

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**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Козиолова Наталья Андреевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры внутренних болезней №1
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России

Чесникова Анна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой терапии и кардиологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России

Тарловская Екатерина Иосифовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.psma.ru/> и <http://www.vak.minobrнауки.gov.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (С.В. Гаврюшина и соавт., 2018; Н.Р. Brunner-La Rocca et al., 2019).

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) (И.В. Фомин и соавт., 2016).

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. (И.В. Фомин и соавт., 2016; М. Komajda et al., 2018).

По данным Фрамингемского исследования среди больных ХСН в возрасте старше 50 лет риск развития ФП составляет 5,4%, в свою очередь, риск развития ХСН - 3,3% среди пациентов с ФП (D.S. Lee et al., 2009). 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 (R. Nieuwlaat et al., 2005).

Фибрилляция предсердий является доказанным и независимым фактором риска развития ХСН (G. Patti et al., 2017). 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 (Л.А. Бокерия и др., 2016).

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 деятельности на фоне пароксизма, сколько для возникновения хронической недостаточности кровообращения (О.А. Рубаненко и соавт., 2015; Y. Gao et al., 2019). В исследованиях, посвященных значению фибрилляции предсердий для развития и прогрессирования ХСН, не учитывается форма аритмии, частота пароксизмов ФП и ЧСС при пароксизме ФП (Ю.Ф. Осмоловская и соавт., 2016; L. You et al., 2019; C. Lavalle et al., 2019).

Сочетание ФП и ХСН приводит к снижению качества жизни этой категории больных и оказывает крайне отрицательное воздействие на прогноз, независимо от формы нарушения ритма (Ю.Ф. Осмоловская и соавт., 2016; G.Y.H. Lip et al., 2014).

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 (ФВ ЛЖ) (R. Zakeri et al., 2013; V. Melenovsky et al., 2015; Н. Sugumar et al., 2019). Однако вариант ремоделирования левого желудочка у больных фибрилляцией предсердий может изменяться в условиях другой коморбидной патологии, например, после инфаркта миокарда, гиперфункции щитовидной железы, анемии и т.п. (S.K. Sharma et al., 2016; G.W. Moe et al., 2015).

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 (J. Tartiere et al., 2006). 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-го типа (В.С. Моисеев и соавт., 2014).

Основные патофизиологические механизмы развития кардиоренального синдрома 2-го типа: гемодинамические нарушения, нейрогуморальная гиперактивация, эндотелиальная дисфункция, фиброз, системное воспаление и окислительный стресс, эмболии в сосуды почек. (Е.В. Резник и соавт., 2019). 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 на фоне персистирующей формы ФП в условиях высокой полиморбидности 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.

Задачи исследования

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.

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 частотой 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.

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 приступов 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 в 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 рСКФ_{cre} и рСКФ_{cys}, но и уровня NGAL в сыворотке крови.

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 (PWV_{ao}, AIХ_{ao}, SBP_{ao}) 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.

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.

Соответствие работы паспорту специальности

В диссертационной работе были определены закономерности формирования ХСН и поражения органов-мишеней (сердце, почки, артерии) у больных персистирующей формой ФП в зависимости от длительности пароксизмов ФП, их частоты, и ЧСС во время приступа, что соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п.3 – заболевания коронарных артерий сердца, п.5 – заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертония, п.13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных сердечно-сосудистой патологией).

Апробация работы

Данные, полученные в ходе исследования были доложены в виде устных и постерных докладов на 4-м Всемирном конгрессе по сердечной недостаточности (Франция, Париж, 2017), 85-м Европейском конгрессе по атеросклерозу (Чешская республика, Прага), 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).

Личный вклад автора

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, ангиографию, 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.

Реализация результатов исследования

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).

Публикации

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.

