

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Казанцева Евгения Вадимовна

**Предикторы развития фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с
артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тарзиманова Аида Ильгизовна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких	13
1.1.1. Гемодинамические и нейрогуморальные аспекты ремоделирования левых отделов сердца при артериальной гипертензии и их роль в развитии фибрилляции предсердий	14
1.1.2. Роль ремоделирования правых отделов сердца при хронической обструктивной болезни легких в развитии фибрилляции предсердий	17
1.1.3. Электрическое ремоделирование предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких.....	20
1.2. Роль гипоксии, гиперкапнии и бронхообструктивного синдрома в развитии фибрилляции предсердий	22
1.3. Воспаление и фибрилляция предсердий: современное состояние проблемы.....	27
1.4. Влияние лекарственной терапии в развитии фибрилляции предсердий.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Клиническая характеристика пациентов	37
2.2. Дизайн исследования	41
2.3. Методы обследования пациентов.....	42
2.3.1. Общеклиническое обследование	42
2.3.2. Трансторакальная эхокардиография	43
2.3.3. Спирометрия	43
2.3.4. Бодиплетизмография	43
2.3.5. Кардио-респираторный мониторинг	43
2.4. Статистическая обработка результатов	44
2.4.1. Разработка диагностической модели на основе нейронной сети.....	45

2.4.2. Разработка чат-бота.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	49
3.1. Прогностическое значение показателей эхокардиографии в оценке риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких.....	49
3.2. Прогностическое значение изменений функции внешнего дыхания в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких.....	59
3.3. Значение воспаления в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких	65
3.4. Влияние проводимой медикаментозной терапии на развитие пароксизма фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких	70
3.5. Разработка прогностической модели для расчета вероятности развития фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких	73
3.5.1. Разработка прогностической модели с помощью биномиальной логистической регрессии.....	73
3.5.2. Разработка прогностической модели с помощью нейронной сети.....	78
3.5.3. Сравнение эффективности разработанных моделей	80
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) - одна из наиболее распространенных аритмий, встречающаяся в клинической практике. Появление данного нарушения сердечного ритма приводит к ухудшению качества жизни, повышению риска тромбоэмболических осложнений и увеличению сердечно-сосудистой смертности [1].

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости ФП, особенно среди пожилых пациентов с наличием нескольких сочетанных заболеваний. В исследовании ЭПОХА было показано, что среди пациентов в возрасте от 20 до 40 лет распространенность ФП составляет 0,1%, а у пожилых больных от 80 до 89 лет достигает 9,6% [2]. Широкий спектр сочетанной патологии у пациентов старшей возрастной группы приводит к ремоделированию камер сердца и увеличению степени фиброза миокарда.

Большая часть пациентов имеют «вторичную» форму ФП, возникающую при патологии сердечно-сосудистой системы, заболеваниях органов дыхания или пищеварительной системы. Наиболее высокая распространенность ФП наблюдается среди коморбидных пациентов и достигает 15% при сочетании артериальной гипертензии (АГ) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3,4].

Патогенез ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ носит комплексный, двунаправленный характер с развитием структурного ремоделирования всех камер сердца среди ключевых звеньев патогенеза выделяют прогрессирование эндотелиальной дисфункции, снижение оксигенации, и гиперкапнию [5,6]. Возникающая гипоксия и активация системного воспаления при ХОБЛ способствуют активной пролиферации фибробластов и прогрессированию фиброза миокарда, что существенно увеличивает риск развития ФП.

До настоящего времени остается предметом активных дискуссий вопрос о влиянии различных групп лекарственных препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, на возникновение ФП. Известно, что ингаляционные бета-агонисты длительного действия обеспечивают стойкую бронходилатацию и уменьшают выраженность дыхательной недостаточности. Однако доказан нежелательный эффект препаратов данной группы на сердечно-сосудистую системы в виде повышения частоты сердечных сокращений и возбудимости миокарда [7,8]. В ряде работ показано, что применение ингаляций бета-агонистов с помощью небулайзера может уменьшить побочные эффекты и снизить риск развития нарушений сердечного ритма [9–11].

В мировой и отечественной литературе отсутствует единое мнение о механизмах возникновения ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, предикторы развития ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ до конца не изучены. Выявление простых и общедоступных предикторов ФП, которые могли бы иметь применение в рутинной клинической практике, позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз.

Степень разработанности темы исследования

Имеется небольшое количество работ, в которых описаны отдельные клиничко-anamнестические предикторы развития ФП у коморбидных пациентов. В проспективном когортном исследовании Noubiar J.J. (2023) при многофакторном анализе с поправкой на сердечно-легочные факторы риска было выявлено, что снижение функции легких является независимым предиктором возникновения ФП. Однако в данной работе не проводилась оценка влияния ремоделирования сердечно-сосудистой системы, не оценивалась роль воспалительных изменений в развитии аритмии. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (2020) при обследовании большой выборки пациентов с сердечно-сосудистыми

заболеваниями и болезнями органов дыхания было показано, что индексы максимального и минимального объема правого предсердия, измеренные с помощью магнитно-резонансной томографии сердца, имели высокое прогностическое значение для возникновения ФП. В данном исследовании не оценивалось влияние нарушений функции дыхания и лекарственной терапии на развитие ФП.

Цель и задачи исследования

Определить предикторы развития фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких.

1. Изучить ремоделирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ и ХОБЛ и выявить предикторы возникновения пароксизма ФП
2. Оценить значение дыхательной недостаточности и нарушений функции внешнего дыхания в развитии пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ
3. Оценить прогностическую значимость воспалительного синдрома в развитии пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ
4. Изучить влияние проводимой лекарственной терапии на развитие пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ
5. Создать прогностическую модель определения вероятности развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Научная новизна

Впервые установлено, что наиболее значимыми предикторами развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ являются: увеличение индексированного объема ЛП и площади ПП; уменьшение сатурации кислорода на

воздухе; снижение ОФВ₁ менее 35%; повышение С-реактивного белка более 20 мг/л и увеличение СОЭ.

Впервые показано, что применение ингаляционной бронходилатирующей терапии бета-агонистами и м-холинолитиками через небулайзер не оказывала негативного влияния на развитие пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

Впервые с использованием технологий искусственного интеллекта разработана прогностическая модель расчета вероятности развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты настоящего исследования расширяют представления о вкладе нарушений функции дыхания, изменений воспалительного характера и ремоделирования правого предсердия в развитие ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

Изучение клинических особенностей возникновения пароксизма ФП имеет большое практическое значение для лучшего понимания механизмов развития данного нарушения сердечного ритма. Применение прогностической модели для расчета вероятности ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ позволяет сформировать алгоритмы персонализированного подхода к профилактике и тактике ведения аритмии.

Разработанный в рамках исследования специализированный программный инструмент (чат-бот) реализует концепцию цифровой поддержки принятия врачебных решений и представляет собой пример практического внедрения технологий искусственного интеллекта в клиническую практику.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное кросс-секционное исследование, в ходе которого были изучены клиничко-anamнестические характеристики пациентов, а также результаты лабораторных и современных инструментальных методов обследования. Статистический анализ проведен согласно общепринятым подходам к анализу данных в медицинских исследованиях. Разработка прогностических моделей проводилась с помощью применения метода биномиальной логистической регрессии и с использованием нейронной сети.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение индексированного объема левого предсердия и площади правого предсердия являются независимыми предикторами развития пароксизма ФП у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ.

2. Появление дыхательной недостаточности, снижение диффузионной способности легких и тяжелая степень бронхообструкции повышают вероятность развития пароксизма ФП у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ.

3. Назначение высокоселективных бета-блокаторов для контроля частоты желудочковых сокращений при лечении коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ способствует уменьшению риска развития пароксизмов ФП.

4. Доказана диагностическая эффективность разработанной математической модели в оценке риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, пунктам 5, 7, 13 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена в соответствии с методологическими принципами ведения научных исследований. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, являются достоверными. Обследовано 515 пациентов, применены адекватные статистические методы обработки материала, в том числе с использованием нейросети, направленные на поиск оптимальных предикторов возникновения ФП.

Результаты исследования, изложенные в диссертации, были представлены в качестве доклада на Российском национальном конгрессе кардиологов (26-28 сентября 2024 г., Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024» (4-6 июня 2024 г., г. Москва), Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2025» (4-6 июня 2025 г., г. Москва)

Апробация диссертационной работы проведена “16” декабря 2025 года на заседании кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол № 5).

Внедрение результатов исследований в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы включены в учебную программу кафедры факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Личный вклад автора

Личный вклад автора определялся на всех этапах исследования: автором самостоятельно выполнены поиск и анализ научной литературы по теме диссертационной работы, формулирование цели и задач исследования, разработка дизайна исследования, ретроспективный анализ историй болезни, формирование компьютерной базы данных, статистическая обработка и обобщение полученных результатов, подготовка публикаций и написание текста диссертации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 17 печатных работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus; 2 патента на изобретение; 1 свидетельство о регистрации базы данных; 11 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация содержит 22 таблицы и 36 рисунков. Список литературы состоит из 191 научных публикаций, в том числе 20 отечественных и 171 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фибрилляция предсердий (ФП) - одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2-4%.

Несмотря на то, что ФП не представляет непосредственной опасности для жизни, она прогностически неблагоприятна. Смертность среди больных с ФП в 2 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом и взаимосвязана с большим количеством тромбоэмболических осложнений.

Важнейшим этиологическим фактором развития ФП считают артериальную гипертензию (АГ), которую диагностируют более чем у 70% пациентов с данной аритмией [12]. В метаанализе Aune D. и соавт. (2023) было показано, что относительный риск развития ФП при наличии АГ был существенно выше, чем у лиц с нормальным значением артериального давления (АД). Авторы доказали, что повышение цифр АД до 160/100 мм рт.ст. увеличивает риск развития ФП в 1,50 раза (95% ДИ: 1,42-1,58, I² = 98,1%, p <0,0001) [13]. Lee SR и соавт. (2021) при проведении ретроспективного анализа более 3000000 амбулаторных медицинских карт сделали вывод, что многолетний анамнез АГ повышает риск возникновения ФП на 27% [14].

В работе Foster B. и соавт. (2022) было показано, что среди больных с ФП имеет место частое сочетание АГ и ХОБЛ. Авторы сделали вывод, что прогрессирование ФП в более устойчивые формы достоверно выше у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистой и бронхо-легочной патологией [15]. В исследовании Copenhagen City Heart Study при многофакторном анализе с поправкой на сердечно-легочные факторы риска было выявлено, что снижение функции легких является независимым предиктором возникновения ФП [16]. Аналогические результаты были продемонстрированы в исследовании Terzano C. и соавт. (2014) из 193 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, у 42 (21,7%) пациентов наблюдался эпизод пароксизмальной ФП. Распространенность ФП была значительно выше у пациентов с более низким значением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) [17].

Появление ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ значительно повышает риск развития тромбоэмболических осложнений и увеличивает риск смерти. Возникает порочный круг, при котором аритмия оказывает неблагоприятное влияние на прогноз больных с сочетанной патологией с одной стороны, а АГ с ХОБЛ приводят к прогрессированию аритмии с другой стороны. В метаанализе Odutayo A. и соавт. (2016) было показано, что появление ФП у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхо-легочной системы ассоциируется с повышением риска смерти в 2 раза [18].

В исследовании Goudis С.А. и соавт. (2017) было показано, что обострение ХОБЛ существенно повышает вероятность рецидива ФП после выполнения абляции, увеличивает риск смерти и оказывает неблагоприятное влияние на успешность проводимой кардиоверсии [19].

В исследовании Rocket AF у пациентов с ХОБЛ и ФП риск смерти увеличивался на 65% по сравнению с больными без патологии легких [20]. При ретроспективном анализе исследования ARISTOTLE было доказано, что ХОБЛ была связана с более высоким риском смертности от всех причин (скорректированный ОР 1,60 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,36-1,88], $p < 0,001$) [21]. В исследовании Huang В. и соавт. (2014) при обследовании пациентов с ФП было показано, что ХОБЛ была независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности (ОР = 1,595, 95% ДИ 1,071-2,376, $P = 0,022$) [22].

Таким образом, у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ риск развития ФП существенно выше, чем в общей популяции. Возникновение данной аритмии приводит к росту тромбоэмболических осложнений и увеличивает риск смерти. Высокая социальная значимость ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ определяют актуальность изучения ее предикторов, что позволит своевременно начать первичную профилактику аритмии и улучшить прогноз.

1.1. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Центральным звеном патогенеза ФП является структурное и электрофизиологическое ремоделирование предсердий [23]. Ремоделирование миокарда представляет собой сложный процесс, включающий структурные, функциональные и электрические изменения сердечной мышцы в ответ на хронические повреждающие воздействия - гемодинамическую перегрузку, воспаление, гипоксию и нейрогуморальную активацию. При АГ преобладают диастолическая дисфункция, растяжение и фиброз левого предсердия (ЛП), при ХОБЛ - гипоксемия, легочная гипертензия (ЛГ) и перегрузка правых отделов сердца с ремоделированием правого предсердия (ПП). У пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ ремоделирование миокарда предсердий характеризуется быстрым прогрессированием, что обусловлено синергизмом патогенетических механизмов.

Ремоделирование миокарда характеризуется как количественными, так и качественными изменениями предсердной ткани [23]. Количественные изменения включают в себя гибель кардиомиоцитов путем апоптоза, аутофагии и некроза. Потеря клеточной массы компенсируется пролиферацией фибробластов и отложением компонентов внеклеточного матрикса, особенно, коллагена I и III типов, что приводит к фиброзу предсердий [24]. Этот процесс усиливается под влиянием ангиотензина II, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), эндотелина-1 и провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), экспрессия которых повышена при АГ и ХОБЛ. Качественные изменения включают в себя фенотипическую трансформацию и функциональную дезорганизацию кардиомиоцитов: снижение плотности межклеточных контактов, аномальную экспрессию коннексинов (Cx40 и Cx43), нарушения транспорта кальция, увеличение жесткости миокарда и снижение сократительной функции [25]. В результате этих изменений, появляется электрическая нестабильность миокарда предсердий, которая и определяет развития ФП [23].

1.1.1. Гемодинамические и нейрогуморальные аспекты ремоделирования левых отделов сердца при артериальной гипертензии и их роль в развитии фибрилляции предсердий

АГ является одним из ключевых факторов ремоделирования миокарда, включая несколько патофизиологических механизмов: структурное ремоделирование, гемодинамический стресс, нейроэндокринную активацию, воспаление и дисрегуляцию вегетативной нервной системы [26].

Важную роль в появлении структурных изменений миокарда левого предсердия отводят гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Согласно данным метаанализа Xiang H. и соавт. (2021), объединившего результаты 10 исследований и включившего в общей сложности 66 314 пациентов, наличие ГЛЖ у больных АГ было достоверно ассоциировано с повышенным риском развития ФП (ОР = 1,28; 95% ДИ: 1,11-1,47; $p < 0,001$) [27]. Mineo K. и соавт. (2000) при обследовании пациентов с АГ и ФП доказали, что индексы максимального и минимального объема ЛП при проведении МРТ тесно коррелируют с индексом массы левого желудочка (ЛЖ) ($r = 0,74$ и $r = 0,76$; $p < 0,0001$) и сохраняют независимую ассоциацию в многофакторной модели [28].

В метаанализе Cuspidi C. и соавт. (2019) было показано, что даже небольшое повышение артериального давления существенно увеличивает риск различных типов ремоделирования ЛЖ: концентрического (ОР = 2,09; 95% ДИ: 1,50-3,00), эксцентрической гипертрофии (ОР = 1,65; 95% ДИ: 1,40-1,90) и концентрической гипертрофии (ОР = 1,89; 95% ДИ: 1,70-2,10) [29]. Wang L и соавт. (2024) при обследовании более 4000 пациентов с АГ доказали, что наличие ГЛЖ, сопровождающееся повышением кардиоспецифических биомаркеров (высокочувствительный тропонин Т и NT-proBNP), ассоциировано с существенно более высоким риском развития ФП (ОР 2,48; 95% ДИ: 1,30-4,73) по сравнению с пациентами с ГЛЖ, но без биохимических признаков повреждения миокарда [30].

