.) по данным офисного АД, СМАД, данных амбулаторных карт, выписок из стационара [151].

У 78 (73,6 %) пациентов АГ подтверждена результатами домашнего мониторинга АД по данным индивидуальных дневников.

Всем пациентам выполнено определение офисного АД с соблюдением всех правил измерения АД.

2.2.3. Методы диагностики ХСН, определение ее стабильности и тяжести

Для диагностики ХСН определялись клинические симптомы и типичные признаки недостаточности кровообращения, оценивалось состояние систолической и диастолической функций ЛЖ по данным эхокардиографии, выполнен забор крови для определения концентрации NT-proBNP и ST2.

Тяжесть ХСН определялась по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева 2000 г. (рис. 2.3) [28]. ФК ХСН устанавливался в соответствии с суммарным количеством баллов по 10 пунктам: 0 баллов – ХСН отсутствует; до 3 баллов – I ФК; 4-6 баллов – II ФК; 7-9 баллов – III ФК; 10 баллов и более – IV ФК.

Стабильной ХСН была принята ХСН без изменения клинических симптомов и признаков с учетом баллов по шкале ШОКС в течение 4 недель и более.

Для верификации ФК ХСН, определенного клинически, использовался тест 6-минутной ходьбы. После разъяснения задачи пациент проходил дистанцию за 6 минут в приемлемо быстром для него темпе, время, затраченное на остановки для

отдыха, включалось в общий зачет, результат подсчитывался в метрах. В зависимости от пройденного пациентом расстояния определялся ФК (рис. 2.4).

1. Одышка: 0 – нет; 1 – при нагрузке; 2 – в покое;
2. Изменение веса в течение недели: 0 – нет; 1 – да;
3. Ощущение перебоев в работе сердца: 0 – нет; 1 – да;
4. Положение в постели: 0 – горизонтальное; 1 – приподнятый головной конец; 2 – просыпается от удушья; 3 – сидя;
5. Набухание шейных вен: 0 – нет; 1 – лежа; 2 – стоя;
6. Хрипы в легких: 0 – нет; 1 – нижние отделы; 2 – до лопаток; 3 – над всей поверхностью легких;
7. Наличие ритма галопа: 0 – нет; 1 – да;
8. Печень: 0 – не увеличена; 1 – до 5 см; 2 – более 5 см;
9. Отеки: 0 – нет; 1 – пастозность; 2 – отеки; 3 – анасарка;
10. Уровень САД: 0 – более 120 мм рт. ст.; 1 – 100–120 мм рт. ст.; 2 – менее 100 мм рт. ст.

Рис. 2.3. Шкала Оценки Клинического Состояния

ФК ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
Отсутствие ХСН	Более 551
I	426–550
II	301–425
III	151–300
IV	Менее 150

Рис. 2.4. ФК ХСН по результатам теста 6-минутной ходьбы

Для диагностики ХСН и оценки структурно-функциональных изменений левых отделов сердца пациентам проводилась ЭхоКГ, с использованием аппарата для ультразвукового исследования сердца (Samsung Accuvix A30, Южная Корея)

по стандартному протоколу. У больных второй группы ЭхоКГ проводили на следующий день после восстановления ритма.

Систолическая функция оценивалась по ФВ ЛЖ по методу Simpson, при наличии нарушений локальной сократимости ЛЖ подтверждалась применением метода Тейхольца. Сохраненной считали ФВ ЛЖ 50 % и более, 40-49 % - умеренно сниженной (промежуточной), менее 40 % - низкой [28].

Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца определяли по следующим показателям: конечный систолический и диастолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ и КДР ЛЖ), конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО ЛЖ и КДО ЛЖ), объем левого предсердия (ЛП, мл), а также объемные показатели, индексированные к площади поверхности тела (ППТ). ППТ определялась по модифицированной формуле DuBois D., DuBois DF. Определяли толщину задней стенки и межжелудочковой перегородки левого желудочка (ТЗСЛЖ, ТМЖП), ММЛЖ. ИММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к ППТ.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при проведении ЭхоКГ по трансмитральному диастолическому току крови (ТМДТ) и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана [185]. Определяли и анализировали следующие показатели: максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е), максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (А), их соотношение Е/А, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT). Диастолическую дисфункцию ЛЖ подтверждали при: $E/A < 1,0$ и/или $IVRT > 80$ мс или < 30 мс. По тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана определяли скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e'), в области боковой стенки (laterale e'), их среднее значение (среднее e'), соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (Е) к среднему e' (E/e'). По данным тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии от 2015г. были приняты следующие критерии диастолической

дисфункции ЛЖ: septale $e' < 7$ см/с, laterale $e' < 10$ см/с, или при их среднем значении $e' < 9$ см/с, или $E/e' > 14$, E/e' septale > 15 , E/e' laterale > 13 или комбинация этих показателей [166].

Для диагностики и определения тяжести ХСН определяли уровень NT-proBNP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов «Biomedica Group» (Австрия). Значения NT-proBNP были представлены в пмоль/л, нормальными значениями считались 4,45–8,25 пмоль/л. Полученные результаты в пмоль/л переведены в пг/мл с использованием специального конвертора [<http://unitslab.com/ru.>]. Диагностический уровень NT-proBNP для диагностики ХСН считался более 125,0 пг/мл.

Для уточнения диагноза ХСН выполнено определение концентрации стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (ST2) в сыворотке крови с использованием реактива «Critical Diagnostics» (США) методом иммуноферментного анализа. Референсные значения ST2 составили 1,75–34,3 нг/мл.

2.2.4. Методы диагностики ФП

Все пациенты с персистирующей формой ФП были включены в исследование и обследованы в момент пароксизма ФП. Пароксизм ФП был зафиксирован при проведении ЭКГ в 12-стандартных отведениях с использованием прибора «HeartScreen 60G», длительность пароксизма ФП составляла не менее 7 суток с последующей медикаментозной или электрической кардиоверсией при постановке диагноза персистирующей формы ФП по данным записей амбулаторных карт и/или выписных эпикризов из стационара, проводилась оценка средней ЧСС во время пароксизма ФП.

2.2.5. Методы оценки состояния почек

Для оценки клубочковой функции почек определяли СКФ, расчетным методом по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology

Collaboration) по уровню сывороточного креатинина (СКД-EPICre), а также по уровню цистатина С в сыворотке крови (СКД-EPICys). Для определения концентрации цистатина С в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Нормальными значениями концентрации цистатина С в сыворотке крови считали $1043,1 \pm 107,5$ нг/мл. Также определяли клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Cockcroft-Gault.

Для оценки функции почечных канальцев определяли концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - NGAL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Референсными значениями NGAL приняты 0,9-4,5 нг/мл

2.2.6. Методы оценки функционального состояния артерий

Функциональное состояние артериальной стенки оценивалось с помощью прибора «Arteriograph 24 Tensiomed» (Венгрия). При проведении неинвазивной артериографии были определены следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), индекс аугментации в аорте (AIХ_{ao}), центральное артериальное давление (SBP_{ao}). Нормальными значениями считали PWV_{ao} с учетом возраста – от $7,2 \pm 1,63$ до $7,8 \pm 1,87$ м/с, AIХ_{ao} < -10%, SBP_{ao} с учетом возраста и пола от $103,5 \pm 1,79$ до $114,5 \pm 11,5$ мм рт ст для систолического АД, от $69,71 \pm 1,9$ до $81,0 \pm 1,0$ мм рт ст для диастолического АД.

Для оценки состояния коллагенового матрикса и выраженности процессов коллагенообразования в тканях выполнено определение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактива «Aviscera Bioscience» (США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл.

2.3. Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис. 2.5.

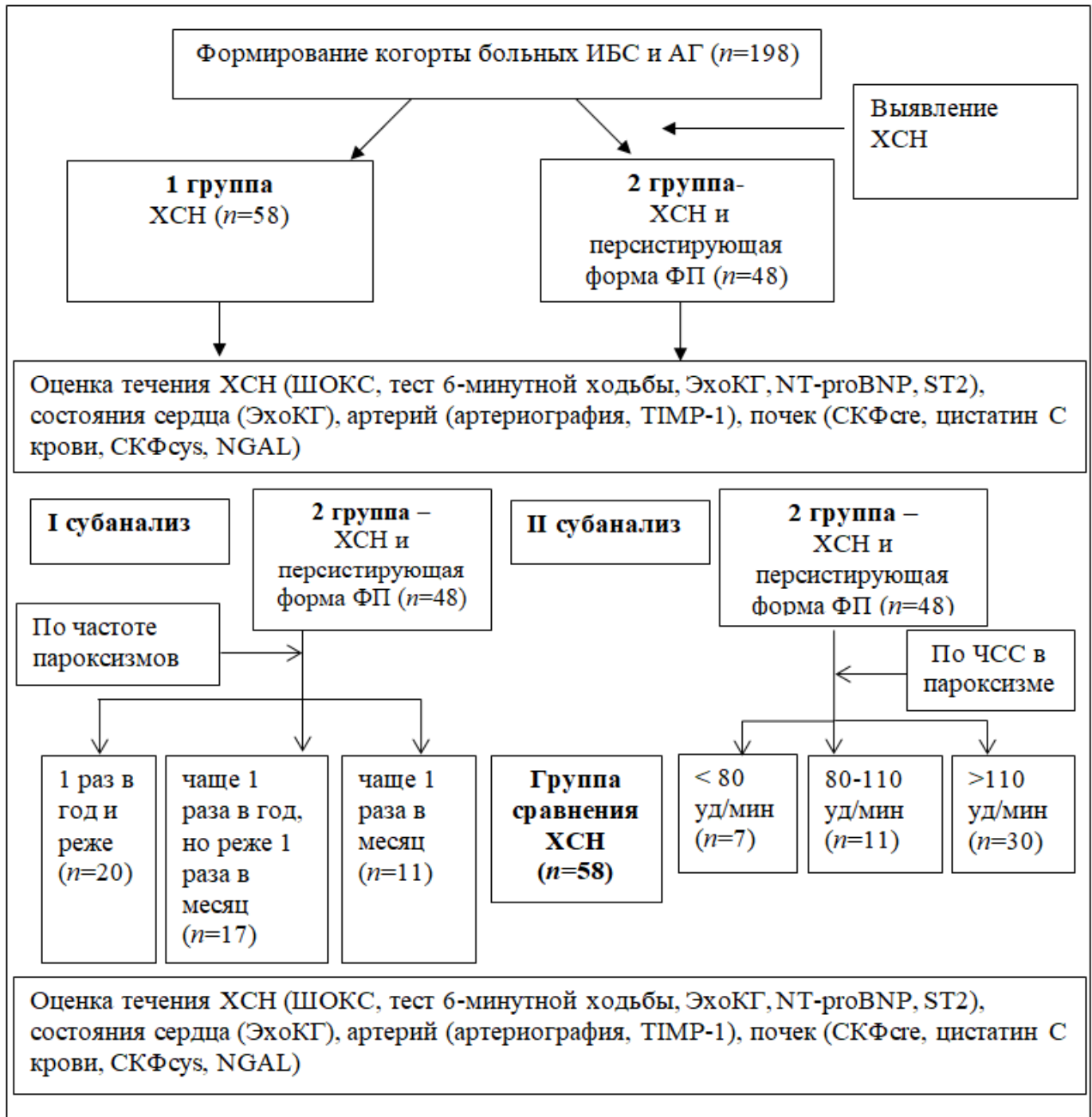


Рис. 2.5. Дизайн исследования

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения

количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков в сравниваемых группах производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений при нормальном распределении ($M \pm SD$), расчет медианы и 25% и 75% перцентилей (1-й и 3-й квартили) осуществлялся при ненормальном распределении ($Me [LQ; UQ]$). Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (число обследованных), частота проявления признака в процентах (%).

При сравнении переменных использовались показатели для независимых выборок. При сравнении качественных номинальных признаков применялся критерий Хи-квадрат (χ^2). При сравнении количественных показателей при нормальном распределении двух групп использовался t -критерий Стьюдента, а при сравнении нескольких групп проводился дисперсионный анализ.

При сравнении качественных порядковых и количественных показателей при ненормальном распределении применялись непараметрические критерии: двух групп – критерий Манна-Уитни, четырех групп – критерий Краскела-Уоллиса.

Исследование взаимосвязи между признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, а также методом линейной и экспоненциальной регрессии.

За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят $p < 0,05$ при сравнении двух групп, при сравнении четырех групп $p_{mg} < 0,013$.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1. Характеристика клинико-anamnestических показателей больных хронической сердечной недостаточностью с учетом сердечного ритма

Больные ХСН в сочетании с ИБС и АГ были разделены на две группы в зависимости от наличия/отсутствия у них персистирующей формы ФП. Первую группу составили больные ХСН с синусовым ритмом ($n = 58, 54,7 \%$), во вторую группу вошли больные ХСН с персистирующей формой ФП, обследованные в момент пароксизма ФП ($n = 48, 45,3 \%$). Характеристика показателей клинических и анамнестических данных пациентов по группам продемонстрированы в табл. 3.1. В табл. 3.2 представлена количественная структура коморбидной патологии больных ХСН по группам с учетом сердечного ритма.

Статистически значимые различия по полу, возрасту, ИМТ, длительности ГБ, длительности и тяжести ИБС между группами отсутствовали.

Анализ клинико-anamnestической картины у больных первой и второй групп показал, что у больных ХСН в сочетании с персистирующей формой ФП на момент включения в исследование уровень ЧСС был статистически значимо выше по сравнению с больными ХСН и синусовым ритмом и составил $119,5 [94,0;132,3]$ против $64,5 [57,3;75,0]$ ударов в 1 мин ($p < 0,001$). У больных ХСН и синусовым ритмом уровень САД на момент включения в исследование был статистически значимо выше ($p = 0,017$).

Таблица 3.1

Характеристика клинико-anamnestических показателей больных ХСН с учётом сердечного ритма ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
Пол, абс.м/ж	21/37	16/32	0,989/0,982
Возраст, лет	69,8 ± 10,5	67,8 ± 11,6	0,337
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	25/43,1	20/41,7	0,933
ИМТ, кг/м ²	29,8 [26,6; 31,7]	29,2 [26,9; 31,3]	0,952
ЧСС, уд/мин	64,5 [57,3; 75,0]	119,5 [94,0; 132,3]	<0,001
САД, мм рт. ст.	140,0 [120,0; 160,0]	130,0 [120,0; 140,0]	0,017
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [80,0; 90,0]	80,0 [80,0; 80,0]	0,245
Длительность ГБ, лет	20,0 [10,0; 20,0]	15,0 [10,0; 20,0]	0,099
Длительность ИБС, лет	10,0 [3,0; 20,0]	8,0 [1,0; 15,0]	0,607
ИМ в анамнезе, абс./%	22/37,9	9/18,75	0,159
ЧКВ и КШ, абс./%	9/15,5	1/2,1	0,068
ФК стенокардии	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,525
СД 2 типа, абс./%	19/32,8	14/29,2	0,930
Инсульт или ТИА в анамнезе, абс./%	4/6,9	3/6,3	0,789
ХОБЛ, абс./%	9/15,5	2/4,2	0,159
Общий холестерин, ммоль/л	4,52 ± 1,42	4,95 ± 1,18	0,099
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,0; 6,5]	5,6 [4,9; 6,5]	0,859
Гемоглобин, г/л	125,7 ± 15,9	124,0 ± 17,7	0,623

Примечание.* – здесь и далее в таблицах жирным шрифтом обозначены статистически значимые показатели ($p < 0,05$).

Структура полиморбидности, количество коморбидных состояний в среднем на 1 пациента, количество коморбидных состояний у пациентов между группами статистически значимо не различались.