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 источников, из которых 56 российских и 174 иностранных авторов. Часть результатов исследования представлены в виде 17 таблиц и 7 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

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 обследовано 198 больных ИБС и АГ. В исследование последовательно включено 106 (53,5%) пациентов со стабильной ХСН II-III ФК, на основании шкалы ШОКС, теста-6-минутной ходьбы, систолической или диастолической дисфункции ЛЖ по данным ЭхоКГ, повышения уровня NT-proBNP и ST2 в сыворотке крови. Среди отобранной когорты пациентов 48 (45,3%) имели персистирующую форму ФП. В зависимости от сердечного ритма больные были разделены на две группы. В первую группу

были включены 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, которых разделили на терцили в зависимости от частоты пароксизмов в год 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 ($n = 58$).

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 80-110 ударов в 1 минуту было включено 11 человек, в третью терциль с ЧСС более 110 ударов в 1 минуту были включены 30 человек. Группу сравнения составили больные ХСН с синусовым ритмом ($n = 58$).

Пациент включался в исследование при наличии:

1. Стабильной ИБС, подтвержденной клинически и/или данными анамнеза в соответствии с медицинской документацией и/или данными суточного мониторирования ЭКГ и/или нагрузочными тестами;
2. АГ любой степени повышения, подтвержденной в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2013 г.);
3. Подтвержденной стабильной ХСН не выше IIБ стадии, II-III ФК;
4. Персистирующей формы ФП, выявленной по ЭКГ или суточному мониторированию ЭКГ длительностью более 30 сек, подтвержденной по данным анамнеза согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016 г.) для второй группы; подписанного пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Пациент не включался в исследование при наличии:

1. Острого коронарного синдрома, в анамнезе давностью менее 3 месяцев;
2. Инсульт или транзиторная ишемическая атака, в анамнезе давностью менее 3 месяцев;
3. ХСН III стадии и/или IV ФК; декомпенсация ХСН;
4. Впервые выявленная, пароксизмальная, длительно персистирующая, перманентная формы фибрилляции предсердий;
5. Синдром слабости синусового узла;
6. Имплантация искусственного водителя ритма;
7. Выполнение радиочастотной абляции в анамнезе;
8. Ревматические пороки сердца; протезы клапанов;
9. Тяжелые заболевания почек и печени;
10. Нарушения функции щитовидной железы;
11. Онкологические заболевания;
12. Воспалительные и инфекционные заболевания в острой фазе;
13. Деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