Увеличение ЛП у пациентов с АГ является интегральным маркером повышения давления наполнения ЛЖ, диастолической дисфункции, прогрессирующего электрического ремоделирования ЛП и отражает этап единого процесса ремоделирования левых отделов сердца. В исследовании Kim SH и соавт. (2022), включавшем 2565 пациентов, при длительном многолетнем наблюдении было показано, что увеличение АД приводит к дилатации ЛП [31]. Sun Y. и соавт. (2022) при обследовании 55917 пациентов с АГ и 162837 нормотензивных лиц выявили причинно-следственную связь между АГ и морфо-функциональными изменениями сердца [32]. Авторы доказали, что повышение АД ассоциировалось с увеличением КДО и КСО ЛЖ, массы миокарда ЛЖ, максимального и минимального объема ЛП [32].

В исследовании Kocianova E. и соавт. (2022) у пациентов с АГ и впервые выявленным пароксизмом ФП наблюдались признаки диастолической дисфункции левого желудочка и увеличение индексированного объема ЛП [33]. Gerholt L. и соавт. (2022) при проведении speckle tracking эхокардиографии пациентам с АГ доказали, что снижение сократительной силы ЛП (LASF) было независимо ассоциировано с риском развития впервые возникшей ФП: при увеличении LASF на единицу риск развития ФП снижался, тогда как уменьшение LASF на единицу повышало риск в 2,17 раза [34]. В исследовании Antoun I. и соавт. (2025) при проведении многофакторной логистической регрессии было установлено, что размер ЛП у пациентов с АГ является независимым предиктором наличия ФП (OR 3,204; 95% ДИ 1,749-5,870; $p < 0,0001$), а увеличение ЛП на 1 см повышало вероятность возникновения ФП на 16% [26].

Прогрессирование АГ сопровождается активацией нейрогуморальных систем, которые через взаимно усиливающиеся звенья могут формировать аритмогенный субстрат. Высокая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важную роль в развитии ремоделирования камер сердца при АГ. Увеличение выработки ангиотензина II приводит к индукции трансформирующего фактора роста бета 1 в фибробластах миокарда, клеточного

фибронектина (FN1) и профибротической транскрипции генов COL1A1/COL3A1, кодирующих α -цепи фибриллярных коллагенов I и III типов [35].

Избыточные коллагеновые накопления разобщают кардиомиоциты, вызывая неоднородность проведения, а клеточный фибронектин стабилизирует коллагеновые фибриллы, повышая жесткость предсердной ткани [36]. В исследовании van den Berg NWE и соавт. (2021) было выявлено, что повышенная экспрессия генов COL1A1 и COL3A1 была взаимосвязана с пароксизмом ФП [37].

Ангиотензин II и трансформирующий фактор роста β 1 способствуют увеличению концентрации фактора роста соединительной ткани (CTGF) в предсердных фибробластах, усиливая их пролиферацию и дифференцировку [38]. Chen JQ. и соавт. (2019) в своей работе показал, что повышенная экспрессия фактора роста соединительной ткани была связана с развитием структурного ремоделирования у пациентов с ФП [39].

Высокая активность РААС нарушает баланс системы матриксных металлопротеиназ, приводя к увеличению транскрипции матриксных металлопротеаз 2 и 9 типов (ММР 2 и 9) и снижению активности тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP 1 и 2), что способствует дезорганизации внеклеточного матрикса и накоплению коллагена I и III типов [40]. В исследовании Buckley LF. и соавт. (2023) было выявлено, что высокие уровни плазменной концентрации металлопротеиназы 2 типа ассоциированы с повышенным риском развития ФП [41]. Huxley RR. и соавт. (2013) при обследовании большой выборки из 13718 пациентов доказали, что увеличение плазменной концентрации ММР-9 было независимо связано с впервые возникшим пароксизмом ФП, а при увеличении ММР-9 на единицу риск развития ФП повышался на 27% (HR 1,27; 95% ДИ 1,07-1,50) [42].

Таким образом, гипертрофия и диастолическая дисфункция ЛЖ, высокая активность РААС с индукцией профибротических факторов при АГ играют важную роль в развитии электрофизиологического и структурного ремоделирования ЛП, что определяет высокий риск возникновения ФП.

1.1.2. Роль ремоделирования правых отделов сердца при хронической обструктивной болезни легких в развитии фибрилляции предсердий

ХОБЛ представляет собой хроническое мультифакторное системное заболевание, при котором стойкие изменения легочной гемодинамики и системные эффекты заболевания формируют уникальный кардио-респираторный фенотип ремоделирования миокарда. Несмотря на традиционный акцент на ремоделирование ЛП, как главной детерминанты возникновения ФП, у пациентов с ХОБЛ определяющее значение приобретает патологическое ремоделирование правых отделов сердца. Хроническое повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) увеличивает постнагрузку на правый желудочек (ПЖ), инициируя каскад функциональных перестроек правого предсердия (ПП).

Хроническое воспаление и ремоделирование стенок бронхов с персистирующей обструкцией и нарушением мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ способствуют деструкции альвеолярных перегородок с потерей эластичности и формированием эмфиземы, а статическая и динамическая гиперинфляция усиливает вентиляционно-перфузионный дисбаланс [43]. Данные изменения бронхо-легочной системы приводят к увеличению давления в малом круге кровообращения с ремоделированием легочных сосудов, что увеличивает ЛСС и ведет к легочной гипертензии (ЛГ), гипертрофии и дилатации ПЖ [44]. Повышение ЛСС при ХОБЛ обусловлено суммарным вкладом гипоксической вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункцией и структурным ремоделированием дистальных артериол, редукции капиллярного русла при эмфиземе, механической компрессии альвеолярных сосудов на фоне статической или динамической гиперинфляции и увеличения вязкости крови при возникновении вторичной полицитемии [43].

По данным литературы, частота ЛГ у пациентов с ХОБЛ варьирует в широких пределах - от 20 до 91%, что в значительной степени определяется тяжестью основного заболевания [45]. Zhang L. и соавт. (2022) в метаанализе показали, что совокупная распространенность ЛГ при ХОБЛ составляет 39,2% и

взаимосвязана со степенью бронхообструкции [46]. На ранних стадиях гипоксической вазоконстрикции и сосудистого ремоделирования возможны субпороговые изменения давления в легочной артерии. В исследовании Sassmann T. и соавт. (2022) при обследовании пациентов с ХОБЛ было показано, что даже при нормальном среднем давлении в легочной артерии в покое наблюдаются выраженные нарушения легочной гемодинамики при нагрузке [47].

Развитие ЛГ при ХОБЛ сопровождается постепенной перегрузкой давлением ПЖ, что приводит к его адаптивному концентрическому ремоделированию с сохранением размеров и сократимости. С прогрессированием ЛГ гипертрофия переходит в эксцентрическую, что сопровождается дилатацией полости ПЖ, снижением ударного объема и развитием правожелудочковой недостаточности [45]. В исследовании Washko G.R. и соавт. (2019) была доказана взаимосвязь между ЛСС и ремоделированием ПЖ [48]. Авторы показали, что снижение объема дистальных легочных артерий на 10 мл было связано с увеличением объема ПЖ на 1 мл ($p < 0,001$) [48]. Милашенко А.И. и соавт. (2020) обнаружили, что ремоделирование правых отделов сердца возникает на ранних стадиях ХОБЛ и проявляется диастолической дисфункцией миокарда ПЖ [49].

Ремоделирование ПЖ представляет собой сложный стадийный процесс, который начинается задолго до появления клинически значимой ЛГ и может быть спровоцирован не только гемодинамической перегрузкой, но и нейрогуморальной активацией и воспалением. Hilde J.M. и соавт. (2013) при катетеризации правых отделов сердца доказали, что утолщение стенки и увеличение размеров ПЖ выявляется при повышении СДЛА более 18 мм рт. ст. [50]. Ключевую роль в утрате эластичности кардиомиоцитов играет саркомерный белок титин, уровень фосфорилирования которого у пациентов с ЛГ значительно снижен ($0,16 \pm 0,01$ против $0,20 \pm 0,01$; $p < 0,05$) [51,52].

Возрастание постнагрузки ПЖ приводит к росту его диастолического давления и вторичной трикуспидальной регургитации, способствуя перегрузке давлением правого предсердия (ПП). В исследовании Goedemans L. и соавт. (2021) при проведении strain-эхокардиографии больным с ФП отмечено более

выраженное снижение резервуарной деформации ПП при наличии ХОБЛ, чем у пациентов с ФП без ХОБЛ [53]. В исследовании Wessels J.N. и соавт. (2023), включавшем 80 пациентов с прекапиллярной ЛГ, установлено, что выраженная диастолическая дисфункция ПЖ ассоциируется с увеличением объема ПП и снижением индекса предсердно-желудочкового взаимодействия [54].

В настоящее время имеется множество доказательств, подтверждающих локализацию очагов электрической неоднородности миокарда при ФП в устьях легочных вен и ПП [55]. В исследовании Kawai S. и соавт. (2019) было показано, что среди всех аритмогенных зон вне устьев легочных вен 62% локализованы в ПП [56]. Baptiste F. и соавт. (2022) при проведении биатриального картирования 317 пациентов с ФП обнаружили, что у 7% больных фокус электрической активности находился в ПП [57]. В проспективном исследовании Waligóra M. и соавт. (2018), включавшем 85 пациентов с ЛГ, было показано, что увеличение индекса площади ПП (RAai) является независимым предиктором клинически значимых наджелудочковых аритмий [58]. Увеличение RAai более $21,7 \text{ см}^2/\text{м}^2$ повышало риск развития ФП и трепетания предсердий в 9 раз [58]. В работе Roh SY. и соавт. (2011) было показано, что у пациентов с ХОБЛ и ФП достоверно чаще необходимо выполнение аблации аритмогенных очагов в ПП по сравнению с больными без бронхо-обструктивных заболеваний легких [59].

Дилатация ПП при ХОБЛ вносит большой вклад в формирование аритмогенного субстрата и определяет не только развитие коротких пароксизмов ФП, но длительное персистирование аритмии, что существенно ухудшает прогноз пациентов. В проспективном исследовании Alenezi F. и соавт. (2018) было показано, что снижение сократительной функции ПП ассоциировано с повышенным риском госпитализации и смерти [60]. Hasselberg N.E. и соавт. (2021) обнаружили, что снижение пикового продольного деформационного напряжения ПП (strain ПП) $<25\%$ было взаимосвязано с достоверным увеличением 5-летней смертности пациентов с ФП [61].

Важную роль в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ХОБЛ отводят табачному дыму. Известно и хорошо изучено влияние

табачного дыма на развитие оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, нейрогуморальной активации и вегетативного дисбаланса. Никотин, входящий в состав табачного дыма, имеет непосредственное влияние на фиброзное ремоделирование правых отделов сердца, благодаря способности активировать $\alpha 7$ -никотинацетилхолиновые рецепторы ($\alpha 7$ nAChR), которые проводят к пролиферации кардиальных фибробластов и увеличивают содержание коллагена в миокарде [62]. В экспериментальной работе Vang A. и соавт. (2021) на крысах было показано, что активация $\alpha 7$ nAChR приводит к увеличению пролиферации фибробластов ПЖ и повышению содержания коллагена за счет сигнального механизма Ca^{2+} /рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [63].

Одним из наиболее патогенных веществ табачного дыма является никотин. Известно, что никотин выступает триггером нейрогуморальной активации, смещая равновесие РААС в сторону вазоконстрикции, он оказывает прямое воздействие на клубочковую зону надпочечников и повышение секреции альдостерона. В исследовании Cora N. и соавт. (2020) было показано, что 24-часовая экспозиция никотином клеток клубочковой зоны надпочечников крыс повышала экспрессию β -arrestin-1 и усиливала секрецию альдостерона [64]. В ряде работ было показано негативное действие никотина на функцию эндотелия, что способствует появлению оксидативного стресса, развитию гиперплазии интимы, повреждению микроциркуляторного русла и формированию сосудистого ремоделирования [65].

Таким образом, повышение ЛСС, дисфункция эндотелия, возникновение ЛГ при ХОБЛ способствуют ремоделированию правых отделов сердца с развитием гипертрофии и дилатации ПП, что вносит существенный вклад в развитие пароксизмов ФП.

1.1.3. Электрическое ремоделирование предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Сочетание АГ и ХОБЛ формирует порочный круг, при котором возникает ремоделирование всех камер сердца с прогрессирующим развитием фиброза.

Появление анатомической разобщенности кардиомиоцитов способствует возникновению зон с неоднородным проведением электрического импульса, создавая условия для формирования множества волн re-entry [66,67]. Межклеточные соединения, формируемые белками семейства коннексинов, играют ключевую роль в обеспечении электрической связности и синхронного сокращения миокарда. В предсердных кардиомиоцитах экспрессируются как коннексин-40 (Cx40), так и коннексин-43 (Cx43), в то время как в желудочках преобладает только Cx43 [68]. Оба белка формируют каналы, позволяющие ионам Na^+ , K^+ , Ca^{2+} быстро проходить мембрану кардиомиоцита, обеспечивая синхронную деполяризацию миокарда. Нормальная электрическая проводимость в предсердиях требует однородного распределения и сбалансированной экспрессии Cx40 и Cx43. Нарушение этого баланса приводит к возникновению зон замедленного или неоднородного проведения возбуждения, формируя субстрат для возникновения множества волн re-entry и устойчивой аритмии [69]. В исследовании Kanagaratnam P. и соавт. (2002). при проведении интраоперационного эпикардального картирования ПП было выявлено, что относительная экспрессия Cx40 была тесно связана со скоростью проведения волны возбуждения [70]. Авторы доказали, что уменьшение экспрессии Cx40 значительно повышает возбудимость миокарда предсердной ткани [70]. Chen Y. и соавт. (2018) показали, что у пациентов с ФП достоверно выше наблюдается экспрессия Cx40, в то время как экспрессия Cx43 не имела достоверных различий [71].

При ФП формируются условия для нарушенного проведения возбуждения по типу триггерной активности и повторного входа множества волн re-entry, которые признаны основными электрофизиологическими механизмами аритмогенеза [72]. Молекулярной основой триггерной активности являются колебания мембранного потенциала, возникающие в результате ранних и поздних постдеполяризаций, что обусловлено нарушением внутриклеточного гомеостаза кальция [73]. Изменение экспрессии белков-коннексинов способствует перегрузке кардиомиоцитов кальцием (Ca^{2+}) и увеличивает его высвобождение из саркоплазматического

ретикулума предсердий [74]. Ca^{2+} играет ключевую роль в механизме возбуждения и сокращения кардиомиоцитов, а также функционирует как универсальный вторичный мессенджер, регулирующий широкий спектр клеточных процессов: сокращение, синаптическую передачу, экспрессию генов, клеточное деление, апоптоз и воспалительные реакции [73]. Перегрузка кардиомиоцитов кальцием активирует кальций-зависимые сигнальные пути, деполяризацию митохондриальной мембраны, появлению высокой возбудимости миокарда и возникновению электрической нестабильности предсердий, что и определяет основные механизмы формирования аритмии [73].

Таким образом, структурные изменения левого и правого предсердий при одновременном сочетании АГ и ХОБЛ способствуют формированию электрофизиологического ремоделирования предсердной ткани. Совокупность этих взаимно усиливающих звеньев патогенеза объясняет более высокую частоту развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

1.2. Роль гипоксии, гиперкапнии и бронхообструктивного синдрома в развитии фибрилляции предсердий

В настоящее время имеется небольшое число клинических работ, подтверждающих значение нарушений функции дыхания в развитии аритмий. Среди наиболее значимых факторов, способствующих формированию аритмогенного субстрата при заболеваниях легких важную роль отводят появлению гипоксии и гиперкапнии.

Ключевым звеном патогенеза в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХОБЛ считают гипоксию. Ее появление усиливает продукцию активных форм кислорода (АФК), активирует транскрипционные факторы, инициирует экспрессию генов метаболической адаптации, ангиогенеза, фиброгенеза, способствует ремоделированию внеклеточного матрикса и прогрессированию фиброзных изменений не только в легочной паренхиме, но и в миокарде. Оксидативный стресс оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты,

способствуя нарушению функционирования ионных каналов, дестабилизации мембранных структур и запуску процессов апоптоза. Согласно результатам исследования Blanchard M. и соавт. (2021), ночная гипоксия со снижением сатурации кислорода на воздухе менее 90% является независимым предиктором развития ФП ($p = 0,004$) [75].