Индекс коморбидности по Чарлсону статистически значимо был выше у больных ХСН и синусовым ритмом ($p = 0,001$), но, эти данные для дальнейшего анализа мы не можем использовать, так как данный показатель не учитывает

наличие/отсутствие ФП, ренальной дисфункции и некорректен в группе пациентов среднего возраста.

Таблица 3.2

Количественная структура коморбидной патологии больных ХСН с учётом сердечного ритма ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
Кол-во коморбидных состояний в среднем на 1 пациента	0,93	0,86	0,696
Кол-во больных с 1 коморбидным состоянием, абс./%	24/41,4	15/31,3	0,463
Кол-во больных с 2 коморбидными состояниями, абс./%	12/20,7	13/27,1	0,545
Кол-во больных с 3 коморбидными состояниями, абс./%	2/3,4	0/0	0,202
Индекс коморбидности по Чарлсону, балл	6,3 ± 1,4	5,4 ± 1,4	0,001

При оценке связи между наличием ФП и ЧСС на момент поступления (в момент пароксизма ФП) выявлена прямая средней степени зависимости корреляция ($r = 0,66$; $p < 0,05$).

Данные о структуре постоянной амбулаторной лекарственной терапии больных ХСН первой и второй групп представлены в табл. 3.3.

Анализ структуры постоянно принимаемой лекарственной терапии показал, что больные ХСН и персистирующей формой ФП статистически значимо чаще принимали антиаритмические препараты ($p = 0,003$) и антикоагулянты ($p = 0,009$). Применение других групп препаратов больными между группами статистически значимо не различалось.

Таблица 3.3

Структура амбулаторной лекарственной терапии больных ХСН в зависимости от сердечного ритма ($n = 106$)

Лекарственный препарат	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
ИАПФ/АРА, абс./%	58/100	48/100	0,890
БАБ, абс./%	26/44,8	22/45,8	0,911
АМКР, абс./%	10/17,2	2/4,2	0,111
Сердечные гликозиды, абс./%	0/0	1/2,0	0,932
Диуретики, абс./%	6/10,3	4/8,3	0,911
Антикоагулянты, абс./%	0/0	8/16,7	0,009
Антиагреганты, абс./%	38/65,5	19/39,6	0,190
Статины, абс./%	11/18,9	4/8,3	0,278
Антиангинальные средства (нитраты, триметазидин, БКК), абс./%	28/48,3	12/25,0	0,137
Гипогликемические препараты, абс./%	13/22,4	7/14,6	0,545
Инсулин, абс./%	4/6,9	2/4,2	0,880
Ингаляционные глюкокортикоиды, абс./%	3/5,2	2/4,2	0,820
БАМ, абс./%	5/8,6	2/4,2	0,639
Антиаритмики, абс./%	0/0	10/20,8	0,003

3.2. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий

Показатели, демонстрирующие особенности течения и тяжесть ХСН в первой и второй группах больных, представлены в табл. 3.4.

При сравнении особенностей течения ХСН статистически значимой разницы в длительности ХСН и ее тяжести выявлено не было. Так, средний балл по шкале ШОКС в первой группе составил $7,4 \pm 1,4$ во второй $7,3 \pm 1,6$ ($p = 0,802$),

а дистанция при проведении теста 6-минутной ходьбы $316,6 \pm 44,7$ и $301,4 \pm 32,2$ метров соответственно ($p = 0,502$). Концентрация NT-proBNP статистически значимо между группами не различалась ($p = 0,674$). Уровень ST2 в обеих группах превысил референсные значения и составил в первой группе $43,1 [32,2; 69,0]$ нг/мл, во второй группе $45,0 [36,2; 75,0]$ нг/мл без статистически значимой разницы ($p = 0,377$).

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика особенностей течения и тяжести ХСН по группам обследуемых ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
Длительность ХСН, лет	10,0 [5,0; 10,0]	10,0 [5,0; 15,0]	0,647
Длительность ФП, лет	-	1,8 [0,1; 5,0]	-
ФК ХСН	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,525
ШОКС, баллы	$7,4 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,6$	0,802
Тест 6-минутной ходьбы, м	$316,6 \pm 44,7$	$301,4 \pm 32,2$	0,506
ФВ ЛЖ, %	60,0 [52,0; 65,8]	60,0 [52,8; 64,0]	0,929
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	45/77,6	42/87,5	0,787
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	7/12,1	4/8,3	0,321
E/e' среднее, см/с	9,0 [7,0; 15,0]	14,0 [9,0; 15,0]	0,020
NT-proBNP, пг/мл	125,9 [25,8; 332,4]	133,2 [37,2; 180,3]	0,674
ST2, нг/мл	43,1 [32,2; 69,0]	45,0 [36,2; 75,0]	0,377

В обеих группах у большинства больных наблюдалась сохраненная систолическая функция: у 77,6 % и 87,5 % соответственно без статистически значимой разницы ($p = 0,787$). У больных ХСН и персистирующей формой ФП наблюдалась более тяжелая диастолическая дисфункция, оцененная по соотношению E/e' ($p = 0,020$) по сравнению с больными ХСН и синусовым ритмом.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой умеренной степени взаимосвязь между соотношением E/e' и наличием ФП при ХСН ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

3.3. Особенности структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий

Показатели структурного ремоделирования левых отделов сердца по данным эхокардиографии представлены в табл. 3.5 по группам пациентов.

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика показателей структурной перестройки левых отделов сердца по данным эхокардиографии по группам пациентов
($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
КСР ЛЖ, см	3,0 [2,8; 3,3]	3,0 [2,8; 3,3]	0,504
КДР ЛЖ, см	4,7 [4,6; 5,2]	4,8 [4,4; 5,1]	0,533
КДО ЛЖ, мл	89,4 ± 41,8	82,6 ± 38,6	0,568
КСО ЛЖ, мл,	41,9 ± 35,7	37,0 ± 27,9	0,631
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	83,0 [62,3; 101,8]	76,5 [60,8; 95,0]	0,316
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	30,0 [22,5; 45,5]	31,0 [23,0; 39,3]	0,674
ЗСЛЖ, см,	11,95 ± 1,97	12,25 ± 1,99	0,493
МЖП, см,	12,55 ± 1,94	12,48 ± 1,79	0,832
ИММЛЖ, г/м ²	121,0 [103,0; 146,3]	119,0 [99,5; 146,3]	0,611
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	43,1 ± 11,6	58,9 ± 6,6	<0,001

В группе больных ХСН и персистирующей формы ФП индекс объема ЛП статистически значимо преобладал по сравнению с группой больных ХСН и синусовым ритмом и составил $58,9 \pm 6,6$ и $43,1 \pm 11,6$ мл соответственно ($p < 0,001$).

По другим показателям структурного ремоделирования левых отделов сердца: КСР и КСО ЛЖ, КДР и КДО ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ИММЛЖ группы статистически значимо не отличались.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая средней степени взаимосвязь между наличием персистирующей формы ФП и индексом объема ЛП ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Показатели диастолической функции ЛЖ по данным трансмитрального кровотока и тканевой доплерометрии в группах больных представлены для сравнения в табл. 3.6.

Таблица 3.6

Сравнительная характеристика показателей диастолической функции ЛЖ по группам пациентов ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
IVRT,мс	102,0 [96,5; 106,0]	102,0 [96,5; 107,5]	0,778
E/A,	1,00 [1,00; 1,30]	0,95 [0,70; 1,00]	0,002
Laterale e', см/с	8,0 [7,0; 9,0]	7,0 [7,0; 9,0]	0,021
Septale e', см/с	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [5,0; 7,5]	0,028
E/e' среднее, см/с	9,0 [7,0; 15,0]	14,0 [9,0; 15,0]	0,020

Увеличение IVRT более 80 мс наблюдалось в обеих группах без статистически значимых различий ($p = 0,778$). Соотношение E/A составило 1,00 [1,00; 1,30] в первой группе и 0,95 [0,70; 1,00] со статистически значимой разницей ($p = 0,002$). Показатели диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана соответствовали диагностическим критериям диастолической дисфункции, статистически значимо различались между группами и составили: laterale e' 8,0 [7,0; 9,0] см/с в первой группе и 7,0 [7,0; 9,0] см/с во второй группе ($p = 0,021$), septale e' 7,0 [6,0; 8,0] см/с в первой группе и 7,0 [5,0; 7,5] см/с во второй группе ($p = 0,028$). Соотношение E/e' среднее составило в группе больных ХСН и синусовым ритмом 9,0 [7,0; 15,0] и 14,0 [9,0; 15,0] см/с в группе больных ХСН и ФП ($p = 0,020$).

Корреляционный анализ определил взаимосвязи между наличием персистирующей формы ФП и показателями диастолической дисфункции: с E/e' среднее - прямой умеренной степени ($r = 0,31$ $p < 0,05$), обратной умеренной степени с laterale e' ($r = -0,30$; $p < 0,05$) и septale e' ($r = -0,30$; $p < 0,05$).

Соответственно, структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца у больных ХСН и персистирующей формой ФП характеризуется значительным увеличением индекса объема ЛП и развитием более тяжелой диастолической дисфункции по сравнению с больными ХСН и синусовым ритмом.

3.4. Особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий

В табл. 3.7 для сравнения по группам пациентов представлены показатели, отражающие состояние клубочкового и канальцевого аппарата почек.

Таблица 3.7

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, по группам пациентов ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	79,2 [72,5; 92,9]	90,3 [70,6; 99,8]	0,199
КК (Cockcroft-Gault), мл/мин	74,0 [63,7; 85,8]	74,4 [52,8; 98,8]	0,891
СКФ (СКД-ЕРI _{cre}), мл/мин/1,73 м ²	70,3 ± 16,2	68,0 ± 20,7	0,655
СКФ (СКД-ЕРI) _{<60} мл/мин/1,73 м ² , абс./%	16/27,6	21/43,8	0,287
Цистатин С, нг/мл	1963,0 [1412,0; 2870,5]	2201,0 [1608,1; 2741,0]	0,736
СКФ (СКД-ЕРI _{cys}), мл/мин/1,73 м ²	39,5 [17,0; 44,5]	37,0 [19,0; 40,5]	0,713
NGAL, нг/мл	0,8 [0,6; 1,0]	1,1 [0,7; 1,4]	0,007

При сравнении показателей фильтрационной функции почек: СКФ по креатинину и по цистатину С – статистически значимых различий между группами не выявлено. Следует отметить, что СКФ рассчитанная по цистатин С-зависимой формуле СКД-ЕРI была значительно ниже (в 1,8 раза) по сравнению со СКФ, рассчитанной по креатинин-зависимой формуле СКД-ЕРI в обеих группах.

Уровень NGAL был статистически значимо выше в группе пациентов с ХСН и персистирующей формой ФП по сравнению с пациентами с ХСН и синусовым ритмом и составил 0,8 [0,6; 1,0] нг/мл и 1,1 [0,7; 1,4] нг/мл соответственно ($p = 0,007$).

При проведении корреляционного анализа между NGAL и наличием ФП выявлена прямая умеренной степени взаимосвязь ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Таким образом, нарушение фильтрационной функции почек, оцененное по СКФ (СКД-EPiCys), выражено одинаково в обеих группах больных ХСН, независимо от сердечного ритма. Для больных ХСН и персистирующей формой ФП характерна более выраженная канальцевая дисфункция в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом.

3.5. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий

Табл. 3.8 иллюстрирует показатели структурно-функциональной перестройки артерий в первой и второй группе.

Таблица 3.8

Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния артерий, по группам пациентов ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
PWV_{ao}, м/с	7,3 [6,6; 8,6]	11,0 [8,1; 11,4]	<0,001
AIХ _{ao} , %	28,2 [7,3; 42,0]	44,5 [31,3; 45,2]	0,228
SBP _{ao} , мм рт. ст.	132,9 ± 20,0	128,4 ± 28,3	0,521
ТИМР-1, нг/мл	153,2 [137,1; 166,3]	166,8 [156,3; 176,9]	<0,001

Сравнительная оценка показателей функционального состояния артерий выполнена по данным артериографии. У больных ХСН и ФП PWV_{ao} была статистически значимо выше по сравнению с больными ХСН и синусовым

ритмом и составила 7,3 [6,6; 8,6] м/с и 11,0 [8,1; 11,4] м/с соответственно. AIX_{ao} и SBP_{ao} между группами статистически значимо не различались.

Уровень маркера системного коллагенообразования TIMP-1 в обеих группах превысил референсные значения и составил в первой группе - 153,2 [137,1; 166,4] нг/мл, во второй - 166,8 [156,3; 176,9] нг/мл со статистически значимой разницей ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ определил прямую средней степени взаимосвязь между наличием персистирующей формы ФП и PWV_{ao} ($r = 0,57; p < 0,05$), а также, прямую умеренной степени взаимосвязь ФП с уровнем TIMP-1 ($r = 0,36; p < 0,05$).

Таким образом, ХСН в сочетании с персистирующей формой ФП характеризуется более выраженной структурно-функциональной перестройкой артерий (артериальной жесткостью), оцененной по PWV_{ao} , за счет более активного системного фиброза, оцененного по концентрации TIMP-1, в сравнении с ХСН и синусовым ритмом.

Корреляционный анализ маркера коллагенообразования выявил прямую умеренной степени взаимосвязь между уровнем TIMP-1 и E/e' среднее ($r = 0,31; p < 0,05$), а также обратную умеренной степени взаимосвязь между концентрациями TIMP-1 и NT-proBNP ($r = -0,31; p < 0,05$).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что пациенты с ХСН и персистирующей формой ФП на момент обследования (в момент пароксизма ФП) имели более высокий уровень ЧСС. Структура коморбидной патологии в группах не отличалась. Длительность ХСН и ее тяжесть в обеих группах была сопоставима, в обеих группах преобладала ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

У больных ХСН и персистирующей формой ФП структурно-функциональная перестройка левых отделов сердца и артериальной стенки выражена в большей степени, за счет более активного системного патологического коллагенообразования (фиброза). Различия в нарушении фильтрационной функции почек в группах не выявлены, в тоже время, оценка

СКФ по формуле СКD-EPI_{сус} более чувствительна и информативна по сравнению с СКD-EPI_{cre} в обеих группах.

Для больных ХСН и персистирующей формой ФП характерна более выраженная канальцевая дисфункция в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом.

3.6. Сочетанное поражение органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий

Сравнительная характеристика сочетанного поражения органов-мишеней в зависимости от сердечного ритма представлена в табл. 3.9.

Таблица 3.9

Сравнительная характеристика сочетанного поражения органов-мишеней, по группам пациентов ($n = 106$)

Показатель	Первая группа, (больные ХСН, $n = 58$)	Вторая группа, (больные ХСН и ФП, $n = 48$)	p
Кол-во пациентов с поражением сердца, абс./%	33/56,9	29/60,4	0,852
Кол-во пациентов с поражением артерий, абс./%	20/34,5	41/85,4	0,007
Кол-во пациентов с поражением почек, абс./%	16/27,6	21/43,8	0,230
Кол-во пациентов с сочетанным поражением сердца и артерий, абс./%	8/13,8	23/47,9	0,005
Кол-во пациентов с сочетанным поражением сердца и почек, абс./%	11/19,0	13/27,1	0,432
Кол-во пациентов с сочетанным поражением артерий и почек, абс./%	4/6,9	19/39,6	0,002
Кол-во пациентов с сочетанным поражением сердца, артерий и почек, абс./%	1/1,7	12/25	0,002

При сравнении групп по абсолютному количеству пациентов с поражением органов-мишеней ХСН были приняты следующие критерии.

Поражение сердца как органа-мишени ХСН признавали при увеличении E/e' среднее > 14 , и/или NT-proBNP $> 125,0$ пг/мл, и/или ST2 $> 34,3$ нг/мл. Поражением артерий как органа-мишени ХСН считали увеличение PWV_{ao} более 7,8 м/с. За критерий поражения почек как органа-мишени ХСН было принято уменьшение СКФ (СКД-ЕPI) < 60 мл/мин/1,73м² и/или увеличение уровня NGAL более 4,5 нг/мл.