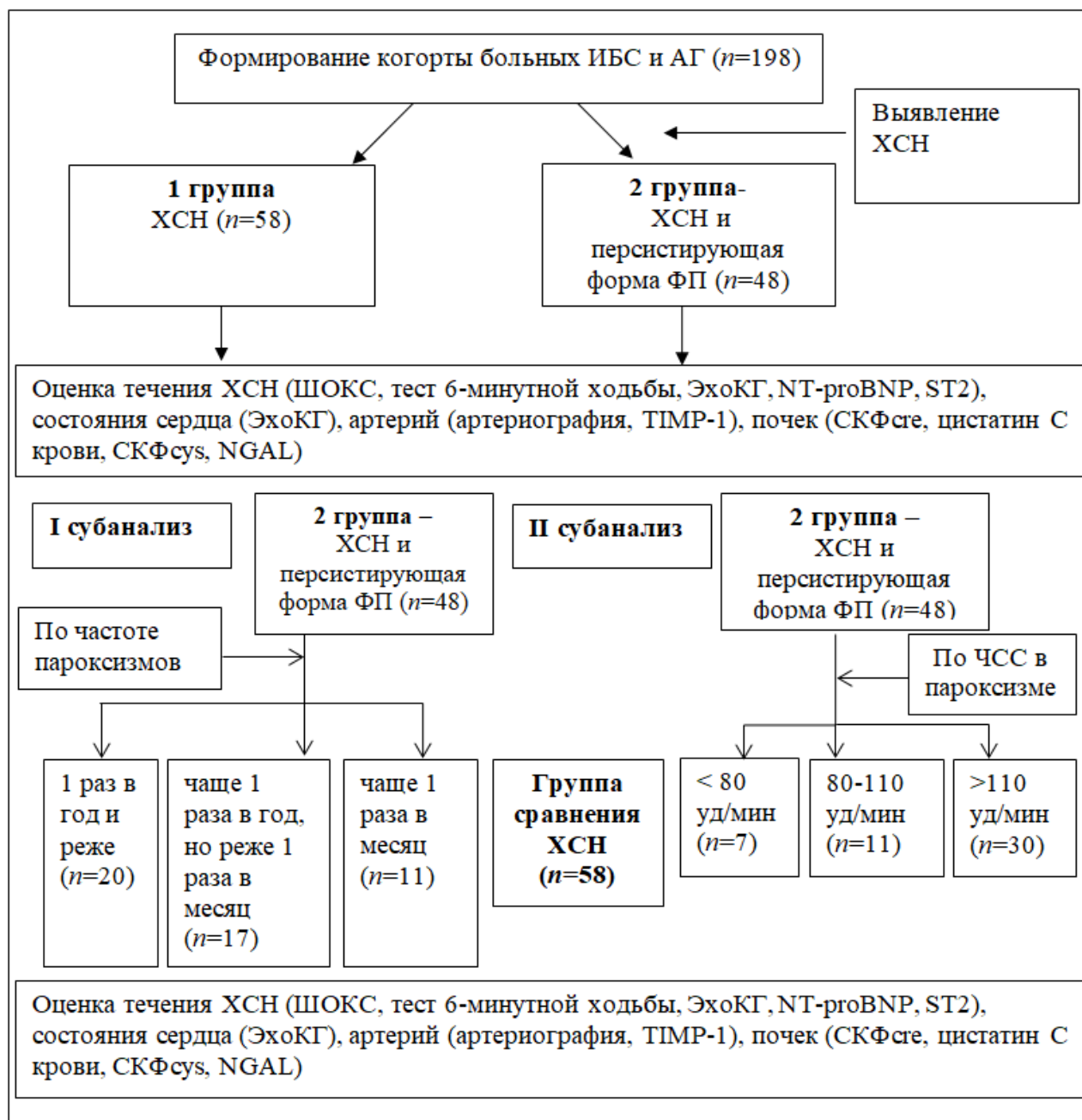


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Методы исследования

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 положительными результатами суточного мониторирования ЭКГ, у 42 (39,6 %) типичной клинической симптоматикой. Тяжесть стабильной стенокардии определялась по ФК в соответствии с классификацией, предложенной Канадским сердечно-сосудистым обществом. АГ у пациентов была подтверждена в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2013 г.) по данным офисного АД, СМАД, данных амбулаторных карт, выписок из стационара. У 78 (73,6 %) пациентов АГ подтверждена результатами домашнего мониторирования АД по данным индивидуальных дневников.

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 была установлена по шкале ШОКС (Шкала Оценки Клинического Состояния) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.) и дистанции теста 6-минутной ходьбы. ХСН считалась стабильной при отсутствии изменения клинических симптомов и признаков с учетом баллов по шкале ШОКС в течение 4 недель и более.

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. Персистирующая форма ФП подтверждалась записями амбулаторных карт и/или выписками из стационара, проводилась оценка средней ЧСС во время пароксизма ФП.

Для оценки клубочковой фильтрации почек определяли СКФ, расчетным методом по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина (СКД-EPIcre), а также по уровню цистатина С в сыворотке крови (СКД-EPIcys). Для оценки функции почечных канальцев определяли концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - NGAL) в сыворотке крови.

Функциональное состояние артериальной стенки оценивалось при проведении неинвазивной артериографии, с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), индекс аугментации в аорте (AIХао), центральное артериальное давление (SBPao). Для оценки состояния коллагенового матрикса выполнено определение концентрации тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1-го типа (TIMP-1) в сыворотке крови.

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с использованием компьютерной программы STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении для всех количественных признаков производилась оценка средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), определение медианы и 25 % и 75 % процентилей (1-й и 3-й квартили) при ненормальном распределении ($Me [LQ; UQ]$). Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака и 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, нескольких 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 $p_{mg} < 0,013$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные показатели клиническо-anamnestических характеристик пациентов, количественная структура коморбидной патологии первой и второй групп представлены в табл. 1 и 2 ($n = 106$).