Гипоксия ингибирует кислород-чувствительные К-каналы, вызывая деполяризацию мембраны и открытие Са-каналов L-типа, что способствует спазму легочных артериол [76]. Это адаптивный компенсаторно-патологический механизм краткосрочной оптимизации оксигенации крови в ответ на альвеолярную гипоксию [76]. При длительно текущей тяжелой ХОБЛ, когда гипоксия носит диффузный характер, она вызывает генерализованную вазоконстрикцию сосудов малого круга кровообращения и развитию легочной гипертензии [45]. В исследовании Skjørten I. и соавт. (2013) было показано, что снижение парциального давления кислорода в плазме крови является независимым предиктором повышения давления в легочной артерии [77]. Minai OA. и соавт. (2014) обнаружили обратную зависимость между парциальным давлением кислорода и уровнем систолического давления в легочной артерии [78]. Авторы показали, что у больных с легочной гипертензией показатели ОФВ₁, DLCO и парциальное давление кислорода были достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным систолическим давлением в легочной артерии [78].

В ряде исследований было показано значение гипоксии в активации воспалительных цитокинов. В экспериментальном исследовании Berggren-Nylund R. и соавт. (2023) при изучении функции клеток бронхиального эпителия было показано, что гипоксия повышает высвобождение IL-8 [79]. Jørgensen SM. и соавт. (2025) обнаружили, что гипоксия приводит к воспалительной активации эндотелия с повышением выработки IL-6 и молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [80].

Известно, что гипоксия нарушает работу митохондрий и инактивирует работу ионных каналов мембраны кардиомиоцитов. Нарушение функции Na⁺/K⁺-АТФазы способствует утечке K⁺ из клетки, приводя к деполяризации мембраны, укорочению потенциала действия и нестабильности реполяризации. В исследовании Sievi NA. и соавт. (2014) было доказано, что снижение парциального

давления кислорода у пациентов с ХОБЛ было прямо пропорционально увеличению продолжительности коррегированного интервала QT. В многофакторной модели уровень парциального давления кислорода был независимым предиктором увеличения коррегированного интервала QT [81]. Zilberman-Itskovich S. и соавт. (2019) выявили удлинение интервала QT у 35,8% пациентов с обострением ХОБЛ в первые сутки госпитализации [82].

При гипоксии нарушается работа саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазы и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, что ведет к накоплению Ca^{2+} в цитозоле. Большая концентрация АФК активирует кальций/кальмодулин-зависимую киназу II, которая фосфорилирует рианодиновые рецепторы, повышая диастолическую проницаемость каналов саркоплазматического ретикулума, что дополнительно ведет к утечке Ca^{2+} и развитию поздней триггерной активности [83–85].

Большое влияние гипоксия оказывает на активацию симпатической нервной системы в сочетании с угнетением парасимпатической активности. Повышенная активность симпатической нервной системы сопровождается внутриклеточной активацией сигнального пути аденилатциклаза-цАМФ-протеинкиназа А (РКА), увеличению тока кальция через каналы L-типа, повышению автоматизма и триггерной активности [86].

Хроническая симпатическая стимуляция может также вызывать нейрогенное ремоделирование - рост симпатических нервных окончаний в предсердиях, что формирует гетерогенную электрическую активность и усиливает риск возникновения множественных волн re-entry [86]. В исследовании Р А J. и соавт. (2025) было показано, что с увеличением выраженности дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ наблюдается изменение показателей variability сердечного ритма: увеличение соотношения LF/HF с 0,69 до 4,72 и RMSSD с 37,1 мс до 39,4 мс; значение SDNN уменьшалось с 64,7 мс до 60,4 мс, что отражает усиление симпатической и угнетение парасимпатической активности на фоне гипоксемии [87].

Важным звеном патогенеза в возникновении нарушений сердечного ритма при ХОБЛ является гиперкапния. При наличии декомпенсированной гиперкапнии

возникает респираторный ацидоз. Обострения ХОБЛ, сопровождающиеся гипоксией, гиперкапнией и ацидозом, значительно повышают активность симпатической нервной системы, а также усиливают чувствительность миокарда к катехоламинам. Это приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, снижению рефрактерности предсердной ткани и повышенной предрасположенности к возникновению аритмий. В исследовании Terzano С. и соавт. (2014) в группе пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ и гиперкапнической дыхательной недостаточностью было выявлено 35 пациентов с впервые возникшей ФП (18,1%), которые отличались более высокими показателями парциального давления углекислого газа, систолического давления в легочной артерии и более низким показателем $ОФВ_1$ [17]. Grünewaldt А. и соавт. (2022) при проведении ретроспективного исследования пациентов с обострением ХОБЛ показали, что у больных с гиперкапнией наблюдалось более частое развитие ФП - 24,0%, чем у пациентов без признаков гиперкапнии - 14,6% ($p = 0,071$) [88].

Синдром бронхиальной обструкции является не только ключевым звеном ХОБЛ, но и ведущим патофизиологическим механизмом, связывающим локальное воспаление, вентиляционные нарушения и нейрогуморальный дисбаланс. По данным многоцентровых исследований тяжесть бронхиальной обструкции напрямую коррелирует с частотой развития различных нарушений сердечного ритма и проводимости [89].

В исследовании Celik Y. и соавт. (2021) при проведении длительного мониторинга ЭКГ по Холтеру было показано, что у пациентов с ХОБЛ наблюдаются более высокие значения дисперсии зубца Р, чем у больных без бронхообструктивного синдрома [89]. Число наджелудочковых экстрасистол и частота пробежек пароксизмов наджелудочковой тахикардии увеличивалась при снижении показателя $ОФВ_1$ [89]. При проведении тканевой доплерографии у пациентов с ХОБЛ были выявлены изменения предсердно-механической задержки ($p < 0,05$) [89].

Ремоделирование мелких дыхательных путей при ХОБЛ включает утолщение стенки бронхов за счет отека и клеточной инфильтрации,

перибронхиального фиброза, гиперплазии бокаловидных клеток с гиперсекрецией слизи. Длительное персистирование данных изменений приводят к эмфизематозной деструкции и утрате эластической упругости легочной паренхимы [90]. Функционально эти изменения проявляются повышением сопротивления дыхательных путей и формированием «воздушной ловушки» с развитием статической и динамической гиперинфляции: увеличиваются остаточный объем легких и отношение остаточного объема к общей емкости легких, снижается емкость вдоха и ее отношение к общей емкости легких, возрастает функциональная остаточная емкость легких и формируется положительное давление в конце выдоха [91].

В альвеолярной паренхиме легких под воздействием дисбаланса между протеазами и антипротеазами, окислительного стресса и апоптоза альвеолоцитов развивается эмфизема. Ее морфологической основой является деструкция межальвеолярных перегородок, утрата эластической опорной структуры и слияние альвеол в большие воздушные пространства. Развитие эмфиземы тесно сопряжено с формированием легочной гипертензии, увеличением постнагрузки на правый желудочек и дилатацией правого предсердия. Повышенное внутригрудное давление в фазу выдоха затрудняет венозный возврат в левые отделы сердца, снижая преднагрузку ЛЖ и усугубляя нарушение сердечного выброса. Стойкая бронхообструкция и легочная гиперинфляция оказывают прямое и опосредованное влияние на правые и левые отделы сердца, что является важным фактором, способствующим развитию аритмий у пациентов с ХОБЛ.

Buch P. и соавт. (2003) при проспективном наблюдении 13430 пациентов доказали, что риск развития впервые возникшей ФП у больных с низкими значениями $ОФВ_1$ был в 1,8 раза выше, чем у пациентов с $ОФВ_1 > 80\%$ [16]. В исследовании Shibata Y. и соавт. (2019) по данным многофакторной логистической регрессии было выявлено, что при увеличении $ОФВ_1$ на 1 % от должного значения вероятность развития ФП уменьшалась (OR 0,967; 95% ДИ 0,944-0,990; $p < 0,001$) [92].

Таким образом, появление синдрома бронхиальной обструкции с развитием ремоделирования бронхиального дерева, гипоксии и гиперкапнии при обострениях ХОБЛ вносят большой вклад в формирование аритмогенного субстрата и появлении ФП.

1.3. Воспаление и фибрилляция предсердий: современное состояние проблемы

Развитие ФП связано с рядом патогенетических механизмов, включающих электрическое и структурное ремоделирование предсердий, дисфункцию эндотелия, активацию нейрогуморальных систем и воспалительные процессы [93]. В последние годы хроническое воспаление рассматривается как ключевой патофизиологический механизм, участвующий в инициации и прогрессировании ФП. Воспалительная реакция способствует активации провоспалительных цитокинов и оксидативному стрессу, которые создают аритмогенный субстрат в предсердной ткани [94,95]. Впервые значение воспаления в развитии ФП было продемонстрировано в работе Frustaci и соавт. (1997), которые обнаружили признаки миокардита и воспалительной инфильтрации в биоптате предсердий пациентов с ФП [96].

Наиболее распространенным подходом к оценке активности системного воспаления в рутинной клинической деятельности является анализ содержания воспалительных биомаркеров в сыворотке крови [97]. Среди множества медиаторов воспаления доказано прогностическое значение С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в оценке риска развития ФП [98].

В ряде исследований было доказано значение различных заболеваний в инициации повышения медиаторов воспаления [99]. У пациентов с АГ возникновение эндотелиальной дисфункции способствует повышению провоспалительных маркеров. Известно, что ангиотензин II стимулирует высвобождение IL-6 из гладкомышечных клеток сосудов и эндотелия человека

[100]. Нейрогуморальная активация при АГ запускает каскад NOX - АФК - NF-κB - цитокины/инфламмосома, что на фоне привлечения большей доли иммунных клеток в предсердиях ведет к раннему воспалительно-фиброзному ремоделированию и уязвимости к ФП [101]. В исследовании Saito M. и соавт. (2003) было показано, что у пациентов с АГ наблюдается повышенный уровень СРБ, чем у лиц с нормальным значением АД [102].

Наиболее значимые воспалительные изменения наблюдаются у пациентов с ХОБЛ. Гистологические исследования ткани легких, анализ мокроты и бронхоальвеолярного лаважа у курильщиков свидетельствуют о постоянном присутствии воспалительных изменений даже в отсутствие клинически выраженной ХОБЛ [103]. ХОБЛ - это не просто болезнь легких, а системное воспалительное заболевание, при котором каждый морфологический компонент поражается на фоне комплекса патогенетических механизмов: воспаления, протеолиза, оксидативного стресса и ремоделирования.

Хроническое воспаление при ХОБЛ инициируется и поддерживается воздействием табачного дыма, аэрополлютантов (особенно мелкодисперсных частиц PM_{2,5} и PM₁₀), а также частыми респираторными инфекциями [103]. Сигаретный дым является ведущим фактором риска развития ХОБЛ, выступая ключевым инициатором хронического воспалительного процесса в дыхательных путях и легочной паренхиме [104]. Длительная экспозиция сигаретного дыма изменяет кинетику выделения провоспалительных медиаторов, что связано с нарушением восстановления альвеол и прогрессированием эмфиземы благодаря привлечению большего количества воспалительных клеток [105,106].

Одной из особенностей ХОБЛ является распространение локального воспаления из легких в системный кровоток [107]. Системная воспалительная реакция сопровождается циркуляцией цитокинов и острофазовых белков в кровотоке. Системное воспаление, индуцированное курением, проявляется повышенными уровнями СРБ и фибриногена, которые сохраняются даже спустя 19 лет после отказа от курения [108].

У пациентов с ХОБЛ в дыхательных путях активируются эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофилы и Т-лимфоциты. Эпителий дыхательных путей в ответ на раздражение начинает продукцию провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и хемокинов, способствующих хемотаксису и активации нейтрофилов. Phillips J. и соавт. (2005) показали, что экспозиция эпителиальных клеток легких цельному сигаретному дыму в течение 30 минут вызывает значительное повышение продукции IL-6, IL-8 и MMP-1 [109]. В метаанализе Wei J. и соавт. (2015) было доказано, что у пациентов со стабильной ХОБЛ сывороточный IL-6 значимо выше, чем у пациентов без ХОБЛ [110].

Воспалительные медиаторы играют важную роль в ремоделировании предсердий [111]. Миокард предсердий у пациентов с ХОБЛ часто инфильтрирован макрофагами (особенно M1-фенотипа), CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, а также дендритными клетками [112]. Эти клетки мигрируют в сердечную ткань под действием хемокинов и адгезионных молекул, экспрессируемых на фоне системного воспаления и активации эндотелия. Макрофаги высвобождают широкий спектр медиаторов, включая TNF- α , IL-1 β , IL-6, АФК, и металлопротеиназы (MMP-2, MMP-9), которые разрушают внеклеточный матрикс и межклеточные соединения между кардиомиоцитами [113]. Это нарушает целостность тканевой архитектуры и создает зоны неоднородности проводимости. Провоспалительные медиаторы стимулируют фибробласты и активируют сигнальный путь трансформирующего фактора роста β , усиливая экспрессию MMP-2 и MMP-9, тем самым усугубляя фиброз и дезорганизацию предсердной ткани [114]. В исследовании Grymonprez M. и соавт. (2019) было показано, что у больных ХОБЛ риск развития ФП значительно возрастал при увеличении уровня провоспалительных маркеров [115].

Во время обострения ХОБЛ воспалительный компонент заболевания резко усиливается, нарастает оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция, что способствует еще более интенсивному поражению миокарда. В метаанализе Ding N. и соавт. (2025) у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ

распространенность аритмий составила 15%, а средний уровень СРБ был на 5,3 мг/л выше у пациентов с аритмиями, чем у пациентов без ФП [116]. Graul EL. и соавт. (2024) обнаружили, что у пациентов после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ риск развития ФП составил 3,03 (95% ДИ 2,27-4,05) в первые 30 суток и 1,93 (1,63-2,29) в первые 90 суток [117]. В исследовании Yilmaz A. и соавт. (2022) было показано, что у пациентов с обострением ХОБЛ наблюдается удлинение электромеханической задержки предсердий, что указывает на неоднородность предсердной проводимости и высокий риск развития ФП [118].

ХОБЛ усиливает системную воспалительную нагрузку за счет активации нейтрофильного ответа и постоянного выброса провоспалительных медиаторов из легочной ткани, избыточной продукции IL-6, TNF- α , активации TGF- β - ключевого медиатора фиброза [119]. Хроническое воспаление при ХОБЛ вызывает прогрессирование фиброза и электрическое ремоделирование предсердий, что способствует возникновению ФП.

В ряде исследований была доказана роль интерлейкинов в развитии электрической нестабильности миокарда предсердий. В исследовании Sun Z. и соавт. (2016) при проведении электронной микроскопии биоптатов предсердий было показано, что у пациентов с ФП наблюдается увеличение числа макрофагов в предсердной ткани с повышенной экспрессией IL-1 β по сравнению с больными АГ без нарушений сердечного ритма [120]. Увеличение IL-1 β сопровождается повышением синтеза коллагена, ремоделированием внеклеточного матрикса, снижением плотности ионных токов, что способствует укорочению эффективного рефрактерного периода кардиомиоцитов предсердий и увеличивает дисперсию проведения электрического импульса [120]. В ряде клинических исследований было показано, что TNF- α активирует внутриклеточные сигнальные каскады в кардиомиоцитах и фибробластах, что приводит к повышенной экспрессии TGF- β и других факторов роста, усиливающих синтез коллагена и развитие интерстициального фиброза [121].

Доказано, что IL-1 β , TNF- α и IL-6 изменяют посттрансляционную регуляцию рианодиновых рецепторов типа 2, что повышает вероятность изменения

транспорта ионов Ca^{2+} . Диастолическая утечка Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы 2 типа активирует $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналы, что способствует возникновению поздних постдеполяризаций, которые запускают очаги триггерной активности. Повышение цитозольного Ca^{2+} ведет в быстрому закрытию и фосфорилированию $\text{Cx40}/\text{Cx43}$, что усиливает дисперсию проведения и облегчает возникновение механизма re-entry.

Таким образом, хроническое воспаление у больных с ХОБЛ способствует значимым структурным и электрическим изменениям предсердной ткани, что является одним из ведущих механизмов формирования и длительного персистирования ФП.

1.4. Влияние лекарственной терапии в развитии фибрилляции предсердий

Пациенты с АГ и ХОБЛ при фармакотерапии сразу двух хронических заболеваний формируют уникальный профиль риска ФП: антигипертензивные препараты модифицируют ремоделирование предсердий, а бронходилататоры могут провоцировать аритмии через симпатическую стимуляцию, электролитные сдвиги и лекарственные взаимодействия.

Согласно современным рекомендациям лечения ХОБЛ бронходилатационная терапия является краеугольным камнем контроля симптомов и профилактики обострений. Ингаляционные длительно и коротко действующие β_2 -агонисты (ДДБА/КДБА) и антагонисты мускариновых рецепторов (ДДАХ) обеспечивают стойкую бронходилатацию и снижение гиперинфляции, однако данные лекарственные препараты способны повышать риск развития различных аритмий [122].