Поражение артерий в группе пациентов ХСН и персистирующей формой ФП встречалось статистически значимо чаще ($p = 0,007$). Сочетанное поражение органов-мишеней у больных ХСН и персистирующей ФП, также, статистически значимо преобладает по сравнению с группой больных ХСН и синусовым ритмом: сочетанное поражение сердца и артерий ($p = 0,005$), сочетанное поражение артерий и почек ($p = 0,002$).

Количество пациентов с сочетанием поражения сердца, артерий и почек в первой группе составило 1 человек (1,7 %), во второй группе 12 человек (25 %) со статистически значимой разницей ($p = 0,002$).

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧАСТОТЫ ПАРОКСИЗМОВ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ВО ВРЕМЯ ПАРОКСИЗМОВ.

4.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональной ремоделирования органов-мишеней на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов

Группа больных ХСН и персистирующей формой ФП (2 группа = 48 человек) была разделена на три терции в зависимости от частоты пароксизмов ФП в анамнезе. В первую терцию с частотой пароксизмов ФП 1 раз в год и реже вошли 20 человек. Во вторую терцию с частотой пароксизмов ФП чаще, чем 1 раз в год, но реже, чем 1 раз в месяц вошли 17 человек. В третью терцию с частотой пароксизмов ФП 1 раз в месяц и чаще вошли 11 пациентов. Группу сравнения составили больные ХСН с синусовым ритмом, включенные в исследование на первом этапе (58 человек). Структура лекарственной терапии между терциями статистически значимо не различалась. Различий между терциями по среднему баллу шкалы CHA₂DS₂-VASc и шкалы HAS-BLED не выявлено.

4.1.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности и структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов фибрилляции предсердий.

Сравнительный анализ тяжести ХСН и показателей структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных ХСН и

персистирующей формой ФП в зависимости от частоты приступов ФП в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом представлен в табл. 4.1 и 4.2.

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика тяжести ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от частоты пароксизмов ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 20$)	2 терциль ($n = 17$)	3 терциль ($n = 11$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
ФК ХСН	3 [2; 3]	2 [2; 3]	3 [3; 3]	3 [2; 3]	0,267
ШОКС, балл	7,4 ± 1,5	7,2 ± 1,7	7,3 ± 1,7	7,4 ± 1,4	0,957
Тест 6-минутной ходьбы, м	289,6 ± 44,7	293,6 ± 40,2	304,6 ± 38,6	316,6 ± 44,7	0,625
ФВ ЛЖ, %	56,0 [49,3; 63,0]	63,0 [56,0; 64,0]	61,0 [59,0; 65,5]	60,0 [52,0; 65,8]	0,138
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	15/71,4	16/94,1	11/100	45/77,6	0,268
E/e' среднее, см/с	13,5 [9,0; 15,0]	14,0 [9,0; 16,0]	15,0 [9,5; 15,5]	9,0 [7,0; 15,0]	0,012
NT-proBNP, пг/мл	92,5 [75,9; 168,5]	88,8 [11,8; 138,7]	178,6 [154,8; 219,0]	125,9 [25,8; 332,4]	0,005
ST2, нг/мл	49,5 [31,0; 58,5]	49,6 [34,4; 168,0]	68,0 [58,2; 124,4]	45,0 [36,2; 75,0]	0,012
ST2 > 34,3 нг/мл, абс./%	10/50,0	12/70,6	11/100	32/55,2	0,007

Примечание. * – здесь и далее в таблицах жирным шрифтом обозначены статистически значимые показатели ($p_{mg} < 0,013$).

При оценке тяжести ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от частоты пароксизмов статистически значимой разницы по ФК, среднему баллу шкалы ШОКС, тесту 6-минутной ходьбы между группами не выявлено.

Статистически значимые различия между группами были получены при оценке тяжести ХСН по уровню NT-proBNP ($p_{mg} = 0,005$) и уровню ST2 ($p_{mg} = 0,012$). Ранговое сравнение показало, что уровни NT-proBNP и ST2 при частоте пароксизмов ФП 1 раз в месяц и чаще (третья терциль) были статистически значимо выше по сравнению с больными ХСН и синусовым ритмом ($p < 0,05$). Также, в терцилях больных ХСН и ФП абсолютное число

пациентов с увеличением ST2 выше референсных значений было статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p_{mg} = 0,007$).

Таблица 4.2

Сравнительная характеристика показателей структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от частоты пароксизмов ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 20$)	2 терциль ($n = 17$)	3 терциль ($n = 11$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
КСР ЛЖ, см	3,0 [2,8; 3,5]	3,2 [2,9; 3,4]	2,8 [2,7; 3,1]	3,0 [2,8; 3,3]	0,168
КДР ЛЖ, см	4,7 [4,4; 5,1]	5,0 [4,6; 5,2]	4,5 [4,3; 5,1]	4,7 [4,6; 5,2]	0,369
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	72,0 [59,3; 95,0]	86,0 [70,0; 95,0]	71,0 [44,0; 79,0]	83,0 [62,3; 101,8]	0,232
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	32,5 [22,8; 40,8]	37,0 [24,0; 40,0]	25,0 [19,0; 28,0]	30,0 [22,5; 45,5]	0,096
ЗСЛЖ, см	11,80 ± 1,70	12,94 ± 2,14	12,00 ± 2,14	11,95 ± 0,51	0,510
МЖП, см	12,25 ± 1,45	12,82 ± 1,94	12,36 ± 2,16	12,55 ± 0,50	0,904
ИММЛЖ, г/м ²	107,0 [89,8; 131,0]	126,0 [112,0; 150,0]	123,0 [100,0; 136,0]	121,0 [103,0; 146,3]	0,437
Объем ЛП/ППТ, мл/м²*	57,5 ± 5,6	57,9 ± 7,4	59,4 ± 7,0	43,1 ± 11,6	<0,001
IVRT, мс	98,0 [92,0; 102,0]	103,0 [99,0; 109,0]	103,0 [99,0; 106,0]	102,0 [96,5; 106,0]	0,067
E/A,	1,00 [0,81; 1,00]	0,70 [0,62; 1,00]	1,00 [0,72; 1,00]	1,00 [1,00; 1,30]	0,006
Laterale e', см/с	9,0 [7,0; 10,0]	8,0 [7,0; 10,0]	7,5 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 10,0]	0,012
Septale e', см/с	7,0 [6,0; 7,3]	7,0 [6,0; 8,0]	6,5 [6,0; 8,5]	7,0 [7,0; 9,0]	0,012
E/e' среднее, см/с	13,5 [9,0; 15,0]	14,0 [9,0; 16,0]	15,0 [9,5; 15,5]	9,0 [7,0; 15,0]	0,012

Показатели структурного ремоделирования левых отделов сердца: КСР и КДР ЛЖ, индексированные показатели КСО и КДО ЛЖ, ЗСЛЖ, МЖП, ИММЛЖ от частоты пароксизмов ФП статистически значимо не различались. Индекс объема ЛП статистически значимо возрастал с увеличением частоты пароксизмов ФП и составил в первой терциле $57,5 \pm 5,6$ мл, во второй $57,9 \pm 7,4$ мл и в третьей терциле $59,4 \pm 7,0$ мл, против $43,1 \pm 11,6$ мл в группе сравнения ($p_{mg} < 0,001$).

Показатели диастолической дисфункции ЛЖ: E/A, laterale e', septale e', E/e' среднее с увеличением частоты пароксизмов ФП статистически значимо отличались. Так, показатель E/e' среднее в первой терциле составил 13,5 [9,0; 15,0], во второй терциле 14,0 [9,0; 16,0] и 15,0 [9,5; 15,5] см/с в третьей терциле, против 9,0 [7,0; 15,0] см/с в группе сравнения ($p_{mg} = 0,012$).

Корреляционный анализ определил наличие прямых средней степени взаимосвязей между частотой пароксизмов ФП и индексом объема ЛП ($r = 0,38$; $p < 0,05$); E/e' среднее ($r = 0,30$; $p < 0,05$); уровнем NT-proBNP ($r = 0,31$; $p < 0,05$); и уровнем ST2 ($r = 0,31$; $p < 0,05$). А также, обратных средней степени взаимосвязей частоты пароксизмов ФП и E/A ($r = -0,31$; $p < 0,05$); laterale e' и septale e' ($r = -0,30$ $p < 0,05$).

4.1.2. Особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов

Показатели оценки функционального состояния почек у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от частоты пароксизмов ФП в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом представлены в табл. 4.3.

Анализ показателей фильтрационной функции почек в группах статистически значимых различий не выявил. Статистически значимые различия определялись при оценке состояния почечных канальцев. Так, уровень NGAL увеличивался в подгруппах с увеличением частоты пароксизмов ФП и составил 1,1 [1,0; 1,6] нг/мл в первой терциле, 1,1 [0,7; 1,8] нг/мл во второй терциле и 1,2 [0,7; 1,9] нг/мл в третьей терциле и 1,1 [0,7; 1,4] нг/мл в группе сравнения ($p_{mg} < 0,001$). Увеличение уровня NGAL выше референсных значений отмечено только в третьей терциле – с частотой пароксизмов 1 раз в месяц и чаще.

Корреляционный анализ определил прямую средней степени зависимость уровня NGAL и частоты пароксизмов ФП ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

Сравнительная характеристика показателей функционального состояния почек у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от частоты пароксизмов ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 20$)	2 терциль ($n = 17$)	3 терциль ($n = 11$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	82,0 [70,6; 99,7]	77,2 [68,9; 99,9]	97,4 [95,3; 110,9]	90,3 [70,6; 99,8]	0,137
КК (Cockcroft-Gault), мл/мин	74,4 [55,0; 100,8]	78,8 [56,8; 110,7]	62,3 [52,4; 84,8]	74,4 [52,8; 98,8]	0,701
СКФ (СКД-EPiCre), мл/мин/1,73 м ²	70,9 ± 20,2	70,9 ± 21,1	58,2 ± 19,7	68,0 ± 20,7	0,230
СКФ (СКД-EPi) < 60 мл/мин/1,73 м ² , абс./%	6/30,0	7/41,2	5/45,5	20/41,7	0,362
Цистатин С, нг/мл	2120,0 [1627,0; 3027,2]	2716,0 [2109,3; 2751,4]	1952,0 [1349,5; 2286,5]	2201,0 [1608,1; 2741,0]	0,332
СКФ (СКД-EPiCys), мл/мин/1,73 м ²	37,0 [15,0; 41,5]	31,0 [18,0; 38,9]	36,0 [23,5; 52,5]	37,0 [19,0; 40,5]	0,132
NGAL, нг/мл	1,1 [1,0; 1,6]	1,1 [0,7; 1,8]	1,2 [0,7; 1,9]	1,1 [0,7; 1,4]	<0,001
NGAL >4,5 нг/мл, абс./%	0/0	0/0	2/18,2	0/0	0,002

4.1.3. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты пароксизмов

Показатели структурно-функциональной перестройки артерий в подгруппах больных ХСН и ФП и группы больных ХСН и синусным ритмом представлены в табл. 4.4.

Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния артерий у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от частоты пароксизмов ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 20$)	2 терциль ($n = 17$)	3 терциль ($n = 11$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
PWV_{ao}, м/с	11,2 [8,6; 11,6]	11,1 [8,1; 11,9]	11,3 [8,4; 11,9]	11,0 [8,1; 11,4]	0,002
PWV_{ao} > 7,8 м/с, абс./%	17/85,0	13/76,5	10/90,9	13/22,4	0,005
AIХ_{ao}, %	44,3 [31,0; 46,0]	46,0 [25,5; 46,1]	47,3 [25,1; 49,2]	44,5 [31,3; 45,2]	0,005
AIХ _{ao} > - 10%, абс./%	20/100	17/100	11/100	58/100	1,0
SBP_{ao}, мм рт. ст.	142,1 ± 25,2	124,1 ± 19,5	107,4 ± 22,5	128,4 ± 28,3	<0,001
SBP _{ao} >114,5 мм рт.ст., абс./%	17/85,0	9/52,9	5/45,5	31/53,4	0,628
TIMP-1, нг/мл	168,1 [156,8; 176,3]	174,2 [161,3; 178,8]	162,8 [147,5; 173,5]	166,8 [156,3; 176,9]	0,001
TIMP-1 >138 нг/мл, абс./%	17/85,0	17/100	10/90,9	43/74,1	0,884

При сравнении показателей структурно-функционального состояния артерий по данным артериографии выявлены статистически значимые различия в подгруппах. Выявлено, что увеличение частоты пароксизмов ФП сопровождается увеличением показателей артериальной жесткости. Так, PWV_{ao} в первой терциле составила 11,2 [8,6; 11,6] м/с, во второй терциле - 11,1 [8,1; 11,9] м/с, в третьей терциле - 11,3 [8,4; 11,9] м/с, а в группе ХСН и синусового ритма 11,0 [8,1; 11,4] м/с ($p_{mg} = 0,002$).

AIХ_{ao} был выше нормальных значений у всех пациентов и составил 44,3 [31,0; 46,0] % в первой терциле, 46,0 [25,5; 46,1] % во второй терциле, 47,3 [25,1; 49,2] % в третьей терциле и 44,5 [31,3; 45,2] % в группе сравнения ($p_{mg} = 0,005$). Уровень TIMP-1 превысил референсные значения у большинства пациентов во всех подгруппах, со статистически значимой разницей между группами ($p_{mg} = 0,001$).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямых средней степени зависимостей между частотой пароксизмов ФП и показателями артериографии: $PWVa_0$ ($r = 0,53$; $p < 0,05$), $AIXa_0$ ($r = 0,33$; $p < 0,05$); также, прямых средней степени зависимостей между частотой пароксизмов ФП и маркером коллагенообразования: TIMP-1 ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Таким образом, увеличение частоты пароксизмов ФП утяжеляет течение ХСН, оцененное по уровню NT-proBNP и ST2, и ассоциировано с более выраженным ремоделированием органов-мишеней ХСН.

Структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца определяется увеличением объема ЛП и более выраженной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ. Функциональное состояние почек при увеличении частоты пароксизмов ФП ассоциировано с более выраженными канальцевыми повреждениями. Ремоделирование артерий с увеличением частоты пароксизмов ФП проявляется повышенной жесткостью артериальной стенки в большей степени. Увеличение частоты пароксизмов ФП ассоциируется с повышением маркеров коллагенообразования (фиброза).

4.2. Особенности течения хронической сердечной недостаточности и структурно-функционального ремоделирования органов-мишеней на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий.

Группа больных ХСН и персистирующей формой ФП (2 группа = 48 человек) была разделена на 3 терции в зависимости от ЧСС во время пароксизма ФП. В первую терцию с ЧСС до 80 ударов в 1 минуту включили 7 человек, во вторую терцию с ЧСС от 80 до 110 ударов в 1 минуту было включено 11 человек, третью терцию с ЧСС более 110 ударов в 1 минуту составили 30 человек. Группу сравнения составили больные ХСН с синусовым ритмом, включенные в исследование на первом этапе (58 человек). Статистически значимых различий

между терцилями по среднему баллу шкалы CHA₂DS₂-VASc и шкалы HAS-BLED не обнаружено. Структура лекарственной терапии в терцилях не различалась.

4.2.1. Особенности течения хронической сердечной недостаточности на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий

Оценка показателей тяжести ХСН и структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС во время пароксизма ФП в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом представлена в табл. 4.5 и 4.6.