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 ($p = 0,017$).

Структура полиморбидности, количество коморбидных состояний у пациентов между группами статистически значимо не различались. Индекс коморбидности по Чарлсону показал низкую специфичность и чувствительность в группе пациентов с фибрилляцией предсердий, так как данный показатель не учитывает наличие/отсутствие ФП, ренальной дисфункции и некорректен в группе пациентов среднего возраста. 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 (табл. 3).

Таблица 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 ($p < 0,05$).

Таблица 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

Таблица 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
Антикоагулянты, абс./%	0/0	8/16,7	0,009
Антиаритмики, абс./%	0/0	10/20,8	0,003

Показатели, демонстрирующие особенности течения и тяжесть ХСН в группах пациентов, представлены в табл. 4.

Таблица 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 ± 1,4	7,3 ± 1,6	0,802
Тест 6-минутной ходьбы, м	316,6 ± 44,7	301,4 ± 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

При сравнении особенностей течения ХСН статистически значимой разницы в длительности ХСН и ее тяжести выявлено не было. 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 ($p = 0,377$).

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' среднее ($p = 0,020$) по сравнению с больными ХСН и синусовым ритмом.

Особенности структурной перестройки левых отделов сердца, диастолической функции ЛЖ представлены в табл. 5 и 6.

Таблица 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

У группы больных ХСН и персистирующей формой ФП индекс объема ЛП был статистически значимо больше 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.

Показатели диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана статистически значимо различались между группами.

Таблица 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

При сравнении показателей фильтрационной функции почек: СКФ по креатинину и по цистатину С – статистически значимых различий между группами не выявлено. 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 ($p = 0,007$) (табл. 7).

Таблица 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-EPICre), мл/мин/1,73м ²	70,3 ± 16,2	68,0 ± 20,7	0,655
СКФ (СКД-EPI)<60 мл/мин/1,73м 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-EPIcys), мл/мин/1,73м 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

Показатели структурно-функциональной перестройки артерий по данным ангиографии в группах представлены в табл. 8.

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. AIХ_{ao} и SBP_{ao} между группами статистически значимо не различались. Уровень 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 ($p < 0,001$).

Таблица 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
TIMP-1, нг/мл	153,2 [137,1; 166,3]	166,8 [156,3; 176,9]	<0,001

Показатели тяжести ХСН и структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных персистирующей формой ФП в зависимости от частоты приступов ФП в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом представлены в табл. 9 и 10.

Статистически значимые различия между группами были получены при оценке тяжести ХСН по уровню NT-proBNP ($p_{mg} = 0,005$) и уровню ST2 ($p_{mg} = 0,012$). Индекс объема ЛП статистически значимо возрастал с увеличением частоты пароксизмов ФП. Показатели диастолической дисфункции ЛЖ: E/A, laterale e', septale e', E/e' среднее с увеличением частоты пароксизмов ФП статистически значимо отличались.

Таблица 9

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	$7,4 \pm 1,5$	$7,2 \pm 1,7$	$7,3 \pm 1,7$	$7,4 \pm 1,4$	0,957
Тест 6-минутной ходьбы, м	$289,6 \pm 44,7$	$293,6 \pm 40,2$	$304,6 \pm 38,6$	$316,6 \pm 44,7$	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>34,3нг/мл, абс./%	10/50,0	12/70,6	11/100	32/55,2	0,007

Таблица 10

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	$11,80 \pm 1,70$	$12,94 \pm 2,14$	$12,00 \pm 2,14$	$11,95 \pm 0,51$	0,510
МЖП, см	$12,25 \pm 1,45$	$12,82 \pm 1,94$	$12,36 \pm 2,16$	$12,55 \pm 0,50$	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/м ² *	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

Сравнительный 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 ($p_{mg} < 0,001$) (табл. 11).

Таблица 11

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

Сравнительный анализ показателей структурно-функциональной перестройки артерий в подгруппах больных ХСН и ФП и группы больных ХСН и синусным ритмом представлены в табл. 12.