Ингаляционные β_2 -адреномиметики воздействуя на адренорецепторы гладких мышц дыхательных путей, повышают внутриклеточный циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и активируют протеинкиназу А (РКА), что приводит к снижению тонуса бронхиальной стенки и обеспечивает бронходилатацию. Активация β_2 -адренорецепторов так же инициирует каскад «аденилатциклаза-

цАМФ-РКА» в кардиомиоцитах, сопровождающийся фосфорилированием каналов L-типа и белков сократительного аппарата, что приводит к усилению кальциевого тока и клинически проявляется умеренным положительным хронотропным и инотропным эффектом [123]. Активация мембранной Na^+/K^+ -АТФазы, опосредованная стимуляцией β_2 -рецепторов, вызывает внутриклеточный сдвиг K^+ (транзиторная гипокалиемия) и уменьшение «реполяризационного резерва», повышая вероятность ранних и поздних постдеполяризаций и триггерной активности [124].

В метаанализе Salpeter SR. и соавт. (2004) было выявлено, что применение β_2 -агонистов у пациентов с ХОБЛ значительно повышало ЧСС и риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо [123]. Hanrahan JP. и соавт. (2008) при проведении суточного мониторинга ЭКГ после начала терапии ДДБА обнаружили, что доля пациентов с появлением предсердной тахикардии была лишь на 2-5% выше (27-32% на ДДБА), чем в группе плацебо ($p = 0,70$), а средняя ЧСС достоверно не возрастала [125].

ДДАХ селективно блокируют M3-мускариновые рецепторы гладкомышечного слоя бронхов, обеспечивая устойчивую бронходилатацию. Кардиальные M2-рецепторы участвуют в вагус-опосредованной брадикардии и замедлении АВ-проводимости, нежелательная их блокада может снизить тонус парасимпатической нервной системы и повысить ЧСС. В исследовании Dilokthornsakul P. и соавт. (2014) было показано, что прием тиотропия был ассоциирован с повышением риска госпитализации по поводу аритмий [126]. Противоположные результаты были получены в исследовании Nohlfeld JM. и соавт. (2015) назначение тиотропия не приводило к увеличению ЧСС, частоты наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма по сравнению с плацебо [127].

При сравнении разных классов бронходилататоров в исследовании Wilchesky M. и соавт. (2012) было показано, что частота различных нарушений сердечного ритма повышалась при назначении КДБА (ОР 1,27; 95 % ДИ 1,03-1,57), ДДБА (ОР 1,47; 95 % ДИ 1,01-2,15), ипратропия бромидом (ОР 1,23; 95% ДИ 0,95-1,57) и

метилксантинов (ОР 1,28; 95% ДИ 0,93-1,77) [128]. В исследовании Wong СК. и соавт. (2025), включавшем 5020 пациентов с ХОБЛ без исходной сердечно-сосудистой патологии, которые впервые начали принимать ДДБА или ДДАХ, было показано, что впервые диагностированная ФП встречалась чаще при терапии ДДАХ, чем при ДДБА (7,93% против 6,53%) [129]. Поскольку как ДДБА, так и ДДАХ при лечении больных с ХОБЛ способны кратковременно повышать частоту сердечно-сосудистых осложнений, возникает осторожность в отношении их одновременного применения у пациентов с высоким риском ФП.

В настоящее время активно обсуждается вопрос безопасности различных устройств доставки бронходилататоров в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений. В сравнительном исследовании Gross NJ. и соавт. (2010) было показано, что ингаляции через небулайзер раствора формотерола/арформотерола продемонстрировали профиль переносимости, сопоставимый с формотеролом в виде порошкового ингалятора [130].

Теofilлин относится к препаратам резерва при невозможности или недоступности назначения ДДБА/ДДАХ при ХОБЛ или как дополнительный препарат из-за узкого терапевтического окна и выраженного проаритмического потенциала [131]. В исследовании Huerta С. и соавт. (2005) у пациентов с ХОБЛ было показано, что короткий курс теofilлина был связан с увеличением риска госпитализации по поводу аритмий (ОР 1,8; 95% ДИ 1,0-3,3) и с повышением риска развития пароксизмов ФП (ОР 1,8; 95% ДИ 0,9-3,7) [132].

Важным компонентом лекарственно-опосредованного аритмогенного риска при ХОБЛ остается глюкокортикоидная терапия, при этом системные и ингаляционные формы оказывают принципиально различное влияние на предсердный ритм. Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) действуют преимущественно локально в дыхательных путях, системная экспозиция мала и устойчивой связи ИГКС с повышением риска ФП не показано, что указывает на кардиологически нейтральный профиль. В исследовании Kim ЕК. и соавт. (2024) при обследовании 108063 пациентов с ХОБЛ было показано, что добавление или длительное применение ИГКС не сопровождалось ростом сердечно-сосудистых

исходов, включая аритмии [133]. Системные ГКС уже в первые 30-60 дней терапии демонстрируют клинически значимое повышение риска впервые выявленной ФП за счет задержки натрия и воды, гипокалиемии и усиления симпатoadреналовой активности [133]. В исследовании van der Hoof CS. и соавт. (2006) было показано, что прием системных ГКС в течение 30 дней ассоциирован с резким увеличением риска впервые возникшей ФП [134]. В метаанализе Nordon C. и соавт. (2024) было показано, что частые обострения ХОБЛ, требующие назначения системных ГКС являются независимым фактором 2-х кратного повышения риска ФП [135].

АГ у пациентов с ХОБЛ значительно повышает риск развития ФП, поэтому антигипертензивная терапия в этой когорте больных должна рассматриваться не только как средство контроля АД и органопroteкции, но и как инструмент профилактики ФП. Известно, что блокаторы РААС снижают вероятность развития и рецидивирования ФП за счет уменьшения преднагрузки и снижения РААС-опосредованного фиброза предсердий. В метаанализе Schneider MP. и соавт. (2010) было показано, что назначение иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину достоверно снижает риск впервые выявленной ФП на 19% по сравнению с контрольной группой [136]. В общенациональном китайском регистре Liang H. и соавт. (2025) у пациентов с уже имеющейся ФП и ХОБЛ было показано, что назначение иАПФ существенно снижало риск рецидивов аритмии [137].

Предметом дискуссий остается вопрос о назначении β -адреноблокаторов (ББ) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидных пациентов с ХОБЛ [138]. Исторически сложившиеся опасения относительно потенциальных неблагоприятных эффектов ББ на функцию дыхательной системы привели к ограничению их применения у пациентов с ХОБЛ [138]. Однако, современные исследования показывают, что кардиоселективные ББ имеют минимальное влияние на β_2 -рецепторы и могут быть безопасными для пациентов с ХОБЛ [139]. В метаанализе Etminan M. и соавт. (2012) было выявлено, что применение ББ связано с уменьшением смертности от всех причин (ОР 0,69, 95% ДИ 0,62-0,78) [140]. Du Q. и соавт. (2014) обнаружили, что лечение ББ снижало риск обострений ХОБЛ на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,57-0,71) и общую смертность на 28% (ОР 0,72,

95% ДИ 0,63-0,83) [141]. В метаанализе Dos Santos N.C. и соавт. (2024) было показано, что у пациентов с ХОБЛ применение кардиоселективных ББ (бисопролол, метопролол), практически не взаимодействующих с β_2 -рецепторами бронхов, сопровождалось снижением риска обострений ХОБЛ на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63-0,83) и общей смертности на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,62-0,78), этот эффект был более выражен именно для кардиоселективных препаратов (ОР 0,60; 95% ДИ 0,48-0,76) по сравнению с неселективными (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60-0,90) [142].

ББ уменьшают хемотаксис нейтрофилов, образование свободных радикалов кислорода и высвобождение эндотелина-1 в эндотелиальных клетках, что способствует снижению воспалительного ответа в легких. Доказано, что назначение ББ приводит к уменьшению симптомов ХОБЛ и способствует снижению давления в легочной артерии [143]. Длительное применение ББ может уменьшать количество бокаловидных клеток и содержание муцина в эпителии дыхательных путей [141].

В исследовании Bhatt SP. и соавт. (2016) было показано, что применение ББ было связано со значительно более низким уровнем общего и тяжелого обострений ХОБЛ [144]. Dransfield MT. и соавт. (2007) обнаружили, что среди пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, прием ББ на догоспитальном этапе был связан со снижением смертности [145].

При оценке влияния ББ у пациентов с ХОБЛ и уже имеющейся ФП в исследовании Lin SJ. и соавт. (2023) было показано, что назначение кардиоселективных ББ по сравнению с недигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов сопровождалось снижением частоты обострений ХОБЛ (при легкой ХОБЛ: HR 0,75; при тяжелой ХОБЛ: HR 0,95) [146].

Таким образом, терапия, проводимая коморбидным пациентам с АГ и ХОБЛ существенно влияет на риск появления ФП. Приоритетными препаратами у данной категории пациентов остаются блокаторы РААС, кардиоселективные ББ и терапия ХОБЛ с применением длительно действующих бронходилататоров и

ингаляционных кортикостероидов, минимизируя назначения высокодозных бета-агонистов короткого действия и метилксантинов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Диссертационная работа выполнена на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой - заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор В.И. Подзолков).

В ретроспективное поперечное исследование было включено 515 коморбидных пациентов с АГ и обострением ХОБЛ, госпитализированных в клинику факультетской терапии №2 Университетской клинической больницы №4. В зависимости от развития пароксизма ФП во время госпитализации пациенты были разделены на 2 группы: I группу (основная группа) составили 100 (19,4%) пациентов с АГ и ХОБЛ, у которых в период госпитализации был впервые зарегистрирован пароксизм ФП; во II группу (группа сравнения) включено 415 (80,6%) больных с АГ и ХОБЛ, у которых не было зарегистрировано пароксизмов ФП (таблица 1) [147].

Критерием включения пациентов в основную группу было наличие у больных с АГ и обострением ХОБЛ документированного пароксизма ФП, в группу сравнения включены пациенты с АГ и ХОБЛ с синусовым ритмом.

Критериями невключения были: ФП в анамнезе, симптоматическая артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, воспалительные заболевания сердца, пороки сердца, ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 40%), бронхиальная астма, пневмония, тяжелая патология почек или печени, анемии, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем.

Данное исследование в рамках диссертационной работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), протокол заседания №19-23 от 26.10. 2023 года. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	I группа n=100 (19,4%)	II группа n = 415 (80,6%)	p-value
Возраст	69 [64; 76]	66 [58; 72]	<0,001*
Мужчины, n (%)	74 (74%)	310 (74,7%)	0,887
Женщины, n (%)	26 (26%)	105 (25,3%)	0,887
Артериальная гипертензия, n (%)			
1 степени	5 (5%)	86 (20,7%)	<0,001*
2 степени	10 (10%)	113 (27,2%)	<0,001*
3 степени	85 (85%)	216 (52,1%)	<0,001*
Длительность АГ, годы	29 [19; 35]	17 [8; 25]	<0,001*
ХОБЛ, степень бронхообструкции			
легкая, n (%)	2 (2%)	22 (5,3%)	0,160
средняя, n (%)	20 (20%)	108 (26,1%)	0,212
тяжелая, n (%)	52 (52%)	181 (43,6%)	0,132
крайне тяжелая, n (%)	20 (20%)	79 (19%)	0,825
Длительность ХОБЛ, годы	6,2 [3,8; 10,0]	5,0 [2,0; 9,0]	0,041*
Индекс курильщика, пачка/лет	44 [32; 50]	40 [27,5; 50]	0,121
ИБС: стенокардия напряжения, n (%)	22 (22,0%)	52 (12,5%)	0,015*
ИБС: постинфарктный кардиосклероз, n (%)	9 (9%)	16 (3,9%)	0,034*
ХСН, n (%)	99 (99%)	332 (80%)	<0,001*
Сахарный диабет, n (%)	27 (27%)	58 (13,9%)	0,002*
Ожирение, n (%)	62 (62%)	217 (52,3%)	0,081
Хроническая болезнь почек, n (%)	32 (32%)	119 (28,7%)	0,516

Пациенты I группы были статистически значимо старше - 69 [64;76] лет, чем больные II группы - 66 [58;72] лет ($p < 0,001$). Группы были сопоставимы по половому составу. Более высокая степень повышения артериального давления (АД) достоверно чаще наблюдалась у больных основной группы чем в группе сравнения: 85 (85%) и 216 (52,1%) больных соответственно имели 3 степень АГ ($p < 0,001$). Пациенты с ФП имели более продолжительный анамнез АГ, чем больные группы сравнения.

При анализе фенотипов ХОБЛ было установлено, что бронхитический тип встречался у 43 (43%) пациентов I группы и у 163 (39,27%) пациентов II группы ($p=0,495$) (рисунок 1).

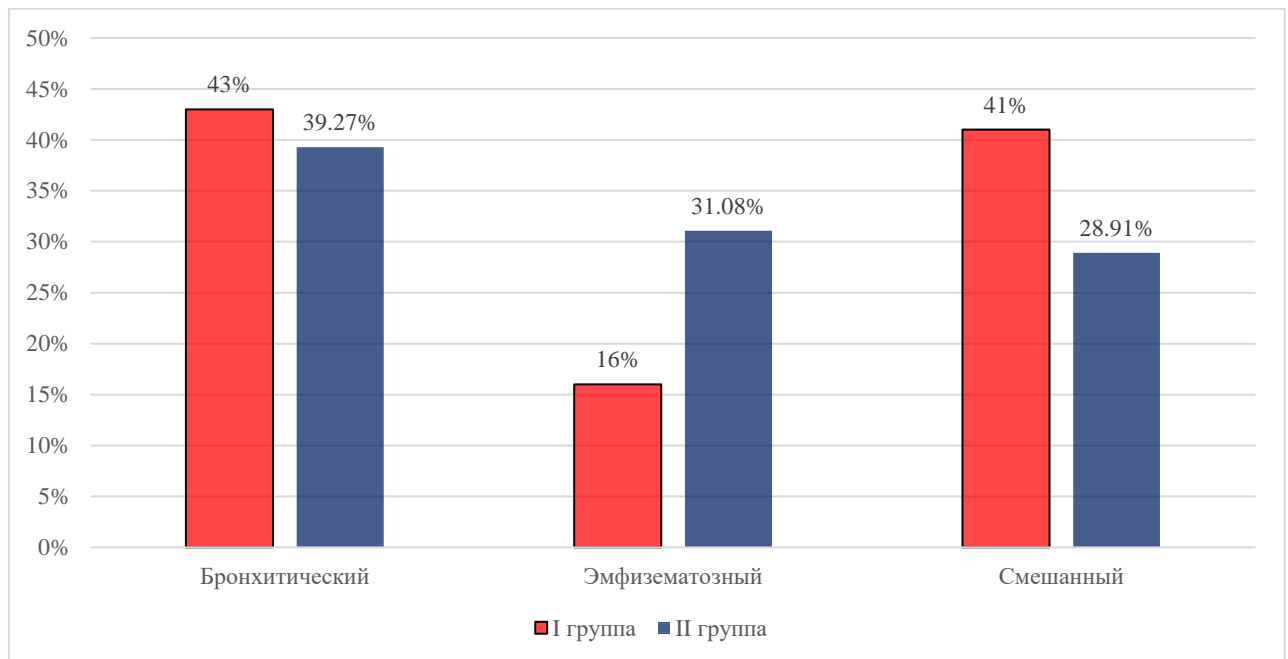


Рисунок 1 - Распределение фенотипов ХОБЛ в исследуемых группах

При анализе структуры фенотипов ХОБЛ установлено, что эмфизематозный вариант заболевания у пациентов с ФП выявлялся достоверно реже, чем в группе сравнения: 16% и 31,08% соответственно ($p = 0,003$). Смешанный тип ХОБЛ наблюдался чаще у пациентов I группы - 41 (41%), чем во II группе - 120 (28,91%) больных ($p = 0,019$). Все пациенты, включенные в исследование, имели продолжительный анамнез курения, индекс курильщика не имел значимых

различий между группами и составил 44 [32; 50] и 40 [27,5; 50] соответственно ($p = 0,121$).

ИБС выявлялась достоверно чаще в основной группе, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). ХСН с сохранной ФВ ЛЖ была диагностирована у 99 (99%) пациентов I группы и у 332 (80%) пациентов II группы ($p < 0,001$) (рисунок 2).