Таблица 4.5

Сравнительная характеристика течения ХСН у больных персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС во время пароксизма ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 7$)	2 терциль ($n = 11$)	3 терциль ($n = 30$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
ЧСС, уд/мин	60,0 [54,0; 65,5]	95,0 [90,0; 100,0]	129,5 [120,0; 137,8]	64,5 [57,3; 75,0]	<0,001
Длительность пароксизма, часы	38 [24; 46]	24 [18; 30]	12 [6; 18]	-	0,001
ФК ХСН	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,841
ШОКС, балл	7,1 ± 1,7	7,3 ± 1,7	7,3 ± 1,5	7,4 ± 1,4	0,947
Тест 6-минутной ходьбы, м	286,3 ± 45,3	314,6 ± 40,2	308,6 ± 39,6	316,6 ± 44,7	0,663
ФВ ЛЖ, %	60,0 [59,0; 65,5]	61,0 [59,5; 65,5]	58,5 [51,3; 64,0]	60,0 [52,0; 65,8]	0,527
ФВ ЛЖ >50%, абс./%	6/85,7	11/100	28/93,3	45/77,6	0,353
E/e' среднее, см/с	15,0 [12,5; 15,5]	14,0 [9,0; 15,0]	15,0 [9,0; 15,5]	9,0 [7,0; 15,0]	0,012
NT-proBNP, пг/мл	78,6 [59,6; 92,2]	113,3 [92,4; 167,4]	104,9 [82,8; 222,4]	125,9 [25,8; 332,4]	0,392
ST2, нг/мл	45,5 [28,0; 58,5]	49,0 [41,5; 65,5]	49,0 [38,3; 141,0]	45,0 [36,2; 75,0]	0,375
ST2 > 34,3 нг/мл, абс./%	4/57,1	10/90,9	25/83,3	32/55,2	0,029

Сравнительная характеристика показателей структурно-функциональной перестройки левых отделов сердца у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС во время пароксизма ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 7$)	2 терциль ($n = 11$)	3 терциль ($n = 30$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
ЧСС, уд/мин	60,0 [54,0; 65,5]	95,0 [90,0; 100,0]	129,5 [120,0; 137,8]	64,5 [57,3; 75,0]	<0,001
КСР ЛЖ, см	3,1 [2,8; 3,4]	2,8 [2,8; 3,1]	3,0 [2,8; 3,4]	3,0 [2,8; 3,3]	0,607
КДР ЛЖ, см	5,0 [4,6; 5,3]	4,6 [4,4; 5,0]	4,8 [4,4; 5,1]	4,7 [4,6; 5,2]	0,948
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	61,0 [53,5; 87,5]	71,0 [63,0; 95,0]	81,5 [65,8; 94,8]	83,0 [62,3; 101,8]	0,534
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	25,0 [20,5; 35,5]	26,0 [23,5; 32,0]	34,0 [24,0; 40,0]	30,0 [22,5; 45,5]	0,462
ЗСЛЖ, см	12,14 ± 1,07	12,09 ± 2,30	12,33 ± 2,09	11,95 ± 0,51	0,882
МЖП, см	12,29 ± 0,95	12,64 ± 2,34	12,47 ± 1,76	12,55 ± 0,50	0,933
ИММЛЖ, г/м ²	112,0 [100,5; 130,0]	124,0 [95,0; 136,0]	117,5 [98,5; 149,3]	121,0 [103,0; 146,3]	0,934
Объем ЛП/ППТ, мл/м2	57,5 ± 5,6	60,1 ± 6,4	58,6 ± 6,0	43,1 ± 11,6	<0,001
IVRT, мс	102,0 [92,5; 106,5]	101,0 [94,0; 103,0]	102,0 [98,0; 106,0]	102,0 [96,5; 106,0]	0,698
Е/А,	1,00 [0,86; 1,35]	0,90 [0,75; 1,00]	0,88 [0,67; 1,00]	1,00 [1,00; 1,30]	0,012
Laterale e', см/с	8,0 [7,0; 8,5]	8,0 [7,5; 10,0]	9,0 [7,0; 10,0]	8,0 [7,0; 10,0]	0,335
Septale e', см/с	7,0 [6,5; 7,0]	7,0 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 8,5]	7,0 [7,0; 9,0]	0,091
Е/е' среднее, см/с	15,0 [12,5; 15,5]	14,0 [9,0; 15,0]	15,0 [9,0; 15,5]	9,0 [7,0; 15,0]	0,012

При анализе показателей тяжести ХСН: ФК, средний балл шкалы ШОКС, дистанция теста 6-минутной ходьбы статистически значимой разницы в подгруппах не выявлено.

Статистически значимая разница в подгруппах выявлена по длительности пароксизма ФП, которая составила в первой терциле 38 [24; 46] часов, во второй 24 [18; 30] часов, и в третьей терциле 12 [6; 18] часов ($p_{mg} = 0,001$).

Статистически значимых различий в подгруппах не было выявлено по уровню NT-proBNP ($p_{mg} = 0,392$) и уровню ST2 ($p_{mg} = 0,375$).

Среди показателей структурной перестройки левых отделов статистически значимые различия выявлены в индексе объема ЛП, который увеличивался, с повышением ЧСС во время пароксизма ($p_{mg} < 0,001$).

Показатели диастолической дисфункции: E/A и E/e' среднее с увеличением ЧСС во время пароксизма статистически значимо различались.

При этом, соотношение E/A с увеличением ЧСС статистически значимо уменьшалось и составило 1,00 [0,86; 1,35] в первой терциле, 0,90 [0,75; 1,00] во второй терциле, 0,88 [0,67; 1,00] в третьей терциле и 1,00 [1,00; 1,30] в группе сравнения ($p_{mg} < 0,001$).

Показатель E/e' среднее составил в первой терциле 15,0 [12,5; 15,5], во второй терциле 14,0 [9,0; 15,0], в третьей терциле 15,0 [9,0; 15,5] и 9,0 [7,0; 15,0] см/с в группе больных ХСН и синусовым ритмом ($p_{mg} = 0,012$). Следует отметить, что диастолическая дисфункция была более выражена в подгруппе с ЧСС до 80 ударов в 1 минуту и подгруппе с ЧСС более 110 ударов в 1 минуту, в сравнении с подгруппой больных с ЧСС от 80 до 110 ударов в 1 минуту во время пароксизма ФП.

По результатам корреляционного анализа выявлены прямая средней степени взаимосвязь между длительностью пароксизма ФП и ФК ХСН ($r = 0,35$; $p < 0,05$); обратная средней степени взаимосвязь между длительностью пароксизма ФП и дистанцией теста 6-минутной ходьбы ($r = -0,33$ $p < 0,05$). А также, прямые средней степени зависимости между ЧСС во время пароксизма ФП и индексом объема ЛП ($r = 0,39$; $p < 0,05$); E/e' среднее ($r = 0,32$; $p < 0,05$). А также, обратная средней степени взаимосвязь между ЧСС в момент пароксизма ФП и соотношением E/A ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

4.2.2. Особенности функционального состояния почек у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий

Сравнительная характеристика показателей функционального состояния почек у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС в момент пароксизма ФП в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом представлены в таб. 4.7.

Таблица 4.7

Сравнительная характеристика показателей функционального состояния почек у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС во время пароксизма ФП ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 7$)	2 терциль ($n = 11$)	3 терциль ($n = 30$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	96,6 [73,5; 98,6]	99,8 [94,7; 123,5]	79,4 [69,2; 97,7]	90,3 [70,6; 99,8]	0,065
КК (Cockcroft-Gault), мл/мин	56,1 [44,3; 84,4]	61,3 [45,3; 73,9]	79,5 [61,3; 103,5]	74,4 [52,8; 98,8]	0,146
СКФ (СКД-EPICre), мл/мин/1,73м ²	64,2 ± 19,9	56,5 ± 23,0	73,1 ± 18,7	68,0 ± 20,7	0,084
СКФ (СКД-EPI)<60 мл/мин/1,73м ² , абс./%	3/42,9	7/63,6	9/30,0	20/41,7	0,138
Цистатин С, нг/мл	1878,1 [1416,1; 1993,5]	2201,0 [2032,5; 2406,5]	2297,0 [1662,2; 2797,5]	2201,0 [1608,1; 2741,0]	0,519
СКФ (СКД-EPIcys), мл/мин/1,73м ²	29,0 [28,5; 48,0]	27,0 [21,5; 30,0]	27,0 [19,0; 38,5]	37,0 [19,0; 40,5]	0,371
NGAL, нг/мл	0,7 [0,5; 1,4]	0,9 [0,7; 1,1]	1,2 [1,0; 2,3]	1,1 [0,7; 1,4]	<0,001
NGAL>4,5 нг/мл, абс./%	0/0	1/9,1	1/3,3	0/0	0,229

При сравнении уровня цистатина С в подгруппах отмечается его увеличение с повышением ЧСС в момент пароксизма ФП, однако, разница статистически

незначима ($p_{mg} = 0,519$). Анализ других показателей фильтрационной функции почек в подгруппах статистически значимых различий, также, не выявил. При оценке функционального состояния почечных канальцев уровень NGAL в диапазоне референсных значений статистически значимо увеличивался в подгруппах с увеличением ЧСС во время пароксизма ФП и составил в первой терциле 0,7 [0,5; 1,4] нг/мл, во второй терциле 0,9 [0,7; 1,1] нг/мл, в третьей терциле 1,2 [1,0; 2,3] нг/мл и 1,1 [0,7; 1,4] в группе сравнения ($p_{mg} < 0,001$).

Корреляционный анализ определил прямую средней степени зависимость уровня NGAL и ЧСС во время пароксизма ФП ($r = 0,43$; $p < 0,05$).

4.2.3. Особенности структурно-функционального ремоделирования артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне персистирующей формы фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма фибрилляции предсердий

Сравнительные данные показателей структурно-функциональной перестройки артерий у больных ХСН и персистирующей ФП в зависимости от ЧСС в момент пароксизма ФП представлены в табл. 4.8.

Анализ показателей структурно-функционального состояния артерий определил статистически значимые различия PWVa₀ во всех подгруппах больных ХСН и персистирующей формой ФП ($p_{mg} = 0,005$). AIХа₀ в терцилях составил 35,4 [22,1; 35,4] %, 9,5 [9,5; 44,7] % и 44,0 [30,1; 46,0] % соответственно и 44,5 [31,3; 45,2] % в группе сравнения ($p_{mg} = 0,005$). При этом, во второй подгруппе – с ЧСС от 80 до 110 ударов в 1 минуту во время пароксизма ФП, индекс аугментации в аорте составил статистически значимые меньшие значения в сравнении с другими подгруппами.

Уровень TIMP-1 у большинства пациентов превысил референсные значения и статистически значимо увеличивался в подгруппах с повышением ЧСС во время пароксизма ФП и составил 162,0 [152,5; 165,5] нг/мл в первой терциле, 163,2

[147,5; 170,1] нг/мл во второй терциле, 173,5 [158,8; 178,5] нг/мл в третьей терциле и 166,8 [156,3; 176,9] нг/мл в группе сравнения ($p_{mg} < 0,001$).

Таблица 4.8

Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния артерий у больных ХСН и персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС во время пароксизма ($n = 106$)

Показатель	1 терциль ($n = 7$)	2 терциль ($n = 11$)	3 терциль ($n = 30$)	группа сравнения ($n = 58$)	p_{mg}
PWV _{ao} , м/с	11,1 [9,9; 11,4]	11,0 [9,3; 11,4]	10,2 [8,0; 11,5]	11,0 [8,1; 11,4]	0,005
PWV _{ao} > 7,8 м/с, абс./%	5/71,4	7/63,6	17/56,7	7/12,0	0,001
AIХ _{ao} , %	35,4 [22,1; 35,4]	9,5 [9,5; 44,7]	44,0 [30,1; 46,0]	44,5 [31,3; 45,2]	0,005
AIХ _{ao} > -10%, абс./%	7/100	11/100	30/100	58/100	1,0
SBP _{ao} , мм рт. ст.	115,6 ± 34,2	145,5 ± 32,8	124,0 ± 18,3	128,4 ± 28,3	0,242
SBP _{ao} > 114,5 мм рт. ст., абс./%	4/57,1	10/90,9	21/70,0	31/53,4	0,701
ТИМР-1, нг/мл	162,0 [152,5; 165,5]	163,2 [147,5; 170,1]	173,5 [158,8; 178,5]	166,8 [156,3; 176,9]	<0,001
ТИМР-1 > 138 нг/мл, абс./%	6/85,7	10/90,9	28/93,3	43/74,1	0,907

По результатам корреляционного анализа получены прямые средней степени зависимости между ЧСС во время пароксизма ФП и показателями артериографии: PWV_{ao} ($r = 0,54$; $p < 0,05$), AIХ_{ao} ($r = 0,31$; $p < 0,05$); а также ТИМР-1 ($r = 0,40$ $p < 0,05$).

Таким образом, выраженность ХСН на фоне ИБС и АГ во время пароксизма ФП не связана с ЧСС во время приступа, а зависит от его длительности. ЧСС в момент пароксизма ФП вносит свой вклад в ремоделирование органов-мишеней ХСН. Структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца при повышении ЧСС определяется увеличением индекса объема ЛП и более выраженной диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ. Диастолическая дисфункция при персистирующей форме ФП более выражена при ЧСС до 80

ударов в 1 минуту и при ЧСС более 110 ударов в 1 минуту во время пароксизма ФП.

Функциональное состояние почек при увеличении ЧСС во время приступа ФП ассоциировано с более выраженными канальцевыми нарушениями. Ремоделирование артерий с повышением жесткости артериальной степени наиболее выражено у больных ХСН и персистирующей формой ФП при ЧСС до 80 ударов в 1 минуту и при ЧСС более 110 ударов в 1 минуту во время пароксизма ФП. Увеличение ЧСС во время пароксизма ФП ассоциируется с повышением маркеров коллагенообразования.

4.3. Роль повышенного коллагенообразования в структурно-функциональном ремоделировании органов-мишеней хронической сердечной недостаточности при персистирующей форме фибрилляции предсердий

Для оценки значения процессов коллагенообразования в повреждении органов-мишеней ХСН при персистирующей форме ФП выполнен корреляционный анализ между маркерами фиброза: TIMP-1 и ST2 и показателями ремоделирования органов-мишеней, имеющих статистическую значимость.

В результате проведенного анализа выявлены прямые средней степени взаимосвязи между TIMP-1 и показателями диастолической дисфункции миокарда: E/e' среднее ($r = 0,33; p < 0,05$) и E/A ($r = 0,31; p < 0,05$); между TIMP-1 и PWV_{ao} ($r = 0,34; p < 0,05$). А также, прямая средней степени взаимосвязь между ST2 и показателем канальцевого повреждения – NGAL ($r = 0,31; p < 0,05$).

Полученные данные подтверждают участие процессов коллагенообразования в структурно-функциональном ремоделировании органов-мишеней при ХСН и персистирующей форме ФП.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полиморбидность – широко распространенное явление среди пациентов с ХСН. Коморбидная патология осложняет течение и ухудшает прогноз больных ХСН. Имеются данные о том, что различные коморбидные состояния могут вызывать развитие ХСН различных типов, как с сохраненной, так и с низкой ФВ ЛЖ [212].

Для количественной оценки коморбидной патологии в группах обследуемых мы решили оценить индекс коморбидности Чарльсона, предполагая, что данный показатель будет выше у больных ХСН и персистирующей формой ФП [84]. Однако в ходе исследования получили противоречивые данные: у больных ХСН с синусовым ритмом индекс коморбидности Чарльсона был статистически значимо выше, чем у больных недостаточностью кровообращения в сочетании с персистирующей формой ФП.

Этот факт, по данным литературы, можно объяснить тем, что индекс коморбидности Чарльсона может быть использован не при всех коморбидных состояниях, так как этот показатель зависит от возраста, не учитывает наличие ФП, ХБП (за исключением терминальной стадии ХБП), стенокардии напряжения и ряд других сопутствующих состояний [97]. Более того, у пожилых больных ХСН, патологией, которая является основным диагнозом среди включенных в наше исследование больных, индекс коморбидности Чарльсона не является ни маркером более тяжелой недостаточности кровообращения, ни предиктором общей смертности в течение 12 лет наблюдения [210].