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 во всех подгруппах. Уровень TIMP-1 превысил референсные значения у большинства пациентов во всех подгруппах, со статистически значимой разницей между группами ($p_{mg} = 0,001$).

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

Характеристика показателей тяжести ХСН и структурно-функционального ремоделирования левых отделов сердца у больных персистирующей формой ФП в зависимости от ЧСС во время пароксизма ФП в сравнении с больными ХСН и синусовым ритмом представлена в табл. 13 и 14.

Таблица 13

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 ± 5,3	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
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
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
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
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
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, уровень NT-proBNP, уровень ST2 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 ($p_{mg} = 0,001$).

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: Е/А и Е/е' среднее с увеличением ЧСС во время пароксизма статистически значимо изменялись.

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.

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 табл. 15.

Анализ показателей фильтрационной функции почек в подгруппах статистически значимых различий 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.

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

Сравнительные данные показателей структурно-функциональной перестройки артерий у больных ХСН и персистирующей ФП в зависимости от ЧСС в момент пароксизма ФП представлены в табл. 16

Анализ показателей структурно-функционального состояния артерий определил статистически значимые различия PWV_{ao} во всех подгруппах больных ХСН и персистирующей формой ФП. AIХ_{ao} 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.

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
TIMP-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
TIMP-1 >138 нг/мл, абс./%	6/85,7	10/90,9	28/93,3	43/74,1	0,907

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-проBNP 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-проBNP 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 рСКФ_{cre} и рСКФ_{cys}, 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 ангиографии (PWV_{ao}, AI_{Xao}, SBP_{ao}) 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 работ опубликованных по теме диссертации

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК

Министерства образования и науки РФ

1. **Миронова, С. В.** Влияние вариабельности ритма сердца на течение хронической сердечной недостаточности и функции почек у больных фибрилляцией предсердий / Е.А. Полянская, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. -2018. - №1. – С. 7-13.

2. **Миронова, С. В.** Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-С обусловленной скорости клубочковой фильтрации / Е. А. Полянская, М. В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 1. – С. 14-20.4.

3. **Миронова, С.В.** Состояние органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма / Н.А. Козиолова, Е. А. Полянская // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. - № 6. – С. 31-34.

Работы, опубликованные в других изданиях:

4. **Mironova (Berestneva), S. V.** Renal function injury in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation depending on brain natriuretic peptide / N. A. Koziolova, E. A. Polyanskaya // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol.19, Suppl. 1 – P.263.

5. **Mironova (Berestneva), S. V.** Renal filtration function in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation depending on left ventricle ejection fraction / N. A. Koziolova, E. A. Polyanskaya, M. V. Surovtceva // European Journal of Heart Failure. – 2017. – Vol.19, Suppl. 1 – P.264.

6. **Mironova (Berestneva), S. V.** Shock-absorbing and conductive functions of arterial wall in patients with ischemic CHF and preserved systolic function and permanent atrial fibrillation in compare with sinus rhythm patients / N. A. Koziolova, E. A. Polyanskaya // *Atherosclerosis*. - 2017. – Vol. 253. - Issue 1. - P. e127.

7. **Mironova, S.V.** Evaluation of kidney function impairment in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction depending on cardiac rhythm / N. A. Koziolova, E. A. Polyanskaya // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol.21, Suppl. 1 – P.531.

8. **Mironova, S.V.** Impaired filtration and tubular kidney functions in patients with chronic heart failure with a moderately reduced left ventricular ejection fraction and persistent atrial fibrillation / N. A. Koziolova, E. A. Polyanskaya // *European Journal of Heart Failure*. – 2019. – Vol.21, Suppl. 1 – P. 427.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- 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
- 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
- ППТ – площадь поверхности тела
- 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
- СД – сахарный диабет
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- ТМДТ – трансмитральный диастолический ток
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФК – функциональный класс
- ФП – фибрилляция предсердий
- 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

AIХао – индекс аугментации в аорте

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

IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ

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

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-1, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1-го типа