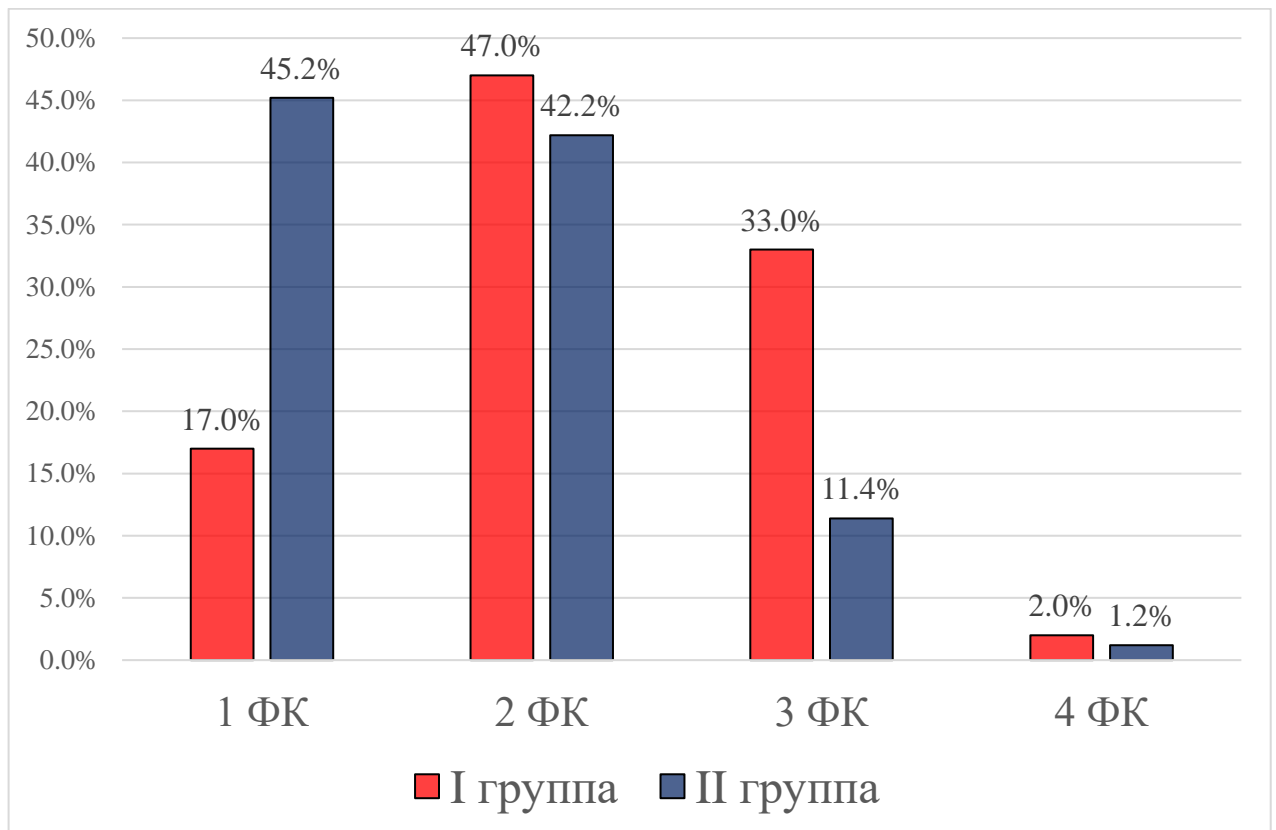


Рисунок 2 - Структура пациентов исследуемых групп по степени тяжести ХСН (по классификации NYHA)

Сахарный диабет 2 типа достоверно чаще был диагностирован в I группе, чем во II группе. Распространенность ожирения и хронической болезни почек не имела достоверных различий между группами.

Купирование приступа аритмии в стационаре проводилось при назначении внутривенного капельного введения амиодарона в дозе 5 мг/кг массы тела.

Пациенты получали медикаментозную терапию АГ и ХОБЛ в соответствии с современными клиническими рекомендациями, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Медикаментозная терапия, проводимая пациентам в исследуемых группах

Группы препаратов, n (%)	I группа (n = 100)	II группа (n = 415)	p-value
Ингибиторы АПФ	42 (42,0%)	187 (45,1%)	0,588
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	53 (53,0%)	216 (52,1%)	0,857
Бета-блокаторы	34 (34%)	68 (16,38%)	<0,001
Блокаторы кальциевых каналов	28 (28%)	92 (22,16%)	0,21
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	24 (24%)	61 (14,69%)	0,02
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	15 (15%)	23 (5,54%)	<0,001
Ингибиторы НГЛТ 2-го типа	4 (4%)	5 (1,20%)	0,06
Антиагреганты	13 (13%)	61 (14,69%)	0,67

Пациенты с ФП достоверно чаще применяли бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и антикоагулянты, чем больные группы сравнения. Статистически значимых различий между группами по характеру назначаемой лекарственной терапии ХОБЛ не установлено.

2.2. Дизайн исследования

В рамках одноцентрового ретроспективного исследования проведен анализ массива медицинской документации, включавшего 11247 историй болезни пациентов, госпитализированных в клинику факультетской терапии № 2 с января 2019 по март 2020 года и с марта 2022 по декабрь 2023 года, за исключением пациентов, проходивших лечение во время пандемии COVID-19. Согласно критериям отбора, в окончательный анализ были отобраны 515 историй болезни пациентов с АГ и обострением ХОБЛ (рисунок 3).



Рисунок 3 - Дизайн исследования

В ходе ретроспективного анализа историй болезни за время пребывания пациентов в стационаре в качестве конечной точки рассматривали возникновение пароксизма фибрилляции предсердий, верифицированного по данным стандартной ЭКГ или суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Средняя продолжительность госпитализации составила $12 \pm 1,7$ дней.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, в том числе клинический и биохимические анализы крови, мочи, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ и АД, пульсоксиметрия, спирометрия, бодиплетизмография и кардиореспираторный мониторинг.

2.3. Методы обследования пациентов

2.3.1. Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, оценку демографических и антропометрических показателей, расчет индекса «пачка/лет» и индекса массы тела (ИМТ), объективный осмотр и стандартное лабораторное

обследование. Индекс коморбидности Чарльсона определялся с учетом сопутствующих заболеваний и возраста пациента с оценкой 10-летней выживаемости.

2.3.2. Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография выполнялась на ультразвуковой системе с применением секторного и объемного датчиков (M5S-D 1,5-4,6 МГц; 4V-D 1,5-4,0 МГц) по стандартному протоколу.

2.3.3. Спирометрия

Исследование функции внешнего дыхания проводилось с использованием компьютерной спирометрии на различных аппаратах: "Master Screen Lab", "Pneumoscreen" (Erich Jaeger, Германия) и "Spiro USB-2" (CareFusion Ltd., США). Процедура выполнялась в соответствии с методическими рекомендациями «Спирометрия» (2023).

2.3.4. Бодиплетизмография

Бодиплетизмография всем обследованным лицам была выполнена на аппарате "Quark" фирмы "Cosmed S.R.L." (Италия) с комплексной оценкой показателей функции внешнего дыхания. Полученные результаты рассчитывали в процентах от должных величин с использованием формул Global Lung Function Initiative (GLI 2012, 2017, 2020) с учетом пола, возраста и роста пациента.

2.3.5. Кардио-респираторный мониторинг

Кардио-респираторный мониторинг выполняли в ночное время с регистрацией дыхательных сигналов и пульсоксиметрии для выявления и

количественной оценки нарушений дыхания во сне. Расчет показателей проводили по данным валидных участков записи с исключением выраженных артефактов пульсоксиметрии/потери сигнала. Оценку респираторных событий выполняли в соответствии с критериями AASM: апноэ регистрировали при снижении амплитуды воздушного потока $\geq 90\%$ от исходного уровня длительностью ≥ 10 с; гипопноэ - при снижении воздушного потока $\geq 30\%$ длительностью ≥ 10 с, ассоциированном со снижением сатурации (SpO_2) не менее чем на 3%. В анализ включали следующие показатели:

- Индекс апноэ/гипопноэ - число эпизодов апноэ и гипопноэ в час исследования;
- Средняя длительность апноэ (с) - среднее арифметическое продолжительности всех зарегистрированных эпизодов апноэ;
- Максимальная длительность апноэ (с) - продолжительность самого длительного эпизода апноэ за время исследования;
- Средняя сатурация SpO_2 (%) - среднее значение SpO_2 за время валидной записи;
- Минимальная сатурация SpO_2 (%) - наименьшее зарегистрированное значение SpO_2 за время валидной записи.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных включала методы описательной, сравнительной статистики, регрессионный анализ. Нормальность распределения количественных данных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных переменных проводилось с помощью указания среднего арифметического и стандартного отклонения ($m \pm SD$) в случае нормально распределенных данных, либо медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$), если распределение количественных данных будет отлично от нормального. Для описания качественных переменных использовано указание абсолютного числа и процентного соотношения n (%). Выбор статистических

критериев для анализа количественных и качественных данных определяли с учетом характера распределения показателей и частоты ожидаемых явлений. Корреляционный анализ также проводили с использованием критериев, соответствующих распределению количественных переменных. В случае нормального распределения количественных переменных использован критерий корреляции Пирсона, при распределении количественных данных, отличном от нормального – ранговый критерий корреляции Спирмена. Линейный регрессионный анализ использован для изучения отношений и взаимосвязей между количественными переменными, логистическая регрессия - между количественными и качественными переменными. Для построения прогностической модели использован метод бинаминальной логистической регрессии с расчетом отношения шансов и 95% доверительного интервала для каждого выявленного предиктора. Определение порогового значения, чувствительности, специфичности и диагностической эффективности полученной модели проводился с помощью ROC-анализа. Критический уровень ошибки α установлен на уровне 5%. Статистическая значимость определялась путем сравнения полученных результатов с выбранным порогом. При рассчитанном значении p-уровня значимости (p-value) меньше или равно 0,05, результат считался статистически значимым.

2.4.1. Разработка диагностической модели на основе нейронной сети

Разработка и обучение диагностической модели проводилась с помощью библиотек Keras и TensorFlor языка программирования Python. Архитектура модели включала в себя (рисунок 4):

- 1) Входной слой с 5 нейронами (по количеству входных признаков) и функцией активации ReLU (Rectified Linear Unit)
- 2) Четыре скрытых слоя с количеством нейронов 16, 32, 16 и функцией активации ReLU

3) Выходной слой с одним нейроном и сигмоидальной функцией активации для предсказания вероятности бинарного события

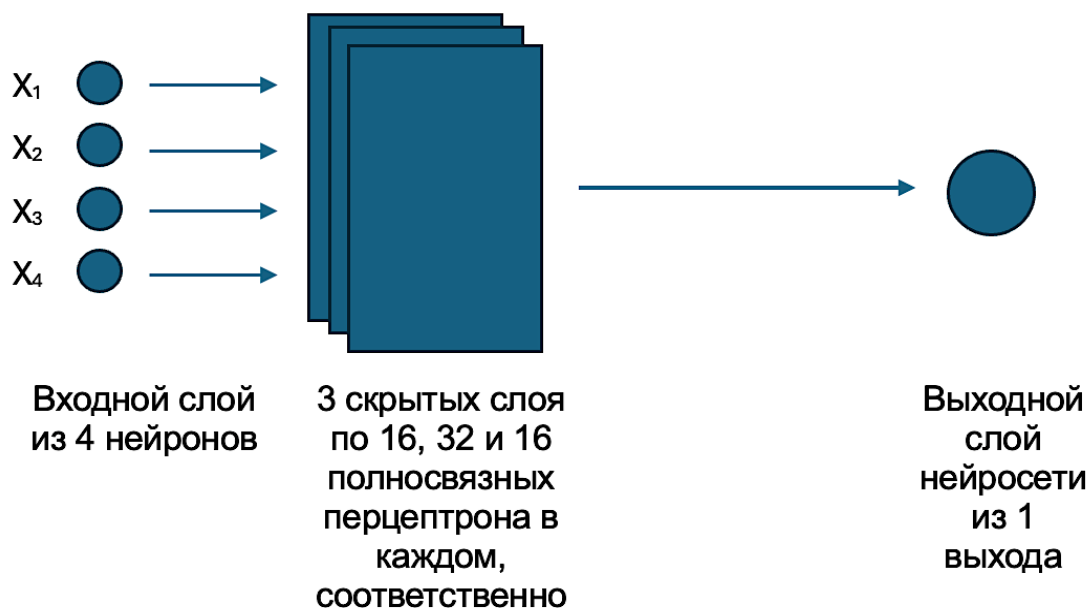


Рисунок 4 - Архитектура разработанной диагностической модели на основе искусственной нейронной сети

Модель оптимизировалась с использованием алгоритма Adam с начальной скоростью обучения 0,001. В качестве функции потерь использовалась логарифмическая бинарная кросс-энтропия. Критерием оценки качества модели была точность предсказаний, а также вычисление площади под ROC-кривой.

В математической форме работа модели описывается следующим образом:

$$\begin{aligned}
 h^{(1)} &= \text{ReLU}(W^{(1)} \cdot X + b^{(1)}) \\
 h^{(2)} &= \text{ReLU}(W^{(2)} \cdot h^{(1)} + b^{(2)}) \\
 h^{(3)} &= \text{ReLU}(W^{(3)} \cdot h^{(2)} + b^{(3)}) \\
 h^{(4)} &= \text{ReLU}(W^{(4)} \cdot h^{(3)} + b^{(4)}) \\
 y &= \sigma(W^{(5)} \cdot h^{(4)} + b^{(5)})
 \end{aligned}$$

где:

X – входной вектор признаков,

$W^{(l)}$ и $b^{(l)}$ – матрицы весов и векторы смещения для l -го слоя,

$\text{ReLU}(z) = \max(0, z)$ – функции активации ReLU

$\sigma(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$ - сигмоидальная функция активации для выхода

Модель обучалась на протяжении 50 эпох. Диагностическую эффективность разработанного способа прогнозирования оценивали путем расчета чувствительности, специфичности и проведения ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC) [148].

2.4.2. Разработка чат-бота

С целью практического применения разработанной нейросетевой модели и повышения доступности прогнозирования для клиницистов была реализована программная оболочка в виде Telegram-бота. Программная реализация выполнена на языке Python 3.11 с использованием библиотек aiogram, numpy, joblib и TensorFlow/Keras. Архитектура бота построена по принципу конечного автомата (Finite State Machine, FSM), реализованного средствами библиотеки aiogram. Такой подход позволяет осуществлять последовательный запрос и ввод данных пользователя, обеспечивая пошаговое формирование индивидуального профиля пациента.

В ходе своей работы чат-бот запрашивает у пользователя показатели, соответствующие предикторам, использованным в обучении нейросети. Введённые значения проходят валидацию по диапазонам допустимых физиологических значений. После ввода последнего параметра чат-бот формирует вектор признаков в порядке, идентичном обучающему набору данных, и подаёт его на вход загруженной модели. Модель загружается через адаптер KerasAdapter, обеспечивающий совместимость с сериализованной нейросетью Keras. В дальнейшем для каждого пациента вычисляется вероятность развития ФП по функции predict_proba. Результат выводится в виде вероятности события в процентах, а также классификации риска с использованием порогового значения, определённого ранее на этапе моделирования.