В нашем исследовании основной задачей было изучить закономерности течения ХСН и состояние органов-мишеней у больных с персистирующей формой ФП. Выбор такого контингента больных для нашего исследования был обоснован тем, что персистирующая форма ФП, также как и постоянная, может увеличивать риск смерти больных ХСН, но изучение данного вопроса представлено лишь в единичных работах [123, 230].

Вклад персистирующей формы ФП в развитие и прогрессирование ХСН в настоящее время до конца не определен. В работах последних лет многие исследователи пытаются ответить на вопрос: длительно-персистирующая форма ФП является биомаркером или фактором риска развития симптомов и прогрессирования ХСН? [179].

В работе J. Schroder и соавт. было найдено, что в прогрессирование недостаточности кровообращения, связанное с риском необходимости госпитализаций из-за ХСН, связано не только с предшествующим анамнезом госпитализаций, но и с наличием персистирующей формы ФП, которая увеличивала этот риск более, чем в 3 раза. [195].

В работе Н.Х. Хи и соавт. было найдено, что прогноз больных ФП зависит не только от формы ФП, но и от типа ХСН, которая развивается у больных с нарушением ритма [222]. Авторы показали, что у больных ФП чаще развивается ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ (83% случаев), как и в нашем исследовании, и взаимосвязана с увеличением риска смертельных исходов и госпитализаций, связанных с недостаточностью кровообращения.

Наше исследование показало, что при одинаковой структуре коморбидной патологии, факторов сердечно-сосудистого риска, риска инсульта по шкале CHADS2VASC и кровотечений по шкале HASBLED течение и тяжесть ХСН не определяется наличием персистирующей формой ФП: уровень Nt-proBNP и ST2 статистически значимо между группами не отличались.

Однако ряд исследований указывают на то, что увеличение концентрации натрийуретических пептидов в крови взаимосвязано с наличием ФП в популяции, возрастает после катетерной абляции, и является предиктором неблагоприятного прогноза при ФП [64]. Но в большинстве исследований не указывается при какой форме ФП оценивалась концентрация натрийуретических пептидов, и имеются ли различия по данному параметру у больных с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формой ФП, при наличии или отсутствии ХСН или ремоделирования ЛП?

Наши данные о том, что увеличение NT-proBNP, а также других структурных и функциональных параметров сердца зависит не от наличия персистирующей формы ФП, а от ее фенотипа, а именно: от частоты пароксизмов ФП в год, ЧСС во время пароксизма, можно сопоставить с данными работы P. Buttner и соавт. [75]. Целью данного исследования было изучить взаимосвязь NT-proBNP и N-терминального фрагмента предсердного натрийуретического пептида (NT-proANP) с тремя фенотипами прогрессирования ФП: персистирующей формой ФП, диаметром ЛП и наличием низковольтажных полей в ЛП среди 51 больного, которым планировалась РЧА. Авторы, также, как и в нашем исследовании, отмечают, что не NT-proBNP, а NT-proANP значительно повышается у больных ФП, особенно при наличии низковольтажных полей в ЛП (14,1 против 8.6 нг/мл; $p = 0,009$) или увеличении размеров ЛП ($r^2 = 0,362$; $p = 0,011$), благодаря тому, что данный натрийуретический пептид продуцируется преимущественно в предсердиях при возникновении миокардиального стресса. Более того, авторы продемонстрировали, что концентрация NT-proANP повышается не у всех больных с ФП, а нарастает от одного фенотипа к другому: минимальная - у больных с пароксизмальной формой ФП без увеличения диаметра ЛП, далее нарастает при персистирующей форме ФП без увеличения размера ЛП, затем при пароксизмальной и персистирующей формах ФП с увеличением размера ЛП ($p = 0,004$). В заключении исследования был сделан важный вывод о том, что натрийуретические пептиды показывают различную чувствительность в зависимости от фенотипов ФП.

При планировании нашего исследования мы предполагали, что при наличии АГ и персистирующей формы ФП у большинства больных будет регистрироваться ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, при которой концентрация NT-proBNP может не превышать референсных значений [126]. Поэтому в нашем исследовании для более точной оценки наличия миокардиального стресса, как критерия тяжести ХСН, мы оценивали у больных еще и концентрацию ST2 в

крови, которая, как биомаркер недостаточности кровообращения и другой патологии миокарда, может быть более точной [180].

Но и этот маркер у больных ХСН не зависел от наличия персистирующей формы ФП и статистически значимо не отличался от группы больных ХСН без нарушений ритма сердца.

Нами было найдено всего 6 работ, в которых изучалась взаимосвязь концентрации ST2 с развитием ФП. В работе С. Chen и соавт., в которой оценивалась концентрация ST2 в когорте 174 больных с неклапанной ФП и 116 пациентов с синусовым ритмом, все обследованные были разделены на 3 группы: пациенты с пароксизмальной, с персистирующей формами ФП и синусовым ритмом. Концентрация ST2 была статистически значимо выше в группах с персистирующей и пароксизмальной формами ФП в сравнении с группой больных с синусовым ритмом, но напрямую зависела от диаметра ЛП ($r = 0,21; p < 0,01$), поскольку данный маркер вырабатывается в предсердиях при выраженном миокардиальном напряжении. [85]. Следовательно, с учетом этой работы, в нашем исследовании концентрация ST2 должна была быть выше у больных ХСН и персистирующей формой ФП, так как в этой группе индексированный объем ЛП был статистически значимо выше, но данный показатель между группами не различался. Возможно, это связано с тем, что статистически значимое повышение концентрации ST2 в крови можно зарегистрировать в момент пароксизма ФП, а далее при отсутствии ХСН этот маркер снижается, как считают другие авторы [148].

Более точно идентифицировать и дать характеристику ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, которая преобладала у наших больных персистирующей формой ФП, в сравнении с ХСН без нарушений ритма сердца можно было бы при использовании современных визуализирующих методик (магниторезонансная томография), которые регистрируют изменения структуры и функций миокарда на субклиническом уровне, но в клинической практике они малодоступны и дорогостоящи [197].

Особое внимание ряд исследователей при использовании визуализирующих методик миокарда уделяют площади фиброза предсердий, а при применении электрофизиологического исследования - наличию электрического субстрата [153]. Эти параметры могут даже без увеличения диаметра ЛП быть причиной, как развития и прогрессирования ХСН, так и менять фенотип ФП: трансформация персистирующей формы ФП в перманентную.

Поскольку в нашем исследовании при оценке не только традиционных диагностических критериев ХСН, но и дополнительных маркеров, таких как концентрация ST2 в крови, мы не нашли различий между группами по тяжести и особенностям течения ХСН, то мы предприняли попытку разделить больных ХСН и персистирующей формой ФП на 3 терцили в зависимости от частоты пароксизмов и ЧСС во время пароксизма для определения вклада этих параметров в формирование и прогрессирование ХСН.

Такое наше решение было аргументировано тем, что в ряде исследований была обнаружена взаимосвязь между частотой эпизодов ФП и кровотоком в системе легочных вен [143]. По мере увеличения частоты эпизодов ФП у больных с пароксизмальной формой ФП значительно снижался кровоток в легочных венах в систолу, что приводило к ремоделированию ЛП и риску формирования тромбов в нем.

Более наглядно был показан вклад частоты пароксизмов ФП с высокой ЧСС в развитие ХСН у больных с имплантируемыми электронными устройствами в работе R. Nishinarita и соавт. [173]. Авторы показали, что больные с высокой частотой пароксизмов тахикардии не отличались по состоянию систолической функции ЛЖ в сравнении с больными без эпизодов нарушений ритма. Но высокая частота пароксизмов ФП ассоциировалась с развитием ХСН, риск которой был значительно выше по сравнению с группой больных без нарушений ритма или с низкой частотой эпизодов тахикардии.

Длительное мониторирование ЭКГ с помощью имплантируемых устройств, применяемое в последнее время, позволило даже выделить субтипы по частоте и длительности приступов пароксизмальной формы ФП [219]. Так по данным N.E.

Wineiger и соавт. были выделены 2 подтипа по частоте и длительности пароксизмов ФП: подтип «стокатто», который характеризуется высокой частотой пароксизмов ФП и коротких по продолжительности, и подтип «легато», характеризующийся более длительными эпизодами ФП. Авторы предполагают, что первый подтип может оказывать более выраженное влияние на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, и увеличивать в большей степени риск инсульта.

Деление на 3 терцили больных в нашем исследовании с частотой пароксизмов 1 раз в год и реже, чаще, чем 1 раз в год, но реже, чем раз в месяц, и чаще, чем 1 раз в месяц было проведено в соответствие с классификацией, представленной в международных рекомендациях по ФП [95].

Обсуждение ЧСС во время пароксизма ФП, как маркера развития и прогрессирования ХСН, ведется уже длительное время. Еще в рекомендациях Европейского общества кардиологов в 2010 году была определена целевая ЧСС для больных с постоянной формой ФП, не превышающая 110 ударов в минуту независимо от состояния покоя или выполнения физической нагрузки, обеспечивающая профилактику развития ХСН и риск других острых гемодинамических расстройств [79]. В нашем исследовании при делении больных с персистирующей формой ФП и ХСН на терцили в зависимости от ЧСС во время пароксизмы для третьей терцили мы избрали соответствующую частоту, превышающую 110 ударов минуту.

Поиск нижней границы ЧСС во время пароксизма ФП, которая может вносить негативный вклад в прогноз больных, особенно при наличии ХСН, был затруднен, так как разные авторы указывают разную величину. Так по данным J.Simpson и соавт., ЧСС менее 77 ударов в минуту во время пароксизма у больных ФП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ оказывала минимальное влияние на риск смертельных исходов, а ЧСС 98 ударов в минуту и более была связана с максимальным риском общей смертности [202]. В другом исследовании ЧСС в покое у больных ФП и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ была предиктором

смертельных исходов, уже с 60 ударов в минуту, нарастая на каждые 10 ударов ее увеличения [140].

У больных ФП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ЧСС более 100 ударов в минуту увеличивает риск смертельных исходов только в первые годы после развития ФП, далее этой взаимосвязи не обнаруживается, как показано в работе U. Sartipy и соавт. [193].

С другой стороны, есть данные о том, что низкая ЧСС во время пароксизма ФП менее 50 ударов в 1 минуту увеличивает риск повторных пароксизмов ФП после РЧА [220].

В нашем исследовании ЧСС во время пароксизма для нижней трети была избрана менее 80 ударов в 1 минуту, как было представлено в исследовании MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) [202].

По результатам нашего исследования структурно-функциональная перестройка сердца у больных ХСН и персистирующей формой ФП характеризовалась увеличением объема ЛП и более тяжелой ДД ЛЖ. Связь ремоделирования ЛП и ДД ЛЖ у больных ХСН с синусовым ритмом и у больных ХСН и ФП подтверждена многочисленными исследованиями [67, 78].

Доказано, что объем ЛП более 34 мл является предиктором как ХСН, так и ФП [214]. В нашем исследовании объем ЛП статистически значимо преобладал в группе больных ХСН и персистирующей формой ФП по сравнению с группой больных ХСН и синусового ритма. Сравнимые данные получены у китайских исследователей [227].

По результатам нашего исследования выявлена взаимосвязь увеличения частоты пароксизмов ФП и нарастания тяжести ХСН по данным динамики NT-proBNP и ST2, ДД ЛЖ и ремоделирования ЛП. Аналогичные данные описаны в исследованиях.

Так, X. Ma и соавт. утверждают, что высокий уровень sST2 ассоциируется с прогрессированием ФП [148]. Взаимосвязь ST2 с ремоделированием ЛП подтверждена у больных с персистирующей формой ФП в других исследованиях [85, 174, 183]. В тоже время, A. Nagu и соавт. утверждают, что объем ЛП, а не

систолические и диастолические параметры ЛЖ, был связан с профиброзным маркером ST2 [167].

В исследованиях описано повышение уровня ST2 у больных ИБС как маркера жесткости аорты [128], у больных ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ как прогностически значимого маркера прогрессирующего фиброза [168].

Как биомаркер диастолической дисфункции, уровень ST2 описан в когорте пациентов с гипертонией [103].

Ренальная дисфункция при ХСН описывается в литературе как КРС 2-го типа. Данные о значении ФП в повреждении почек как органа-мишени ХСН ограничены и противоречивы.

Метаанализ трех крупных сердечно-сосудистых исследований показал, что снижение СКФ и повышенное отношение альбумина к креатинину в моче в значительной степени связаны с повышенным риском возникновения фибрилляции предсердий [65].

В исследовании GARFIELD - AF умеренная или тяжелая ХБП у больных ФП была независимо связана с инсультом / системной эмболией, сильным кровотечением и смертностью [114].

В исследовании PREVEND снижение СКФ не было связано с ФП, а ФП не оказывала влияния на почечную функцию [152].

С другой стороны, есть убедительные данные о том, что снижение функции почек у больных ФП и ХСН происходит быстро, что значительно увеличивает риск неблагоприятных событий [136].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что нарушения фильтрационной функции почек у больных ХСН, определяемые по данным СКФ (СКД-EPI) с учетом сывороточного креатинина и цистатина С, не зависят от наличия персистирующей формой ФП. В тоже время, у данной когорты больных формируется более выраженная канальцевая дисфункция, оцененная по концентрации NGAL в крови.

В других исследованиях схожие данные получены в когорте больных ХСН и постоянной формой ФП. Так, исследование O. Argan и соавт. показало, что

наличие постоянной формы ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ характеризуется почечной дисфункцией с увеличением уровня NGAL и является независимым фактором неблагоприятного клинического исхода [63].

Увеличение уровня NGAL, как раннего маркера повреждения почек, описано в литературе при декомпенсации ХСН [33], при стабильной ХСН [194], а также у пациентов с ИБС [228]. Более того, NGAL в сочетании с повышенной концентрацией матриксных металлопротеиназ в крови является предиктором рецидивов пароксизмов ФП после электрической кардиоверсии у тучных больных [163].

В исследовании E. Oikonomou и соавт. описана связь между повреждением почек, оцененным по уровню NGAL и фиброзом миокарда и его ремоделированием при ХСН [175]. В нашем исследовании также отмечена прямая взаимосвязь между уровнем NGAL и уровнем профиброзного маркера ST2.

Состояние артериальной стенки у больных ХСН и ФП изучено в многочисленных исследованиях. Доказано, что ФП сопровождается увеличением артериальной жесткости [71, 77].

В исследовании A. Kilicgedik и соавт. показана связь между жесткостью аорты и ремоделированием ЛП в развитии ФП [118]. S. Fumagalli и соавт. продемонстрировали связь между артериальной жесткостью периферических артерий и ремоделированием ЛП в поддержании ФП [109].

В исследовании когорты пациентов с персистирующей формой ФП с сохраненной ФВ ЛЖ показатели артериальной ригидности коррелировали с показателями ДД ЛЖ и оказывали влияние на ремоделирование ЛП и частоту пароксизмов ФП [110].

Эти данные подтверждаются и результатами нашего исследования.

Повышение артериальной жесткости ассоциировано с увеличением частоты пароксизмов ФП [130]. В нашем исследовании увеличение частоты пароксизмов ФП у больных ХСН сопровождалось прогрессированием жесткости артериальной стенки.

P.C. Hsu и соавт. в своем исследовании продемонстрировали взаимосвязь ЧСС и артериальной жесткости у больных ФП [121]. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные и демонстрируют повышение ригидности артериальной стенки с увеличением ЧСС во время пароксизма ФП.