Чат-бот дополнительно поддерживает модуль интеллектуального взаимодействия с клиницистом на базе большой языковой модели. При активации

режима обсуждения («Обсудить с LLM») чат-бот передает в модель сводку данных пациента и прогноз, после чего врач может вести диалог с языковой моделью для уточнения факторов риска, интерпретации прогноза и возможных клинических решений.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Прогностическое значение показателей эхокардиографии в оценке риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Для оценки сократительной функции миокарда и размеров камер сердца всем пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография, результаты которой представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты эхокардиографии у пациентов I и II группы

Показатель	I группа Me [Q1; Q3]	II группа Me [Q1; Q3]	p-value
ФВ ЛЖ, %	60,0 [56,0; 61,0]	61,0 [59; 62]	0,087
КДР ЛЖ, см	4,5 [4,3; 5]	4,45 [4,3; 4,9]	0,533
КСР ЛЖ, см	3,1 [3; 3,3]	3,0 [2,9; 2,3]	0,219
Толщина МЖП, см	1,1 [0,98; 1,2]	1,0 [0,9; 1,1]	0,013*
Толщина ЗС ЛЖ, см	1,1 [0,98; 1,1]	1,0 [0,8; 1]	0,006*
ММ ЛЖ, г	196 [160; 254]	169 [123; 216]	0,009*
ИММ ЛЖ, г/м ²	96,4 [86,6; 120]	88,8 [70,1; 109]	0,012*
КДО ЛЖ, мл	112 [102; 122]	110 [98; 121]	0,480
КСО ЛЖ, мл	43 [38,5; 51,5]	43 [34; 47,8]	0,149
E/A	0,8 [0,8; 0,8]	0,8 [0,8; 0,8]	0,979
E/e'	4 [3,5; 4,0]	4 [4,0; 5,0]	0,169
Диаметр восходящей аорты, см	3,2 [3,1; 3,27]	3,2 [3,1; 3,4]	0,825
Диаметр ЛП, см	3,9 [3,45; 4,1]	3,5 [3,4; 3,8]	0,009*
Объем ЛП, мл	60 [54; 71]	54 [46,5; 62]	0,001*

Продолжение Таблицы 3

Индексированный объем ЛП (ЛП/ППТ), мл/м ²	31,6 [28,4; 40,1]	28,3 [24,0; 31,3]	<0,001*
Площадь ПП, см ²	20,5 [18,6; 22,0]	15,0 [13,2; 18,0]	<0,001*
Объем ПП, мл	47,5 [36,5; 51,3]	45 [23; 53,3]	0,760
ПП/ППТ, мл/м ²	18,8 [14,2; 21,4]	25,2 [10,5; 28,2]	0,509
Диаметр ПЖ, см	3,9 [3,8; 4,3]	3,9 [3,6; 3,9]	0,013*
СДЛА, мм рт. ст.	45 [33; 53]	39 [30, 46]	0,012*
TAPSE, мм	23 [21; 24]	23 [22; 25]	0,098

Средние значения толщины МЖП, ЗС ЛЖ и ИММ ЛЖ были достоверно больше в I группе, чем во II группе ($p < 0,05$). Индексированный объем ЛП, рассчитанный на единицу площади поверхности тела, составил 31,6 [28,4; 40,1] мл/м² в I группе и статистически значимо превышал аналогичный показатель во II группе, где он составлял 28,8 [24,8; 31,7] мл/м² ($p = 0,001$). Была выявлена ассоциация между индексированным объемом ЛП и степенью повышения АД в исследуемых группах (рисунок 5).

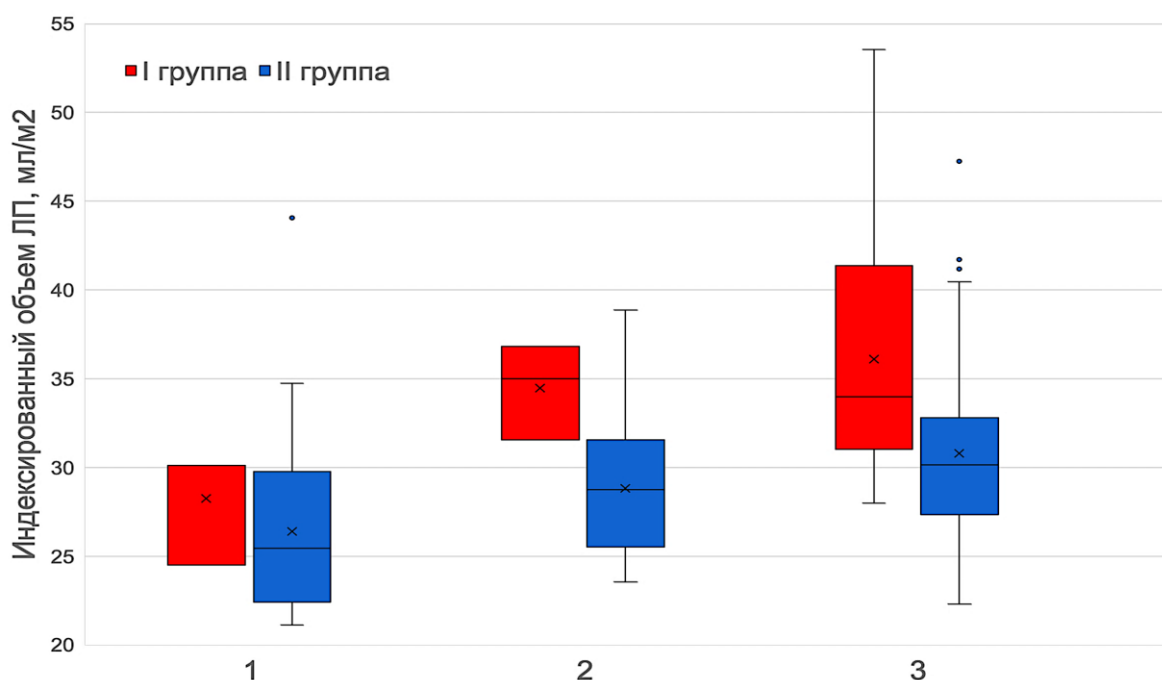


Рисунок 5 - Изменение индексированного объема левого предсердия в зависимости от степени артериальной гипертензии

У больных I группы выявлено достоверное увеличение площади ПП, при сравнении с пациентами II группы ($p < 0,001$). Площадь ПП возрастала с повышением степени тяжести ХОБЛ, что представлено на рисунке 6.

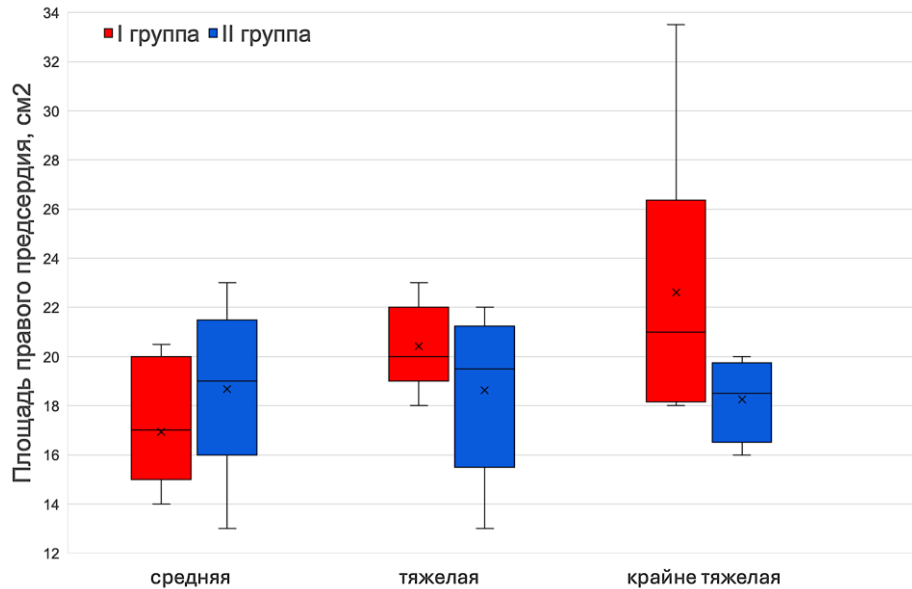


Рисунок 6 - Изменение площади ПП при различной степени тяжести ХОБЛ у больных I и II группы

Средние значения СДЛА были достоверно выше в основной группе, чем в группе сравнения ($p = 0,012$). Обнаружена прямая зависимость умеренной силы между степенью тяжести ХОБЛ и СДЛА ($r = 0,239$, $p < 0,001$) (рисунок 7).

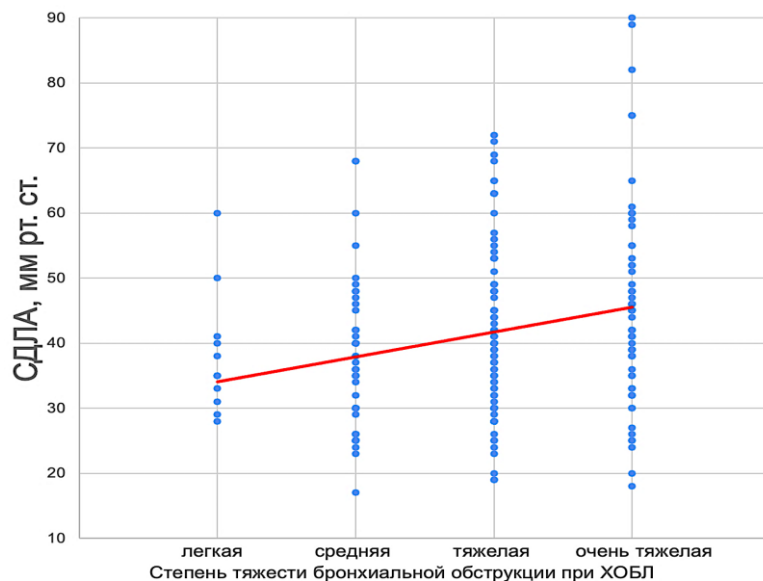


Рисунок 7 - Корреляционная связь между степенью тяжести ХОБЛ и значениями СДЛА у пациентов I группы

С целью оценки суточного профиля артериального давления всем пациентам исследуемых групп проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты СМАД у больных I и II группы

Показатель (мм рт.ст.)	I группа	II группа	p-value
САД среднее в дневные часы	153 [127; 159]	132 [122; 140]	0,003*
САД максимальное в дневные часы	167 [151; 175]	163 [147; 187]	0,949
САД минимальное в дневные часы	117 [86; 120]	102 [94; 107]	0,465
САД среднее в ночные часы	132 [129; 136]	120 [107; 128]	<0,001*
САД максимальное в ночные часы	141 [129; 149]	134 [128; 154]	0,815
САД минимальное в ночные часы	116 [108; 119]	94 [89; 104]	0,102
ДАД среднее в дневные часы	76 [70; 100]	70 [66; 95]	<0,001*
ДАД максимальное в дневные часы	89 [85,5; 103]	100 [88,3; 106]	0,482
ДАД минимальное в дневные часы	49 [45,5; 59,5]	50 [45,5; 59,5]	0,916
ДАД среднее в ночные часы	70,5 [68; 79]	66 [61,5; 75]	0,242
ДАД максимальное в ночные часы	81,5 [80; 91,3]	84 [75,3; 91]	0,901
ДАД минимальное в ночные часы	60,5 [54,3; 66]	51,5 [47,5; 57]	0,321
Индекс времени гипертензии по САД днем (%)	44,5 [36,5; 51]	52 [2,5; 63]	0,934
Индекс времени гипертензии по САД ночью (%)	79,5 [18; 87]	22,5 [0; 87]	0,376
Индекс времени гипертензии по ДАД днем (%)	0 [0; 15]	36 [3; 58]	0,155
Индекс времени гипертензии по ДАД ночью (%)	50 [45; 70]	36 [2; 65]	0,553

При анализе результатов СМАД было выявлено, что медиана среднего САД в дневные часы в I группе составила 153 [127; 159] мм рт.ст. и была достоверно выше, чем во II группе - 132 [122; 140] ($p = 0,003$); среднее САД в ночные часы - 132 [129; 136] мм рт. ст. и 120 [107; 128] мм рт. ст. ($p < 0,001$); среднее ДАД в дневные часы - 76 [70; 100] и 66 [61,5; 75] мм рт.ст. ($p < 0,001$) соответственно.

При сопоставлении результатов СМАД с параметрами эхокардиографии была выявлена корреляционная зависимость умеренной силы между средним значением САД в дневные часы и индексированным объемом ЛП у больных I группы ($r = 0,35$, $p < 0,05$, рисунок 8).

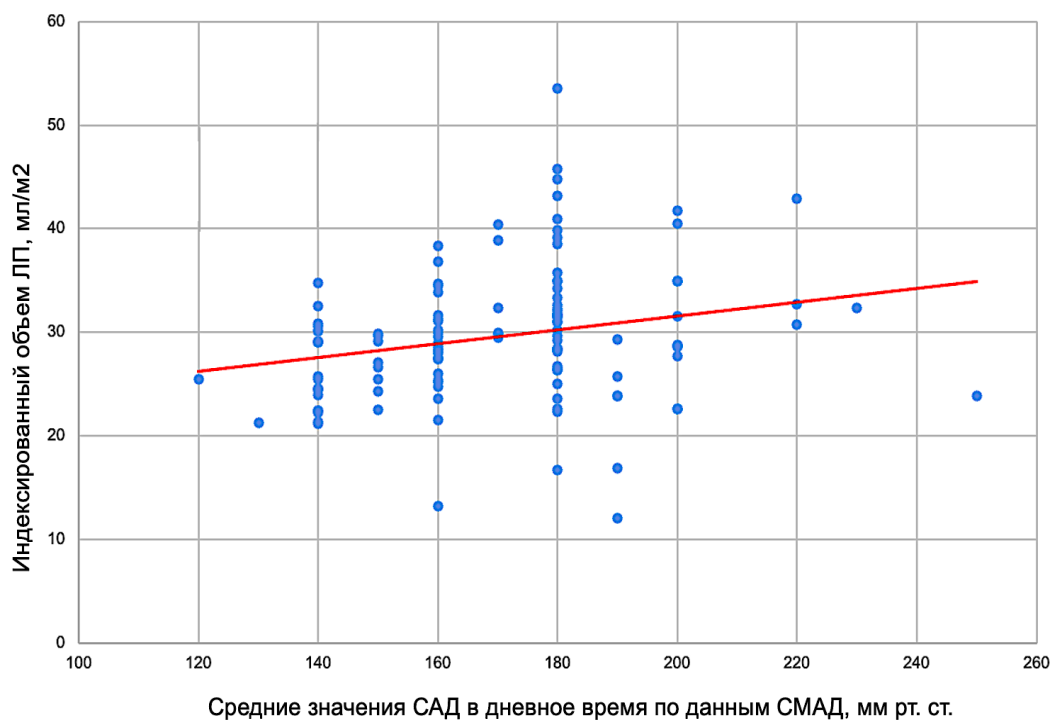


Рисунок 8 - Корреляционная зависимость между средним значением САД в дневное время и индексированным объемом ЛП у больных I группы

По данным суточного мониторинга ЭКГ, у пациентов I группы до развития пароксизма ФП регистрировалось большее число наджелудочковых и желудочковых экстрасистол по сравнению со II группой (таблица 5). В основной группе исследование выполнялось при поступлении и после восстановления синусового ритма.

Таблица 5 - Данные суточного мониторинга ЭКГ в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	p-value
ЧСС средняя, уд/мин	72,0 [59,0; 96,0]	70,5 [65,0; 76,0]	0,885
ЧСС минимальная, уд/мин	44,0 [39,0; 60,0]	55,0 [51,8; 64,5]	0,247
ЧСС максимальная, уд/мин	109,0 [96,0; 134,0]	106 [93,5; 116,0]	0,402

Продолжение Таблицы 5

НЖЭ	212,0 [41,5; 1360,0]	59,0 [16,5; 500,0]	0,048*
ЖЭ	331,0 [64,0; 2586,0]	13,0 [4,8; 111,0]	0,023*
Пароксизм ФП,	100 (100%)	0 (0%)	<0,001*
Длительность пароксизма ФП	6,9 [4,0; 9,8]	0 [0; 0]	<0,001*

Обращало на себя внимание значимое увеличение показателей вегетативного статуса - SDNN и RMSSD в I группе, чем во II группе при сохранении синусового ритма (рисунок 9, $p < 0,005$).

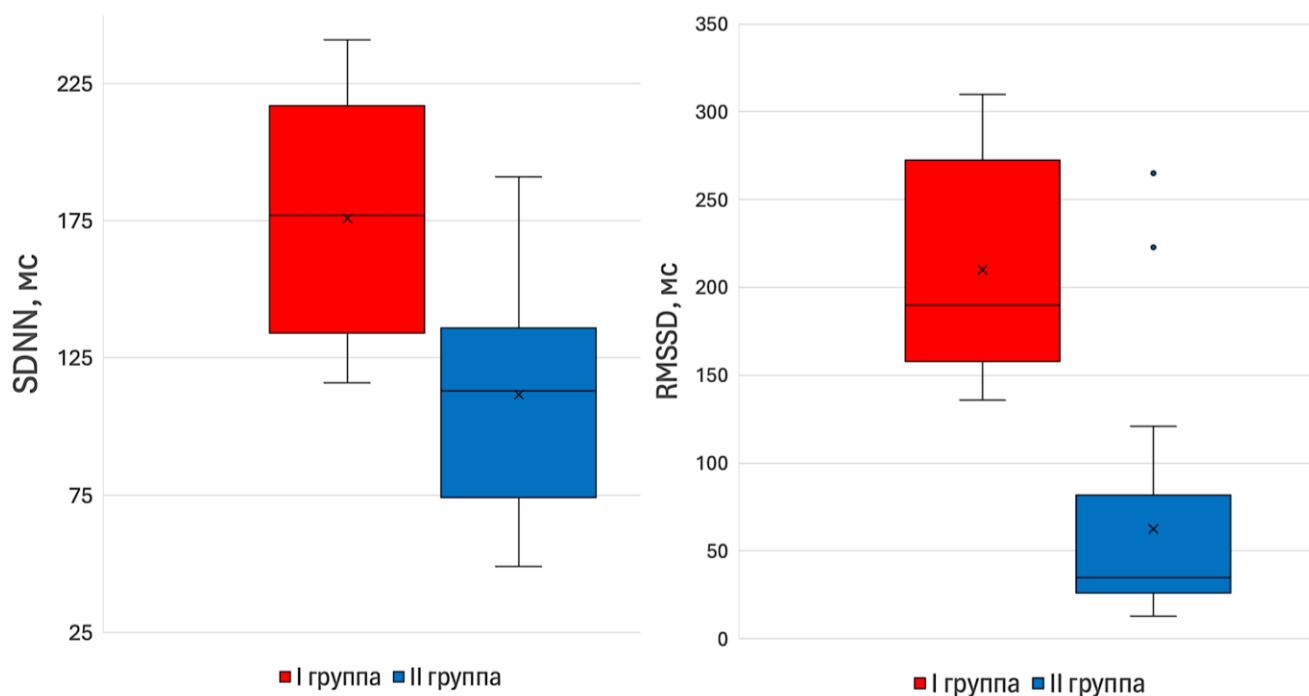


Рисунок 9 - Средние значения SDNN и RMSSD в исследуемых группах при сохранении синусового ритма

При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено что при каждом последующем увеличении показателя SDNN на единицу, увеличивалась вероятность развития ФП в 1,04 раза (ОШ 1,04; 95%ДИ 1,01-1,08; $p = 0,029$), а при увеличении показателя RMSSD на единицу – в 1,02 раза (ОШ 1,02; 95%ДИ 1,01-1,04; $p = 0,010$).

Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам I и II группы определялся сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI), результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Показатели сосудистой жесткости в исследуемых группах

Показатель Me [Q1; Q3]	I группа	II группа	p-value
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI)	9,39 [8,49; 10,46]	7,89 [7,01; 8,49]	0,007*
Лодыжечно-плечевой индекс (ABI)	1,03 [0,98; 1,24]	0,94 [0,92; 1,09]	0,114

У больных I группы было выявлено достоверное увеличение индекса CAVI, чем у пациентов II группы, который был взаимосвязан со увеличением среднего САД и ДАД в дневные часы.

С целью оценки прогностической значимости показателей эхокардиографии в развитии ФП нами был проведен однофакторный регрессионный анализ (таблица 7).

Таблица 7 - Результаты однофакторного регрессионного анализа показателей эхокардиографии в оценке риска развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
Толщина МЖП, см	6,209	0,979-39,371	0,053
Толщина ЗС ЛЖ, см	4,357	3,382-5,913	0,005*
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	1,044	1,015-1,075	0,003*
Площадь ПП, см ²	1,239	1,080-1,426	0,003*
Диаметр ПЖ, см	1,114	0,947-1,311	0,192
СДЛА, мм рт. ст.	1,021	1,001-1,041	0,039*

В ходе проведения однофакторного регрессионного анализа было установлено, что статистически значимую ассоциацию с вероятностью развития

ФП показывали такие показатели, как толщина ЗС ЛЖ, индексированный объем ЛП, площадь ПП, а также СДЛА.

С теми параметрами, которые показали предиктивную значимость в ходе однофакторного регрессионного анализа был проведен многофакторный регрессионный анализ с целью разработки прогностической модели расчета вероятности развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

В итоговую многофакторную модель логистической регрессии вошли такие показатели ЭхоКГ как индексированный объем ЛП (отношение объема ЛП к площади поверхности тела) и площадь ПП (таблица 8).

Таблица 8 - Прогностическое значение размеров левого и правого предсердий в оценке риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p-value
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	1,14	1,03 - 1,26	0,012*
Площадь правого предсердия, см ²	1,52	1,27 - 1,81	< 0,001*

По данным многофакторного регрессионного анализа каждое последующее увеличение индексированного объема ЛП на 1 мл/м² повышало риск развития ФП в 1,14 раза (ОШ: 1,14, 95% ДИ: 1,03 - 1,26, p = 0,012), увеличение площади ПП на 1 см² - в 1,52 раза (ОШ: 1,52, 95% ДИ: 1,27 - 1,81, p < 0,001) (рисунок 10).

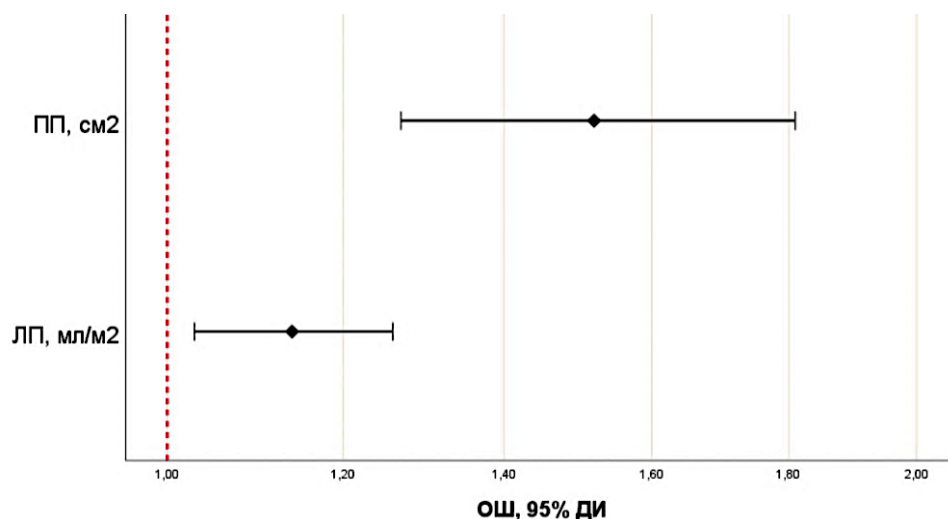


Рисунок 10 - Результаты многофакторного регрессионного анализа

Для оценки взаимосвязи между размерами предсердий и риском развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ нами была разработана математическая модель. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -12,51 + 0,130 * X_{\text{ЛП}} + 0,408 * X_{\text{ПП}}$$

где p – вероятность появления пароксизмов ФП (%);

$X_{\text{ПП}}$ – площадь правого предсердия (см^2);

$X_{\text{ЛП}}$ – индексированный объем левого предсердия, рассчитанный на площадь поверхности тела ($\text{мл}/\text{м}^2$)

Пороговое значение логистической функции p составило 24%: при значениях $p \geq 24\%$ определялась высокая вероятность развития пароксизмов ФП, при значениях $p < 24\%$ - низкая вероятность аритмии (рисунок 11). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

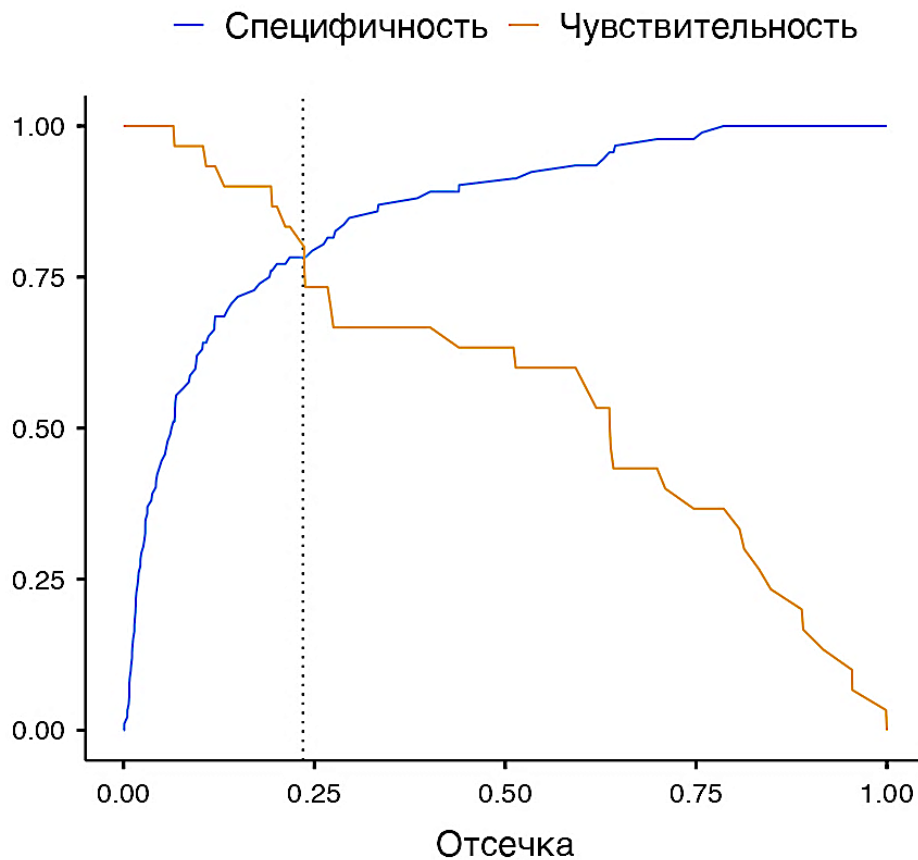


Рисунок 11 - График определения порогового значения логистической функции для оценки риска развития пароксизмов ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Исходя из коэффициента Найджелкера, равного 0,536 разработанная модель объясняет 53,6% факторов в вероятности развития ФП. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

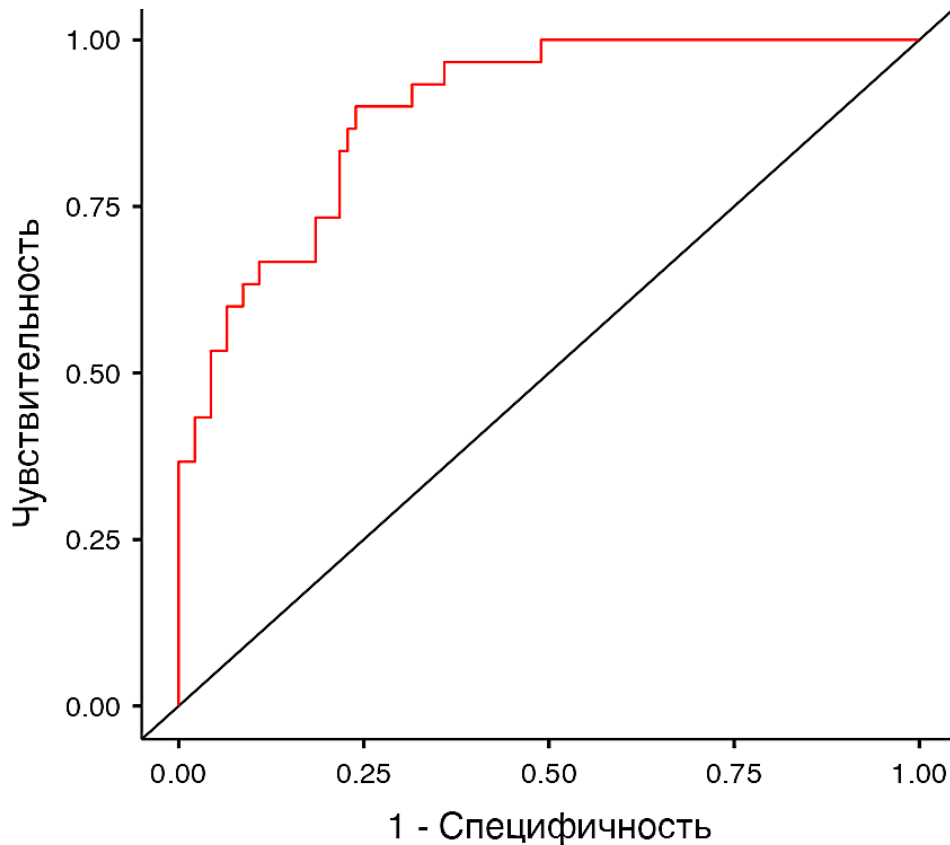


Рисунок 12 - ROC-кривая чувствительности и специфичности математической модели для оценки взаимосвязи между размерами предсердий и пароксизмальной формы ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ

Чувствительность модели при данном пороговом значении составила 77,8%, специфичность - 73,6%, диагностическая эффективность - 74,6%. Площадь под ROC-кривой составила 0,809 (рисунок 12).

Таким образом, пациенты основной группы характеризовались увеличенными размерами как левого, так и правого предсердий, более значимой гипертрофией ЛЖ и высоким уровнем СДЛА. При проведении регрессионного анализа было установлено, что увеличение индексированного объема ЛП (ОШ: 1,14, 95% ДИ: 1,03 - 1,26) и площади ПП (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,27-1,79) являются независимыми предикторами развития пароксизма ФП у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ.

3.2. Прогностическое значение изменений функции внешнего дыхания в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Уровень насыщения крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом (SpO₂), оцененный в первые сутки госпитализации, был достоверно ниже в I группе - 91 [87; 94], чем во II группе - 93% [90; 96] (рисунок 13).

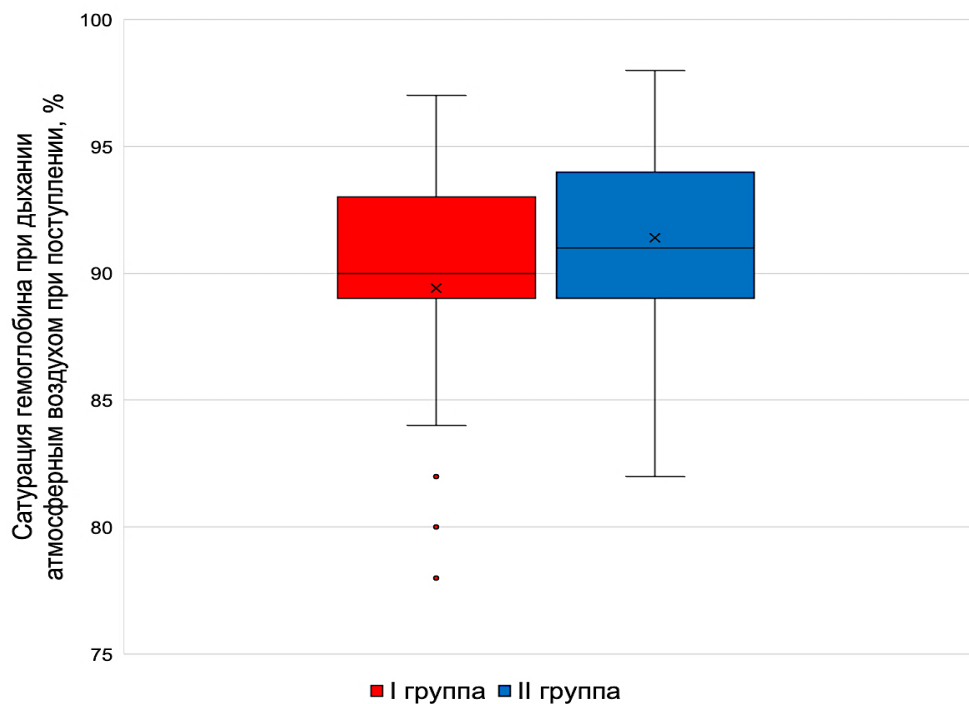


Рисунок 13 - Значение сатурации кислорода на атмосферном воздухе в исследуемых группах

При проведении однофакторного регрессионного анализа было установлено, что снижение показателя SpO₂ менее 93% было ассоциировано с увеличением риска развития пароксизма ФП в 1,075 раза (ОШ: 0,93, 95% ДИ: 0,884 - 0,977, $p = 0,004$).

У больных I группы была выявлена достоверно более тяжелая степень бронхиальной обструкции, чем у больных II группы. При проведении спирометрии обращало на себя внимание достоверное уменьшение значение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, и соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с пароксизмом ФП в сопоставлении с группой больных без аритмии (таблица 9).