Перестройка артериальной стенки у больных ХСН в сочетании с персистирующей формой ФП характеризуется значительным увеличением ее жесткости за счет трансформации процессов коллагенолиза в сторону повышенного развития фиброза, оцененного по концентрации TIMP-1 в крови.

Эти данные подтверждаются другими исследованиями. S. Ravassa и соавт. утверждают, что персистирующая ФП ассоциирована с увеличением в крови биомаркеров коллагенообразования [188]. A.E. Stanciu и соавт. показывают, что развитие и прогрессирование ФП связано с постепенным увеличением концентрации TIMP-1 в крови [204].

Маркеры фиброза значительно повышены у лиц пожилого возраста с диастолической или систолической сердечной недостаточностью [66].

В исследованиях показано, что TIMP-1 не является специфическим показателем для ремоделирования миокарда, а отражает системные сосудистые изменения [98].

В нашем исследовании группа больных с ХСН и персистирующей формой ФП при включении в исследование закономерно статистически чаще постоянно принимала антиаритмические препараты и антикоагулянты, хотя процент больных, получающих, как антиаритмические препараты (20 %), так и антикоагулянты (16 %) был невысокий, что отражает реальную клиническую практику и приверженность больных к терапии. У всех больных при включении в исследование была проведена коррекция терапии ХСН, коморбидной патологии, назначения антиаритмических препаратов и антикоагулянтов.

Было бы логично предложить, согласно данным литературы, что такие антиаритмические препараты, как амиодарон и пропранолон, которые принимали наши больные, могли оказать кардиодепрессивное действие и привести к прогрессированию ХСН [76].

Но при делении пациентов ХСН и персистирующей формой ФП на терцили в зависимости от частоты пароксизмов ФП и ЧСС во время приступа статистически значимых различий по частоте приема антиаритмических препаратов не было найдено. Всего в исследовании только 20 % больных с персистирующей формой ФП принимали антиаритмические препараты. Для решения этого вопроса необходимо планирование специального исследования с включением больных ФП, которые постоянно принимают антиаритмические препараты.

Одним из спорных вопросов в тактике ведения больных с ФП и ХСН является вопрос о влиянии антикоагулянтов на риск развития и прогрессирования недостаточности кровообращения при их высокой приверженности к лечению. Имеются негативные данные о варфарине, длительный прием которого может вызывать кальцификацию артерий, являясь причиной хронической ишемии органов и тканей, в том числе сердца, что может усугублять течение ХСН [208].

Реальный вклад в торможении развития и прогрессирования ХСН у больных с персистирующей формой ФП может оказать РЧА. Но в наше исследование мы таких больных не включали.

Известно, что РЧА у больных персистирующей формой ФП обеспечивает обратное электрическое и морфологическое ремоделирование ЛП, что приводит к улучшению функций ЛЖ, как показано в исследовании С. Kriatselis и соавт. на основании данных магнитно-резонансной томографии при 7-летнем наблюдении [135].

В другом исследовании у больных персистирующей формой ФП и сохраненной систолической функцией ЛЖ выполнение РЧА обеспечивает обратное структурное ремоделирование ЛЖ также по данным магнитно-резонансной томографии [134].

Большой мета-анализ РКИ у больных ХСН и персистирующей формой ФП продемонстрировал, что РЧА в сравнении с медикаментозным контролем ритма, привела к более выраженному улучшению систолической и диастолической функций ЛЖ и ПЖ, и качества жизни [229].

А в работе N. Vecchio и соавт. было доказано, что РЧА в сравнении с медикаментозным контролем ритма у больных персистирующей формой ФП и ХСН, независимо от ФВ ЛЖ, обеспечивает не только улучшение симптоматики ХСН, но и снижает риск госпитализаций, связанных с данной патологией [216].

Таким образом, результаты нашей работы внесли определенный вклад в изучение особенностей течения ХСН у больных персистирующей формой ФП на фоне ИБС и АГ, показали закономерности ремоделирования органов-мишеней ХСН у данной категории больных, оценили вклад частоты пароксизмов ФП и ЧСС во время пароксизма ФП в выраженность недостаточности кровообращения и структурно-функциональную перестройку сердца, артериальной стенки и почек.

ВЫВОДЫ

1. При одинаковой структуре коморбидной патологии течение и тяжесть ХСН на фоне ИБС и АГ не определяется наличием персистирующей формы ФП, а зависит от частоты ее пароксизмов в год. Наличие персистирующей формы ФП оказывает самостоятельное влияние на развитие и выраженность поражения органов-мишеней у больных ХСН, что также ассоциировано и с частотой пароксизмов ФП, и ЧСС во время приступа.

2. Независимо от наличия персистирующей формы ФП ХСН на фоне ИБС и АГ характеризуется преимущественно 3 ФК, сохраненной ФВ ЛЖ у 82,1% больных, умеренным увеличением NT-proBNP и ST2 в крови. При возникновении персистирующей формы ФП у больных ХСН структурно-функциональное ремоделирование левых отделов сердца представлено большим объемом ЛП, развитием более тяжелой ДД ЛЖ за счет повышенного коллагенообразования, оцененного по концентрации TIMP-1 в крови.

3. При наличии персистирующей формы ФП у больных ХСН на фоне ИБС и АГ формируется более выраженная канальцевая дисфункция, оцененная по концентрации NGAL в крови. Частота и выраженность нарушений фильтрационной функции почек у больных ХСН, определяемая по данным СКФ (СКД-ЕРІ) с учетом сывороточного креатинина и цистатина С, не зависит от наличия персистирующей формой ФП.

4. Перестройка артериальной стенки у больных ХСН в сочетании с персистирующей формой ФП характеризуется значительным увеличением ее жесткости за счет трансформации процессов коллагенолиза в сторону повышенного развития фиброза.

5. По мере увеличения частоты пароксизмов ФП у больных ХСН на фоне ИБС и АГ нарастает выраженность недостаточности кровообращения по данным динамики NT-proBNP и ST2, тяжесть ДД ЛЖ, ремоделирование ЛП, усугубляется канальцевая дисфункция, прогрессирует увеличение жесткости артериальной стенки, возрастает риск фиброза в органах-мишеней.

6. Выраженность ХСН на фоне ИБС и АГ во время пароксизма ФП не связана с ЧСС во время приступа, а зависит от его длительности. Чем выше ЧСС во время приступа ФП, тем более выражены ДД ЛЖ, объем ЛП, артериальная жесткость, канальцевые нарушения почек, нарушение коллагенообразования в сторону фиброза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях ранней диагностики ХСН у больных с персистирующей формой ФП в работе даны рекомендации определения не только концентрации Nt-proBNP в крови, но и ST2 в сыворотке, в сочетании с ЭхоКГ и оценкой диастолической функции ЛЖ по данным ТМДТ.

2. Для выявления ранних признаков структурно-функционального ремоделирования почек, как органа-мишени у больных ХСН и персистирующей формой ФП, рекомендуется определение не только pСКФcre и pСКФcys, но и уровня NGAL в сыворотке крови.

3. Для определения состояния артериальной стенки у больных ХСН и персистирующей формой ФП с целью своевременной диагностики ее структурно-функциональной перестройки с возможностью регресса этих изменений следует использовать данные артериографии (PWVao, AIХао, SBPaо) и определение уровня TIMP-1, как маркера системного коллагенообразования.

4. Для прогнозирования риска развития и прогрессирования ХСН у больных с персистирующей формой ФП следует учитывать частоту пароксизмов ФП, их длительность, и ЧСС во время приступа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения её в отдельную подгруппу? / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 12S. – С. 4-10.
2. Беленков, Ю. Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков, С. Н. Татенкулова, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 137-139.
3. Беленков, Ю. Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 135-138.
4. Беленков, Ю. Н. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН / Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1. – С. 26–30.
5. Бокерия, Л. А. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: новые дилеммы и старые проблемы / Л. А. Бокерия, Л. Д. Шенгелия // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 138-147.
6. Бушмакина, А. В. Новый способ диагностики раннего субклинического поражения почек у больных гипертонической болезнью и возможности его коррекции в зависимости от тактики и выбора антигипертензивной терапии / А. В. Бушмакина, Н. А. Козиолова, Н. А. Ковалевская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 37-44.
7. Василец, Л. М. Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сывороточных маркёров воспаления при артериальной гипертензии / Л. М. Василец, А. В. Агафонов, О. В. Хлынова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 642-646.

8. Васюк, Ю. А. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю. А. Васюк, О. П. Дударенко, Е. Н. Ющук [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 63-70.
9. Ватутин, Н. Т. Роль альдостерона в развитии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, И. Н. Кравченко // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 107-116.
10. Вельков, В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек / В. В. Вельков // Лабораторная служба. – 2015. – № 2. – С. 38-43.
11. Гаврюшина, С. В. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика / С. В. Гаврюшина, Ф. Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S4. – С. 55-64.
12. Голицын, С. П. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / С.П. Голицын, Е. П. Панченко, С. В. Попов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 18, № 4 S3. – С. 1-100.
13. Драпкина, О. М. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность / О. М. Драпкина, А. Н. Кабурова // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 11. – С. 75-81.
14. Драпкина, О. М. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью / О. М. Драпкина, Л. О. Палаткина // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 341-346.
15. Дылева, Ю. А. Физиологическая и патофизиологическая роль стимулирующего фактора роста st2 / Ю. А. Дылева, О. В. Груздева,

- О. Е. Акбашева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 10. – С. 599-605.
16. Ефремова, Е. В. Проблема коморбидности при хронической сердечной недостаточности / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, Е.О. Бородулина // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 47-53.
 17. Жиров, И. В. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий / И. В. Жиров, Н. В. Романова, С. Н. Терещенко, Ю. Ф. Осмоловская // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 91-96.
 18. Иванов, С.Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С. Г. Иванов, М. Ю. Ситникова, Е. В. Шляхто // Кардиология СНГ. – 2006. – № 4. – С. 267-270.
 19. Калюжин, В. В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, Ю. Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 71-79.
 20. Кароли, Н. А. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. В. Бородкин, А. П. Ребров // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 1. – С. 38-45.
 21. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные синдромы // Ж. Д. Кобалава, М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевалде // Клиническая Нефрология. – 2011. – № 6. – С 9-15.
 22. Козиолова, Н. А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н. А. Козиолова, Ю. Н. Никонова, Я. Э. Шилова [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 1. – С. 14-21.

23. Копылов, Ф. Ю. Анемии при хронической сердечной недостаточности / Ф. Ю. Копылов, Д. Ю. Щекочихин // Русский медицинский журнал. –2011. – № 7. – С. 440-444.
24. Копьева, К. В. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-proBNP и интерлейкиновых рецепторов - членов семейства st2 / К. В. Копьева, Е.В. Гракова, А. Т. Тепляков // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 94-101.
25. Кохан, Е. В. Фибрилляция предсердий при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса: клинико-прогностическое значение и проблемы лечения / Е. В. Кохан, Г. К. Киякбаев, А. А. Шаваров // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 22-30.
26. Леонова, Е. И. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е. И. Леонова, Г. Г. Шехян, В. С. Задионченко, К. М. Багатырова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 328-333.
27. Мареев, В. Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН / В. Ю. Мареев, М. О. Даниелян, Ю. Н. Беленков // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 164–171.
28. Мареев, В. Ю. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации ОССН - РКО – РНМОТ / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № S6. – С. 8-158.
29. Мельниченко, О. В. Факторы связанные с развитием мерцательной аритмии при хронической обструктивной болезни легких / О. В. Мельниченко, А. А. Некрасов, А. Н. Кузнецов // Биомедицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 71–73.

30. Моисеев В. С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Клинические рекомендации / В. С. Моисеев, Н. А. Мухин, А. В. Смирнов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 8, № 112. – С. 7-37.
31. Мухин, Н. А. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума / Н. А. Мухин, П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов [и др.] // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2016. – Т. 88, № 6. – С. 4-8.
32. Мясоедова, Е. И. Уровень сердечного пептида NT-proBNP и показатели шкалы оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Е. И. Мясоедова, Г. Н. Мухамбетова, И. В. Севостьянова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 91-96.
33. Насонова, С. Н. Ранняя диагностика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / С. Н. Насонова, И. В. Жиров, М. В. Ледякова [и др.] // Тер Арх. – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 67-73.
34. Никитина, Г. Г. Корреляция уровня BNP со степенью сердечной недостаточности у больных с сердечной патологией / Г. Г. Никитина, Н. Н. Самсонова, М. Г. Плющ // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. – 2008. – Т. 9, № S3. – С. 163-167.
35. Никифорова, Т. А. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Т. А. Никифорова, Д. Ю. Щекочихин, Ф. Ю. Копылов, А. Л. Сыркин // Терапевтический архив. – 2016. – № 9. – С. 102-105.
36. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. Т. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56.

37. Осипова, О. А. Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности / О. А. Осипова, С. Б. Суязова, М. А. Власенко, О. М. Годлевская // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2013. – № 2. – С. 130-135.
38. Осмоловская, Ю. Ф. Значение жесткости артерий, характеристик центральной отраженной волны и показателей вазомоторной функции эндотелия микроциркуляторного русла при ХСН различной этиологии и тяжести декомпенсации / Ю. Ф. Осмоловская, В. Ю. Мареев, А. М. Глечан, Т. В. Балахонова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 5, № 67. – С. 270-276.
39. Осмоловская, Ю. Ф. Эпидемиология и особенности терапии хронической сердечной недостаточности в сочетании с фибрилляцией предсердий / Ю. Ф. Осмоловская, Н. В. Романова, И. В. Жиров, С. Н. Терещенко // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 95-99.
40. Плохинский, Н. А. Достаточная численность выборки / Н. А. Плохинский // Биол. науки. – 1982. – № 2. – С. 101-105.
41. Подзолков, В. И. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. И. Подзолков, А. И. Тарзиманова, Л. Н. Мохаммади // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 613-617.
42. Пролетов, Я. Ю. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек. Сообщение I / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 25-35.
43. Раджеш, Р. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р. Раджеш, А. А. Гаскина, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 12-16.
44. Резник, Е. В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология //

- Е. В. Резник, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – № 1. – С. 5-22.
45. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 3, № 107. – С. 7-61.
46. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. – Т. 7, № 111. – С. 7-79.
47. Рубаненко, О. А. Течение хронической сердечной недостаточности при разных формах фибрилляции предсердий / О. А. Рубаненко // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом по итогам международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 68-71.
48. Тепляков, А. Т. Патология периферического кровообращения при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, В. В. Калюжин, Е. В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 162-178.
49. Тепляков, А. Т. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности / А. Т. Тепляков, А. В. Андриянова, Е. Ю. Пушникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 28-34.
50. Фомин, И. В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 112-115.
51. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – С. 7-13.

52. Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации / И.В. Фомин // Хроническая сердечная недостаточность. – М.: ГЭОТАРМедиа. – 2010. – С. 7-77.
53. 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.
54. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 8. – С. 43-48.
55. Эттингер, О. А. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция / О. А. Эттингер, О. В. Ускова, Г. Е. Гендлин, Г. И. Сторожаков // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 5. – С. 121-127.
56. Эфендиев, А. М. Биохимические основы апоптоза при сердечной недостаточности / А. М. Эфендиев, Ф. И. Мамедова // Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. – Т. 12, №13.
57. Adams, K. F. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure / K. F. Adams, I. L. Pisa, J. K. Ghali [et al.] // Amer Heart J. – 2009. – Vol. 158, № 6. – P. 965-971.
58. Alturki, A. Soluble ST2 in Paroxysmal Atrial Fibrillation: a New Biomarker that Predicts Recurrence? / A. Alturki // Korean Circ J. – 2018. – Vol. 48, № 10. – P. 930-932.
59. Anand, I. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure / I. Anand, J. J. McMurray, J. Whitmore, M. Warren [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 2. – P. 149-154.
60. Antonucci, E. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI) / E. Antonucci,

- G. Lippi, A. Ticinesi [et al.] // *Ata Biomed.* – 2014. – Vol. 85, № 3. – P. 289-294.
61. Apostolakis, S. Renal function and outcomes in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation: the AMADEUS trial / S. Apostolakis, Y. Guo, D. A. Lane [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – № 34. – P. 3572-3579.
62. Apostolovic, S. Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure / S. Apostolovic, R. Jankovic-Tomasevic, S. Salinger-Martinovic [et al.] // *Aging Clinical and Experimental Research.* – 2011. – Vol. 23, № 5–6. – P. 337-342.
63. Argan, O. Associations Between Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction in Chronic Heart Failure / O. Argan, D. Ural, G. Kozdag [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2016. – № 22. – P. 4765-4772.
64. Baba, M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation / M. Baba, K. Yoshida, M. Ieda // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20, №11.
65. Bansal, N. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study / N. Bansal, L. R. Zelnick, A. Alonso [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 12, № 9. – P. 1386-1398.
66. Barasch, E. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / E. Barasch, J. S. Gottdiener, G. Aurigemma [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 303-310.
67. Barmano, N. The association between alcohol consumption, cardiac biomarkers, left atrial size and re-ablation in patients with atrial fibrillation referred for catheter ablation / N. Barmano, E. Charitakis, R. Kronstrand [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 4.

68. Bibra, H. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis / H. Bibra, M. Sutton // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, № 6. – P. 1033-1045.
69. Blankenberg, S. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier [et al.] *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 12. – P. 1579-1585.
70. Boonman-de Winter, L. J. M. Uncovering heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes in primary care: time for a change / L. J. M. Boonman-de Winter, M. J. Cramer, A. W. Hoes [et al.] // *Netherlands Heart Journal*. – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 237-243.
71. Borschel, C. S. Noninvasive peripheral vascular function and atrial fibrillation in the general population / C. S. Borschel, N. Rubsamén, F. M. Ojeda [et al.] // *J Hypertens*. – 2019. – Vol. 37, № 5. – P. 928-934.
72. Brunner-La Rocca, H. P. CHECK-HF Investigators. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHECK-HF Registry / H. P. Brunner-La Rocca, G. C. Linssen, F. J. Smeele [et al.] // *JACC Heart Fail*. – 2019. – № 1. – P. 13-21.
73. Bukowska, A. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney / A. Bukowska, U. Lendeckel, A. Krohn // *Europace*. – 2008. – Vol. 10, № 10. – P. 1212-1217.
74. Bulska-Będkowska, W. CA125 as a Marker of Heart Failure in the Older Women: Population-Based Analysis / W. Bulska-Będkowska, E. Chełmecka, A. J. Owczarek [et al.] // *J. Clin. Med*. – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. 607.
75. Buttner, P. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes / P. Buttner, K. Schumacher, B. Dinov [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 1132-1137.

76. Cadrin-Tourigny, J. Amiodarone and Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation / J. Cadrin-Tourigny, A. Shohoudi, D. Roy, P. Khairy // *JACC Heart Fail.* – 2017. – Vol. 5, № 4. – P. 312-313.
77. Caluwe, R. Measurement of pulse wave velocity, augmentation index, and central pulse pressure in atrial fibrillation: a proof of concept study / R. Caluwe, A. S. De Vriese, B. Van Vlem, F. Verbeke // *J Am Soc Hypertens.* – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 627-632.
78. Cameli, M. The analysis of left atrial function predicts the severity of functional impairment in chronic heart failure: The FLASH multicenter study / M. Cameli, C. Sciacaluga, F. Loiacono [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2019. – Vol. 1, № 286. – P. 87-91.
79. Camm, A. J. European Heart Rhythm Association. European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 31, № 19. – P. 2369-2429.
80. Carrasco-Sanchez, F. J. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction / F. J. Carrasco-Sanchez, L. Galisteo-Almeda, I. Paez-Rubio [et al.] // *J Card Fail.* – 2011. – № 17. – P. 31-38.
81. Carrillo-Salinas, F. J. Heart inflammation: immune cells roles and roads to the heart / F. J. Carrillo-Salinas, N. Ngwenyam, K. Kaur [et al.] // *The American Journal of Pathology.* – 2019.
82. Castro, M. M. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling M. M. Castro, E. Rizzi, C. M. Prado [et al.] // *Matrix Biol.* – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 194-201.
83. Chang, K. W. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation / K. W. Chang, J. C. Hsu, A. Toomu // *Am J Med.* – 2017. – Vol. 130, № 12. – P. 1351-1357.

84. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. McKenzie // *J Chron Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383.
85. Chen, C. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure / C. Chen, X. Qu, Z. Gao [et al.] // *Int Heart J.* – 2018. – Vol. 59, № 1. – P. 58-63.
86. Cleland, J. G. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / J. G. Cleland, K. Swedberg, F. Follath [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 442-463.
87. Colombo, M. Serum kidney injury molecule 1 and β 2-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes / M. Colombo, H. C. Looker, B. Farran [et al.] // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 62, № 1. – P. 156-168.
88. Correa, S. Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome / S. Correa, D. A. Morrow, E. Braunwald [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 20.
89. Cruz, D. N. Epidemiology and outcome of cardio-renal syndrome / D. N. Cruz, M. Gheorghide, A. Palazzuoli [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2011. – Vol. 16, № 6. – P. 531-542.
90. Daiber, A. Targeting vascular (endothelial) dysfunction / A. Daiber, S. Steven, A. Weber [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 2017. – № 174. – P. 1591-1619.
91. Damman, K. Tubular Damage and Worsening Renal Function in Chronic Heart Failure / K. Damman, S. Masson, H. L. Hillege [et al.] // *JACC: Heart Failure.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 417-424.
92. Delanaye, P. Glomerular filtration rate estimation and measurement: The quest for precision / P. Delanaye // *Nephrol Ther.* – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 59-66.

93. Dharnidharka, V. R. G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a metaanalysis / V. R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – № 40. – P. 221-226.
94. Diez, J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy / J. Diez // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 167-176.
95. Dixon, B. J. Principal atrial fibrillation discharges by the new ACC/AHA/ESC classification / B. J. Dixon, Y. Bracha, S. W. Loecke [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165, № 16. – P. 1877-1881.
96. Doehner, W. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner, A. C. Bunck, M. Rauchhaus [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – № 28. – P. 821-828.
97. Donato, V. The age-adjusted Charlson comorbidity index as a predictor of survival in surgically treated vulvar cancer patients / V. Donato, Z. Page, C. Bracchi [et al.] // *J Gynecol Oncol.* – 2019. – Vol. 30, № 1.
98. Du, W. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production / W. Du, A. Piek, E. M. Schouten [et al.] // *Theranostics.* – 2018. – Vol. 8, № 15. – P. 4155-4169.
99. Dulai, R. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of HF with preserved versus reduced ejection fraction / R. Dulai, A. S. Sheikh, A. Qureshi, S. Katechia [et al.] // *Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 1.
100. Echouffo-Tcheugui, J. B. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry / J. B. Echouffo-Tcheugui, P. Shrader, L. Thomas [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 11. – P. 1325-1335.
101. Eltyeb, A. Endoplasmic reticulum (ER) stress triggers Hax1-dependent mitochondrial apoptotic events in cardiac cells / A. Eltyeb, L. Haijie, W. Jianxin [et al.] // *Apoptosis.* – 2016. – Vol. 21, № 11. – P. 1227-1239.

102. Fabbri, G. A review of the epidemiological profile of patients with atrial fibrillation and heart failure / G. Fabbri, A.P. Maggioni // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2012. – Vol. 10, № 9. – P. 1133-1140.
103. Farcaş, A. D. Serum Soluble ST2 and Diastolic Dysfunction in Hypertensive Patients / A. D. Farcaş, F. P. Anton, C. M. Goidescu [et al.] // *Dis Markers.* – 2017.
104. Fatemi, O. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study) / O. Fatemi, E. Yuriditsky, C. Tsioufis [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 114, № 8. – P. 1217-1222.
105. Felker, G. M. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study / G. M. Felker, R. L. Benza, A. B. Chandler [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – № 41. – P. 997-1003.
106. Fernandez-Prado, R. Creatinine Clearance Is Not Equal to Glomerular Filtration Rate and Cockcroft-Gault Equation Is Not Equal to CKD-EPI Collaboration Equation / R. Fernandez-Prado, E. Castillo-Rodriguez, F. J. Velez-Arribas [et al.] // *Am J Med.* – 2016. – Vol. 129, № 12. – P. 1259-1263.
107. Fine, N. M. Acute Decompensated Heart Failure After Initiation of Amiodarone in a Patient With Anderson-Fabry Disease / N. M. Fine, Y. Wang, A. Khan // *Can J Cardiol.* – 2019. – Vol. 35, № 1.
108. Fox, A. A. Increased peak postoperative B type natriuretic peptide predicts decreased longer term physical function after primary coronary artery bypass graft surgery / A. A. Fox, E. R. Marcantonio, C. D. Collard [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 4. – P. 807-816.
109. Fumagalli, S. Age, left atrial dimension and arterial stiffness after external cardioversion of atrial fibrillation. A vascular component in arrhythmia maintenance? Results from a preliminary study / S. Fumagalli, D. Gabbai, B. Nreu [et al.] // *Aging Clin Exp Res.* – 2014. – Vol. 26, № 3. – P. 327-330.

110. Fumagalli, S. Arterial stiffness and left ventricular performance in elderly patients with persistent atrial fibrillation / S. Fumagalli, M. Migliorini, S. Pupo [et al.] // *Aging Clin Exp Res.* – 2018. – Vol. 30, № 11. – P. 1403-1408.
111. Fumagalli, S. EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report / S. Fumagalli, S. A. Said, C. Laroche [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2017.
112. Gao, Y. Association Between Digoxin Use and Adverse Outcomes Among Patients in the Chinese Atrial Fibrillation Registry / Y. Gao, S. Chang, X. Du // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2019. – № 11.
113. Go, A. Incidence and predictors of anemia complicating heart failure: The RBC HEART Study / A. Go, G. Tabada, T. Leong [et al.] // *Circulation.* – 2017. – № 136. – P. 141-167.
114. Goto, S. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD - AF Registry / S. Goto, P. Angchaisuksiri, J. P. Bassand [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, № 3.
115. Guder, G. COPD and heart failure: differential diagnosis and comorbidity / G. Guder, S. Stork // *Herz.* – 2019.
116. Groenveld, H. F. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis / H. F. Groenveld, J. L. Januzzi, K. Damman [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 10. – P. 818-827.
117. Grosman-Rimon, L. Biomarkers of Inflammation, Fibrosis, and Acute Kidney Injury in Patients with Heart Failure with and without Left Ventricular Assist Device Implantation / L. Grosman-Rimon, S. G. Hui, D. Freedman [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2019. – Vol. 30, № 9. – P. 108-116.
118. Gruson, D. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction / D. Gruson, T. Lepoutre, S. A. Ahn, M. F. Rousseau // *Int J Cardiol.* – 2014. – Vol. 72, № 1. – P. 250-252.

119. He, S. W. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review / S. W. He, L. X. Wang // *Congest Heart Fail.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 123-130.
120. Horwich, T. B. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure / T. B. Horwich, G. C. Fonarow, M. A. Hamilton [et al.] // *J Amer Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 11. – P. 1780-1786.
121. Hsu, P. C. Heart rate significantly influences the relationship between atrial fibrillation and ankle-brachial index / P. C. Hsu, W. H. Lee, C. Y. Chu [et al.] // *J Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, № 2. – P. 143-147.
122. Iversen, K. K. Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure / K. K. Iversen, J. Kjaergaard, D. Akkan [et al.] // *Journal of Internal Medicine.* – 2008. – Vol. 264, № 4. – P. 361-369.
123. Jarman, J. W. Mortality, stroke, and heart failure in atrial fibrillation cohorts after ablation versus propensity-matched cohorts / J. W. Jarman, T. D. Hunter, W. Hussain [et al.] // *Pragmat Obs Res.* – 2017. – Vol. 29, № 8. – P. 99-106.
124. 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.
125. Kaldara-Papatheodorou, E. E. Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? / E. E. Kaldara-Papatheodorou, J. V. Terrovitis, J. N. Nanus // *PolArch Med Wewn.* – 2010. – Vol. 120, № 9. – P. 354-360.
126. Kang, S. H. KorHF Registry. Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF / S. H. Kang, J. J. Park, D. J. Choi [et al.] // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, № 23. – P. 1881-1888.
127. Kilicgedik, A. Left Atrial Mechanical Function and Aortic Stiffness in Middle-aged Patients with the First Episode of Atrial Fibrillation / A. Kilicgedik, S. C Efe, A. S. Gurbuz [et al.] // *Chin Med J (Engl).* – 2017. – Vol. 130, № 2. – P. 143-148.

128. Kim, H. L. Association between the level of serum soluble ST2 and invasively measured aortic pulse pressure in patients undergoing coronary angiography / H. L. Kim, J. P. Lee, W. H. Lim [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 8.
129. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration With EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2017. – Vol. 70, № 1. – P. 50.
130. Kizilirmak, F. Impact of aortic stiffness on the frequency of paroxysmal atrial fibrillation recurrences / F. Kizilirmak, G. B. Guler, E. Guler [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2015. – Vol. 70, № 4. – P. 414-421.
131. Ko, S. H. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Nationwide population-based cohort study / S. H. Ko, Y. M. Park, J. S. Yun [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 157-163.
132. Kobalava, Z. D. 04-1 the role of natriuretic peptides in the pathogenesis of cardiovascular diseases / Z. D. Kobalava // *J Hypertens*. – 2016. – Vol. 34, № 1.
133. Komajda, M. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis / M. Komajda, M. Bohm, J. S. Borer [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 1315-1322.
134. Kowallick, J. T. Reverse left ventricular structural remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with preserved left ventricular function: Insights from cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping / J. T. Kowallick, W. Staab, A. Schuster [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 424-432.
135. Kriatselis, C. Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 7-year follow-up by cardiovascular magnetic resonance imaging / C. Kriatselis, T. Unruh, J. Kaufmann [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol*. – 2019. – № 22.
136. Kuronuma, K. SAKURA AF Registry Investigators. Worsening renal function, adverse clinical events, and major determinants for changes of renal function in

- patients with atrial fibrillation: a Japanese multicenter registry substudy / K. Kuronuma, Y. Okumura, K. Yokoyama [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2019. – № 1.
137. Labr, K. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin / K. Labr, J. Spinar, J. Parenica [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – Vol. 43, № 6. – P. 1865-1877.
138. Lee, D. S. Relation of disease etiology and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung and Blood Institute / D. S. Lee, P. Gona, R. S. Vasan [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119, № 24. – P. 3070-3077.
139. Levey, A. S. GFR estimation: from physiology to public health / A. S. Levey, L. A. Inker, I. Coresh // *Am J Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63, № 5. – P. 820-834.
140. Li, S. J. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry / S. J. Li, U. Sartipy, L. H. Lund [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 871-879.
141. Liao, B. Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN) / B. Liao, W. Nian, A. Xi, M. Zheng // *Med Sci Monit.* – 2019. – Vol. 19, № 25. – P. 565-570.
142. Lim, H. S. Diabetes mellitus, the reninangiotensin-aldosterone system, and the heart / H. S. Lim, R. J. MacFadyen, G. Y. Lip // *Arch Intern Med.* – 2004. – № 164. – P. 1737–1748.
143. Lindgren, K. S. Relationship between the frequency of paroxysmal episodes of atrial fibrillation and pulmonary venous flow pattern / K. S. Lindgren, M. J. Pekka Raatikainen, K. E. Juhani Airaksinen // *Europace.* – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 17-23.

144. Lip, G. Y. H. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EURO observational Research Programme Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry) / G. Y. H. Lip, C. Laroche, M. I. Popescu, L. H. Rasmussen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2014. – № 35. – P. 3365-3376.
145. Liu, T. Current Understanding of the Pathophysiology of Myocardial Fibrosis and Its Quantitative Assessment in Heart Failure / T. Liu, D. Song, J. Dong [et al.] // *Front Physiol.* – 2017. – № 8. – P. 238.
146. Liu, X. Is the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration creatinine-cystatin C equation useful for glomerular filtration rate estimation in the elderly? / X. Liu, H. Ma, H. Huang [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2013. – № 8. – P. 1387-1391.
147. Lupon, J. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score / J. Lupon, H. K. Gaggin, M. de Antonio [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2015. – № 184. – P. 337-343.
148. Ma, X. Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation / X. Ma, H. Yuan, H. X. Luan [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2018. – № 480. – P. 138-142.
149. Macchia, A. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure / A. Macchia, S. Monte, M. Romero [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 942-948.
150. MacDonald, M. R. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme / M. R. MacDonald, M. C. Petrie, F. Varyani [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – № 29. – P. 1377-1385.
151. Mancia, G. 2013 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, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – № 34. – P. 2159-2219.
152. Marcos, E. G. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study / E. G. Marcos, B. Geelhoed, P. Van Der Harst [et al.] // *Europace.* – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1930-1936.
153. Margulescu, A. D. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management / A. D. Margulescu, L. Mont // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2017. – Vol. 15, № 8. – P. 601-618.
154. Markousis-Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk // *Eur J Heart Fail.* – 2019.
155. McCullough, P. A. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department / P. A. McCullough, J. E. Hollander, R. M. Nowak [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2003. – Vol. 10, № 3. – P. 198-204.
156. McDonald, T. A. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies / T. A. McDonald, S. Holmer, I. Raymond [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2004. – № 6. – P. 269-273.
157. McMurray, J. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2012. – № 14. – P. 803–869.
158. Meijers, W.C. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction / W. C. Meijers, R. A. van der Velde, R. A. de Boer // *Netherlands Heart Journal.* – 2016. – Vol. 24, № 4. – P. 252-258.
159. Melenovsky, V. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction / V. Melenovsky, S. J. Hwang, M. Margaret, M. M. Redfield [et al.] // *Circulation: Heart Failure.* – 2015. – № 8. – P. 295-303.

160. Mentz, R. J. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing (HF-ACTION) / R. J. Mentz, P. J. Schulte, J. L. Fleg [et al.] // American Heart Journal. – 2013. – Vol. 165, № 2. – P. 193-199.
161. Metra, M. Cardiovascular and noncardiovascular comorbidities in patients with chronic heart failure / M. Metra, V. Zaca, G. Parati [et al.] // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2011. – № 12. – P. 76-84.
162. Miyawaki, Y. Measurement of pulse wave “augmentation index (AI)” and its clinical application / Y. Miyawaki // Rinsho Byori. – 2004. – № 52. – P. 676-685.
163. Mlodawska, E. Matrix Metalloproteinase Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Complex Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Electrical Cardioversion in Obese Patients / E. Mlodawska, A. Tomaszuk-Kazberuk, P. Lopatowska // Cardiorenal Med. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 11-20.
164. Moe, G. W. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications / G. W. Moe, J. A. Ezekowitz, E. O’Meara [et al.] Can J Cardiol. – 2015. – № 31. – P. 3-16.
165. Movahed, M. R. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease / M. R. Movahed, M. Hashemzadeh, M. M. Jamal // Int J Cardiol. – 2005. – Vol. 105, № 3. – P. 315-318.
166. Nagueh, S. F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – № 29. – P. 277-314.
167. Nagy, A. I. Left atrial rather than left ventricular impaired mechanics are associated with the pro-fibrotic ST2 marker and outcomes in heart failure with

- preserved ejection fraction / A. I. Nagy, C. Hage, B. Merkely [et al.] // *J Intern Med.* – 2018. – Vol. 283, № 4. – P. 380-391.
168. Najjar, E. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U. L. Faxen, C. Hage [et al.] // *Scand Cardiovasc J.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 21-27.
169. Namba, T. Arterial Stiffness Is Significantly Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Cardiovascular Disease / T. Namba, N. Masaki, Y. Matsuo [et al.] // *Int Heart J.* – 2016. – Vol. 57, № 6. – P. 729-735.
170. Nanayakkara, S. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / S. Nanayakkara, H. C. Patel, D. M. Kaye // *Clin Med Insights Cardiol.* – 2018. – № 12.
171. Nieminen, M. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population / M. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein // *Eur Heart J.* – 2006. – № 27. – P. 2725-2736.
172. Nieuwlaat, R. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat, A. Capucci, A. J. Camm [et al.] // *Eur Heart J.* – 2005. – № 26. – P. 2422-2434.
173. Nishinarita, R. Burden of Implanted-Device-Detected Atrial High-Rate Episode Is Associated With Future Heart Failure Events - Clinical Significance of Asymptomatic Atrial Fibrillation in Patients With Implantable Cardiac Electronic Devices / R. Nishinarita, S. Niwano, H. Fukaya // *Circ J.* – 2019. – Vol. 83, № 4. – P. 736-742.
174. Oikonomou, E. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure / E. Oikonomou, T. Zografos, G. A. Papamikroulis [et al.] // *Curr Med Chem.* – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 873-887.
175. Oikonomou, E. The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: the role of NGAL / E. Oikonomou, S. Tsalamandris, D. Karlis [et al.] // *Biomark Med.* – 2018. – Vol. 12, № 12. – P. 1323-1330.

176. Olesen, J. B. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease / J. B. Olesen, G. Y. Lip, A. L. Kamper [et al.] // *Engl J Med.* – 2012. – Vol. 367, № 7. – P. 625-635.
177. Olsson, L. G. CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program / L. G. Olsson, K. Swedberg, A. Ducharme [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 10. – P. 1997-2004.
178. Ozlek, B. Gender disparities in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction: Results from APOLLON study / B. Ozlek, E. Ozlek, S. Kahraman [et al.] // *Anatol J Cardiol.* – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 242-252.
179. Packer, M. Is Long-Standing Atrial Fibrillation a Biomarker of or Contributor to the Symptoms or Progression of Chronic Heart Failure? / M. Packer // *Am J Med.* – 2019. – № 17.
180. Pascual-Figal, D. A. GREAT Network. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases / D. A. Pascual-Figal, A. Lax, M. T. Perez-Martinez [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2016. – Vol. 54, № 1. – P. 29-35.
181. Patti, G. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: A study-level meta-analysis of phase III randomized trials / G. Patti, G. Di Gioia, I. Cavallari, A. Nenna // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2017. – Vol. 33, № 3. – P. 1-8.
182. Paulus, W. J. Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation / W. J. Paulus, C. Tschöpe // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 263-271.
183. Plawecki, M. sST2 as a New Biomarker of Chronic Kidney Disease-Induced Cardiac Remodeling: Impact on Risk Prediction / M. Plawecki, M. Morena, N. Kuster [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2018. – № 8.

184. Pokorney, S. D. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBITAF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry / S. D. Pokorney, D. N. Simon, L. Thomas [et al.] // *Am Heart J.* – 2015. – Vol. 170, № 1. – P. 141-148.
185. Ponikowski, P. Authors/task force members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – № 37. – P. 2129-2200.
186. Ponikowski, P. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D. J. van Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al.] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 11. – P. 657-668.
187. Rajendiran, K. S. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure / K. S. Rajendiran, R. H. Ananthanarayanan, S. Satheesh [et al.] // *Br J Biomed Scie.* – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 29-32.
188. Ravassa, S. Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation / S. Ravassa, G. Ballesteros, B. Lopez [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 12. – P. 1398-1410.
189. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome / C. Ronco, M. Haapio, A. A. House [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. – Vol. 52, № 19. – P. 1527-1539.
190. Rutten, F. H. Diagnosis and management of heart failure in COPD / F. H. Rutten // *European Respiratory Society.* – 2013. – № 59. – P. 50-63.

191. Rutten, F. H. Unrecognised heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / F. H. Rutten, M. J. Cramer, D. E. Grobbee [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – № 26. – P. 1887-1894.
192. Sanders-van Wijk, S. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction / S. Sanders-van Wijk, V. Empel, N. Davarzani [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – № 17. – P. 1006-1014.
193. Sartipy, U. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction / U. Sartipy, G. Savarese, U. Dahlström // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 471-479.
194. Savic-Radojevic, A. Novel Biomarkers of Heart Failure / A. Savic-Radojevic, M. Pljesa-Ercegovac, M. Matic [et al.] // *Adv Clin Chem.* – 2017. – № 79. – P. 93-152.
195. Schroder, J. Recurrent event survival analysis predicts future risk of hospitalization in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation / J. Schroder, O. Bouaziz, B. R. Agner [et al.] // *PloS One.* – 2019. – Vol. 14, № 6.
196. Schwandt, A. Comparison of MDRD, CKD-EPI, and Cockcroft-Gault equation in relation to measured glomerular filtration rate among a large cohort with diabetes / A. Schwandt, M. Denking, P. Fasching [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2017. – Vol. 31, № 9. – P. 1376-1383.
197. Sengupta, P. P. The Potential of Clinical Phenotyping of Heart Failure With Imaging Biomarkers for Guiding Therapies: A Focused Update / P. P. Sengupta, C. M. Kramer, J. Narula [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 10, № 9. – P. 1056-1071.
198. Shah, A. M. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science / A. M. Shah, D. L. Mann // *Lancet.* – 2011. – № 378. – P. 704-712.

199. Sharma, S. K. Prevalence and spectrum of iron deficiency in heart failure patients in south Rajasthan / S. K. Sharma, S. K. Agarwal, K. Bhargava [et al.] // Indian Heart J. – 2016. – № 68. – P. 493-497.
200. Shlipak, M. G. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease / M. G. Shlipak, R. Katz, M. J. Sarnak [et al.] // Ann Intern Med. – 2006. – Vol. 145, № 4. – P. 237-246.
201. Silverberg, D. S. The interaction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia / D. S. Silverberg, D. Wexler, A. Iaina, D. Schwartz // Semin Nephrol. – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 296-306.
202. Simpson, J. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis / J. Simpson, D. Castagno, R. N. Doughty [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2015. – Vol. 17, № 11. – P. 1182-1191.
203. Smit, M. D. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first / M. D. Smit, M. L. Moes, A. H. Maass, I. D. Achekar [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2012. – № 14. – P. 1030-1040.
204. Stanciu, A. E. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation / A. E. Stanciu, R. G. Vatasescu, M. M. Stanciu [et al.] // Cytokine. – 2018. – № 103. – P. 63-68.
205. Sugumar, H. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions / H. Sugumar, S. Nanayakkara, S. Prabhu [et al.] // Cardiol Clin. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 131-138.
206. Sun, Y. The link between diabetes and atrial fibrillation: cause or correlation? / Y. Sun, D. Hu // J Cardiovasc Dis Res. – 2010. – № 1. – P. 10-11.
207. Takayuki, M. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features / M. Takayuki, Y. Satoshi, K. Hidemichi [et al.] // Heart Fail Rev. – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 149-166.

208. Tantisattamo, E. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin / E. Tantisattamo, K. H. Han, W. C. O'Neill // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 237-242.
209. Tartiere, J. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure / J. Tartiere, D. Logeart, M. Safar, A. Cohen-Solal // *J Hum Hypertens.* – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 213-219.
210. Testa, G. Charlson Comorbidity Index does not predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure / G. Testa, F. Cacciatore, G. Galizia [et al.] // *Age Ageing.* – 2009. – Vol. 38, №6. – P. 734-740.
211. Tomioka, T. Influence of atrial fibrillation on cardiac prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / T. Tomioka, K. Fukui, S. Tanaka // *Indian Heart J.* – 2019. – Vol. 71, № 1. – P. 7-11.
212. Tromp, J. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: A prospective cohort study using the ASIAN-HF registry / J. Tromp, W. T. Tay, W. Ouwerkerk [et al.] // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15, № 3.
213. Trucco, M. Plasma tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) a powerful predictor of long term mortality in patients treated with cardiac resynchronization therapy / M. Trucco, J. Tolosana, M. A. Castel [et al.] // *Europace.* – 2015. – № 34.
214. Tsai, J. P. Diagnostic accuracy of left atrial remodelling and natriuretic peptide levels for preclinical heart failure / J. P. Tsai, K. T. Sung, C. H. Su [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2019. – № 16. – P. 1-10.
215. Upadhyya, B. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly: Scope of the Problem / B. Upadhyya, G. E. Taffet, C. P. Cheng, D. W. Kitzman // *J Mol Cell Cardiol.* – 2015. – № 83. – P. 73-87.
216. Vecchio, N. Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients with Preserved or Reduced Ejection Fraction. Prognostic significance of Rhythm control strategy with Catheter Ablation / N. Vecchio, L. Ripa, A. Orosco [et al.] // *J Atr Fibrillation.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 2128.

217. Vincent, M. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / M. Vincent, van Deursen, R. Urso, C. Laroche [et al.] // *European J. of Heart Failure*. – 2014. – № 16. – P. 103-111.
218. Watanabe, H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / H. Watanabe, T. Watanabe, S. Sasaki, K. Nagai [et al.] // *Am Heart J*. – 2009. – Vol. 158, № 4. – P. 629-633.
219. Wineinger, N. E. Identification of paroxysmal atrial fibrillation subtypes in over 13,000 individuals. N. E. Wineinger, P. M. Barrett, Y. Zhang [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 26-30.
220. Wu, J. Usefulness of a Low Resting Heart Rate to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation in People ≥ 65 Years of Age. / J. Wu, X. Fan, H. Yang [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2018. – Vol. 122, № 1. – P. 97-101.
221. Xu, D. Anemia and Reduced Kidney Function as Risk Factors for New Onset of Atrial Fibrillation (from the Ibaraki Prefectural Health Study) / D. Xu, N. Murakoshi, T. Sairenchi [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 328-333.
222. Xu, H. X. Association between atrial fibrillation and heart failure with different ejection fraction categories and its influence on outcomes / H. X. Xu, Y. M. Zhu, Y. Hua [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2019. – № 29. – P. 1-10.
223. Yang, Y. F. Elevated glycosylated hemoglobin levels may increase the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus / Y. F. Yang, W. Q. Zhu, K. Cheng [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 3271-3280.
224. You, L. Effects of different ablation strategies on long-term left atrial function in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a single-blind randomized controlled trial // L. You, L. Yao, B. Zhou [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 7695.
225. Zakeri, R. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based

- study / R. Zakeri, A. M. Chamberlain, V. L. Roger, M. M. Redfield // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128, № 10. – P. 1085-1093.
226. Zeng, Q. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure / Q. Zeng, S. Jiang // *J Thorac Dis*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. 310-315.
227. Zhu, F. Evaluation of the volume and function of left atrial appendage and left atrium in patients with atrial fibrillation by three-dimensional transesophageal echocardiography and transthoracic echocardiography / F. Zhu, B. Zhang, W. Zhu // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2018. – Vol. 43, № 12. – P. 1309-1314.
228. Zhu, H. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are diagnostic markers of renal dysfunction in older patients with coronary artery disease / H. Zhu, Y. Qian Y // *J Int Med Res*. – 2018. – Vol. 46, № 6. – P. 2177-2185.
229. Zhu, M. Catheter ablation versus medical rate control for persistent atrial fibrillation in patients with heart failure: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Zhu, X. Zhou, H. Cai [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 30.
230. Ziff, O. J. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: Insights from the, United Kingdom ACALM registry / O. J. Ziff, P. R. Carter, J. McGowan [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2018. – Vol. 1, № 252. – P. 117-121.