Таблица 9 - Результаты спирометрии у больных I и II группы

Показатель	I группа	II группа	p-value
ЖЕЛ, л	1,79 [1,43; 2,52]	3,01 [2,32; 3,4]	0,005*
ЖЕЛ, %	62,5 [51,5; 80,0]	73,0 [58,3; 88,0]	0,049*
ФЖЕЛ, л	1,72 [1,38; 3,08]	2,91 [2,3; 3,41]	0,020*
ФЖЕЛ, %	65,0 [46,0; 77,5]	75,5 [58,3; 82,8]	0,069
ОФВ ₁ , л	0,73 [0,58; 1,34]	1,15 [0,86; 1,85]	0,016*
ОФВ ₁ , %	35,0 [24,0; 59,0]	40 [26,0; 66,8]	0,045*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	38,8 [24,7; 56,1]	42,3 [36,1; 59,1]	0,042*

При проведении однофакторного регрессионного анализа было выявлено что уменьшение ОФВ₁ менее 35% повышало риск развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ в 2,49 раза (ОШ: 0,401, 95% ДИ: 0,218 - 0,856, p = 0,012).

Большая часть пациентов, включенных в исследование, имели избыточный вес, что могло негативно влиять на измерение функции внешнего дыхания. Средние значения ИМТ были достоверно выше у пациентов I группы - 38,2 [30,6; 42,3], чем у больных II группы - 32,4 [25,3; 40,8] (p = 0,032). Распределение пациентов по степени ожирения иллюстрирует рисунок 14.

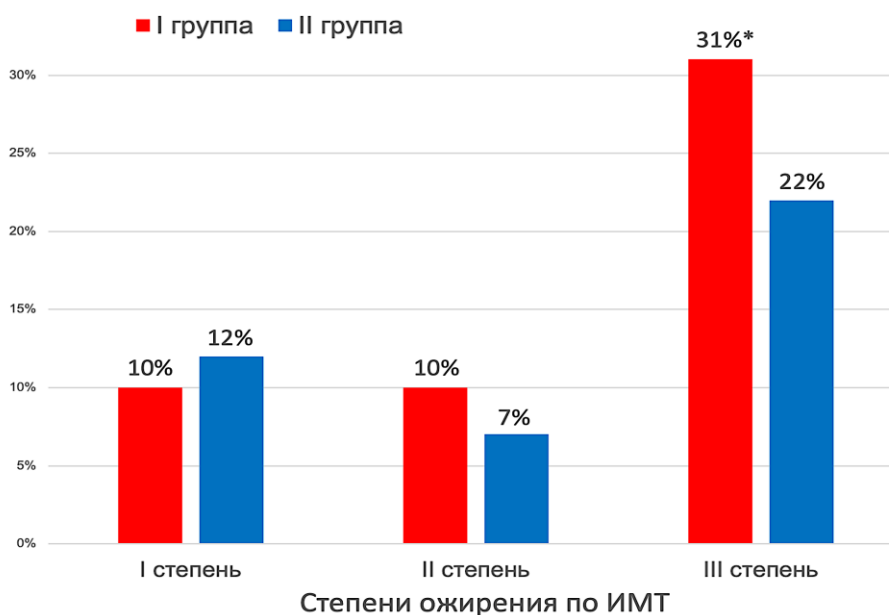


Рисунок 14 - Структура пациентов I и II групп по степени выраженности ожирения

Кардиореспираторный мониторинг проводили только пациентам с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м²). У больных с пароксизмом ФП индекс апноэ/гипопноэ был статистически значимо выше, чем у пациентов без аритмии: 43 [35; 50,3] против 12,8 [2,7; 23,4] соответственно ($p = 0,002$). У пациентов основной группы, по сравнению с больными группы сравнения наблюдались более продолжительная средняя длительность апноэ ($p = 0,040$) и снижение минимальной сатурации ($p = 0,033$) (таблица 10).

Таблица 10 - Показатели кардиореспираторного мониторинга пациентов с морбидным ожирением в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	p-value
Индекс апноэ/гипопноэ	43 [35; 50,3]	12,8 [2,7; 23,4]	0,002*
Средняя длительность апноэ, сек	28,5 [28,3; 28,8]	12,5 [11,3; 15,0]	0,040*
Самое продолжительное апноэ, сек	53 [52; 54]	16 [12; 30]	0,067
Средняя сатурация, %	89 [82,5; 91]	89,5 [88; 92,8]	0,645
Минимальная сатурация, %	68 [66; 70,8]	81,5 [70,2; 83,9]	0,041*

При сопоставлении данных кардиореспираторного мониторинга и эхокардиографических показателей у пациентов с морбидным ожирением установлена умеренная прямая корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и площадью правого предсердия ($r = 0,438$; $p < 0,036$) (рисунок 15).

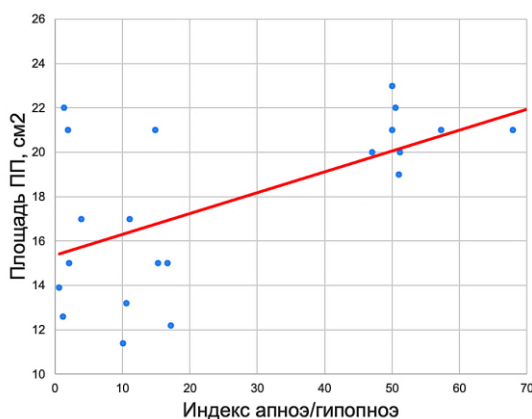


Рисунок 15 - Корреляционная зависимость между индексом апноэ/гипопноэ и площадью ПП у пациентов с морбидным ожирением

При проведении регрессионного анализа было установлено, что повышение индекса апноэ/гипопноэ более 42 увеличивало шансы развития ФП в 1,056 раза (ОШ: 1,056, 95% ДИ: 1,017 - 1,097, $p = 0,006$).

Одним из наиболее точных методов оценки функции внешнего дыхания является бодиплетизмография. У пациентов I группы по результатам бодиплетизмографии было выявлено достоверное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), повышение аэродинамического (Raw) и специфического бронхиального сопротивления (sRaw) при сравнении со II группой (таблица 11). Прогностическая значимость показателей бодиплетизмографии в развитии ФП была оценена с помощью однофакторного регрессионного анализа, результаты представлены в таблице 12.

Таблица 11 - Сравнительная характеристика показателей бодиплетизмографии у пациентов исследуемых групп

Показатель	I группа	II группа	p-value
ОЕЛ, л	5,81 [4,86; 7,79]	6,87 [5,83; 7,90]	0,199
ОЕЛ, %	99,5 [89,0; 115]	105 [95; 117]	0,264
ФОЕ, л	4,54 [4,11; 6,86]	5,13 [3,95; 6,2]	0,934
ФОЕ, %	155 [117; 183]	145 [121; 170]	0,949
ООЛ, л	3,66 [2,48; 5,14]	3,71 [2,73; 4,63]	0,873
ООЛ, %	147 [96; 216]	166 [131; 206]	0,662
sRaw	33,7 [22,3; 44,8]	18,3 [12,7; 24,9]	0,013*
Raw	6,13 [4,29; 8,54]	3,52 [2,66; 5,04]	0,023*
DLCO, мл/мин/мм рт. ст.	8,32 [4,74; 13,8]	13,0 [10,0; 18,5]	0,010*

Таблица 12 - Результаты однофакторного регрессионного анализа показателей бодиплетизмографии в оценке риска развития ФП

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
DLCO, мл/мин/мм рт. ст.	0,881	0,782-0,992	0,037*
Raw	1,225	1,04-1,51	0,017*
sRaw	1,064	1,02-1,11	0,005*

В многофакторную модель логистической регрессии вошли такие показатели как DLCO и Raw (таблица 13).

Таблица 13 - Многофакторный регрессионный анализ показателей бодиплетизмографии как предикторов развития ФП

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
DLCO, мл/мин/мм рт. ст.	0,762	0,62-0,94	0,009*
Raw	1,179	0,96-1,44	0,091*

При проведении многофакторного регрессионного анализа было доказано, что снижение диффузионной способности легких (DLCO) менее 8 мл/мин/мм рт.ст. повышало риск развития пароксизма ФП у больных с АГ и ХОБЛ в 1,31 раза (ОШ: 0,762, 95% ДИ: 0,62-0,94, $p = 0,009$), а увеличение показателя Raw на единицу - в 1,18 раза (ОШ: 1,179, 95% ДИ: 0,96-1,44, $p = 0,106$).

Итоговое уравнение многофакторной логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = 0,418 + (-0,272 * X_{DLCO}) + 0,164 * X_{Raw}$$

где p - вероятность развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ
 X_{DLCO} - значение показателя диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), мл / мин / мм рт. ст.
 X_{Raw} - значение показателя аэродинамического бронхиального сопротивления (Raw).

Пороговое значение логистической функции p составило 0,15: при $p > 15\%$ вероятность развития пароксизма ФП высокая. Чувствительность модели при данном пороговом значении составила 72,7%, специфичность - 72,6%, диагностическая эффективность - 72,6%. Площадь под ROC-кривой составила 0,811 (рисунок 16).

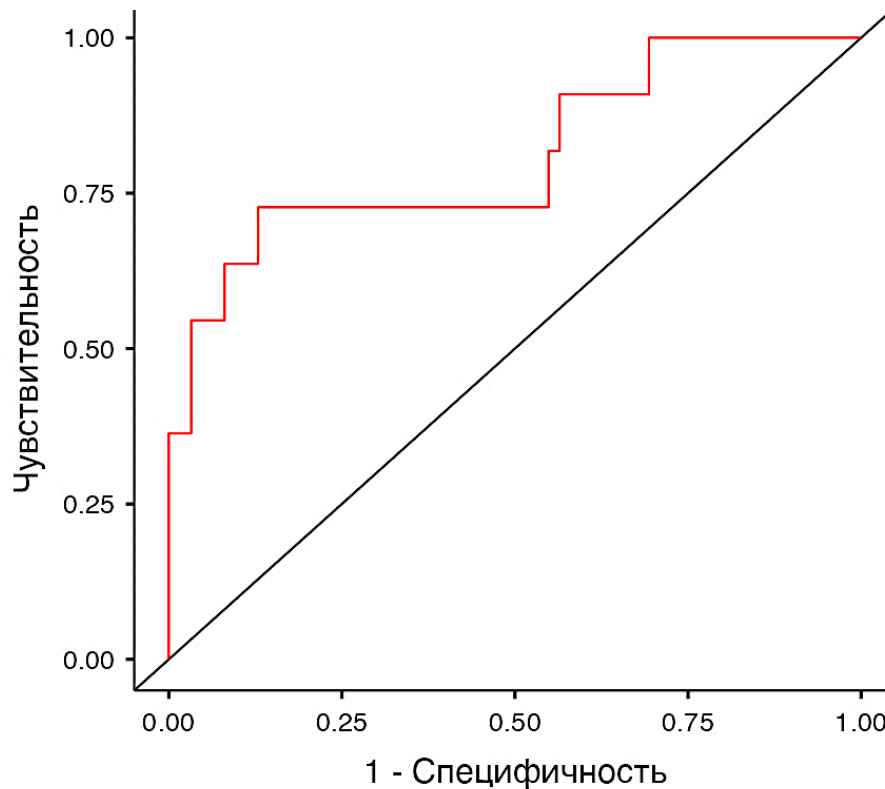


Рисунок 16 - ROC-кривая чувствительности и специфичности математической модели показателей бодиплетизмографии для прогнозирования риска возникновения пароксизма ФП у пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ

Таким образом, у больных I группы выявлены достоверно более низкие показатели SpO₂, при сравнении с пациентами II группы. Снижение показателя SpO₂ менее 93% было ассоциировано с увеличением риска развития пароксизма ФП в 1,075 раза (ОШ: 0,93, 95% ДИ: 0,884 - 0,977, $p = 0,004$). При исследовании функции внешнего дыхания у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ было обнаружено, что уменьшение ОФВ₁ менее 35% повышало риск развития ФП в 2,49 раза (ОШ: 0,401, 95% ДИ: 0,218-0,856, $p = 0,012$), а снижение диффузионной способности легких менее 8 мл/мин/мм рт.ст. - в 1,31 раза (ОШ: 0,762, 95% ДИ: 0,62-0,94, $p = 0,009$). Дыхательная недостаточность, тяжелая степень бронхиальной обструкции и снижение диффузионной способности легких вносят существенный вклад в развитие пароксизма ФП у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ.

3.3. Значение воспаления в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

При анализе результатов лабораторных обследований было выявлено что у пациентов I и II группы имелись признаки воспалительного синдрома (таблица 14).

Таблица 14 - Результаты общего анализа крови в исследуемых группах

Показатель	I группа	II группа	p-value
Гематокрит, %	42,8 [37,7; 46]	42,9 [39; 46]	0,587
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,63 [4,2; 5,1]	4,8 [4,4; 5,2]	0,093
Гемоглобин, г/л	140 [126; 149]	143 [130; 154]	0,121
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,4 [6,8; 16,8]	10,3 [7,29; 11,5]	0,085
Лимфоциты (%)	19,9 [10; 28,1]	22,6 [14,4; 31,6]	0,052
Моноциты (%)	5,9 [4,4; 8,4]	6,2 [4,8; 8,2]	0,303
Нейтрофилы (%)	70,0 [60,4; 81,0]	66,5 [56,3; 77,8]	0,040*
Базофилы (%)	0,4 [0,2; 0,7]	0,4 [0,2; 0,8]	0,964
Эозинофилы (%)	1,0 [0,2; 2,2]	1,1 [0,3; 2,6]	0,280
Тромбоциты, $\times 10^{12}/л$	236 [185; 286]	256 [199; 315]	0,056
СОЭ, мм/ч	28,0 [10,0; 34,8]	19,0 [9,0; 25,0]	< 0,001*

У пациентов с пароксизмами ФП наблюдались статистически значимо более высокое относительное число нейтрофилов и увеличение СОЭ ($p < 0,001$), чем у больных с синусовым ритмом.

В биохимическом анализе крови у пациентов I группы наблюдалось достоверное повышение концентрации креатинина, мочевины и глюкозы и снижение уровня альбумина плазмы крови при сравнении с аналогичными показателями во II группе ($p < 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови в I и II группе

Показатель	I группа	II группа	p-value
Общий белок	71,2 [66,4; 74,2]	71,5 [67; 76]	0,405
Альбумин	37,6 [34,4; 40,7]	40 [37; 43]	0,013*
Мочевина	6,8 [5,3; 8,2]	6,1 [4,9; 7,5]	0,003*
Креатинин	95,2 [82,8; 109,0]	89,9 [78,8; 101]	0,008*
Креатинкиназа	123 [45; 204]	77 [47,5; 126]	0,211
ЛДГ	225 [192; 258]	211 [184; 255]	0,487
Глюкоза	6,10 [5,17; 7,26]	5,60 [4,96; 6,60]	0,015*
Калий	4,6 [4,2; 5,1]	4,5 [4,13; 4,9]	0,108
Натрий	140 [137; 144]	142 [139; 145]	0,168
Биллирубин общий	10,2 [7,7; 14,8]	10,9 [8,1; 14,5]	0,770
АлАТ	18,9 [14,0; 27,5]	20,4 [15,0; 29,2]	0,160
АсАТ	21,5 [17,0; 27,0]	22,0 [18,0; 27,9]	0,409
Холестерин общий	4,92 [4,04; 6,08]	5,17 [4,42; 6,06]	0,448

Наиболее специфичным маркером воспаления является повышение высокочувствительного СРБ белка в плазме крови. У пациентов I группы значения СРБ были достоверно выше по сравнению со II группой: 21,3 [5,7; 34,8] мг/л против 9,3 [4,5; 26,1] мг/л ($p = 0,0001$; рисунок 17).

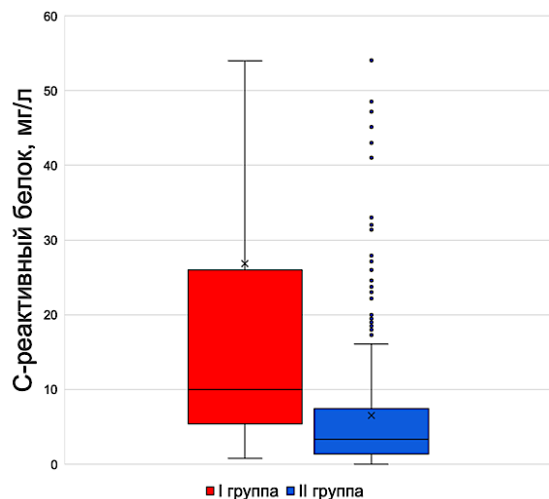


Рисунок 17 - Показатели С-реактивного белка у пациентов I и II группы

В обеих исследуемых группах по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ отмечалось повышение концентрации СРБ (рисунок 18).

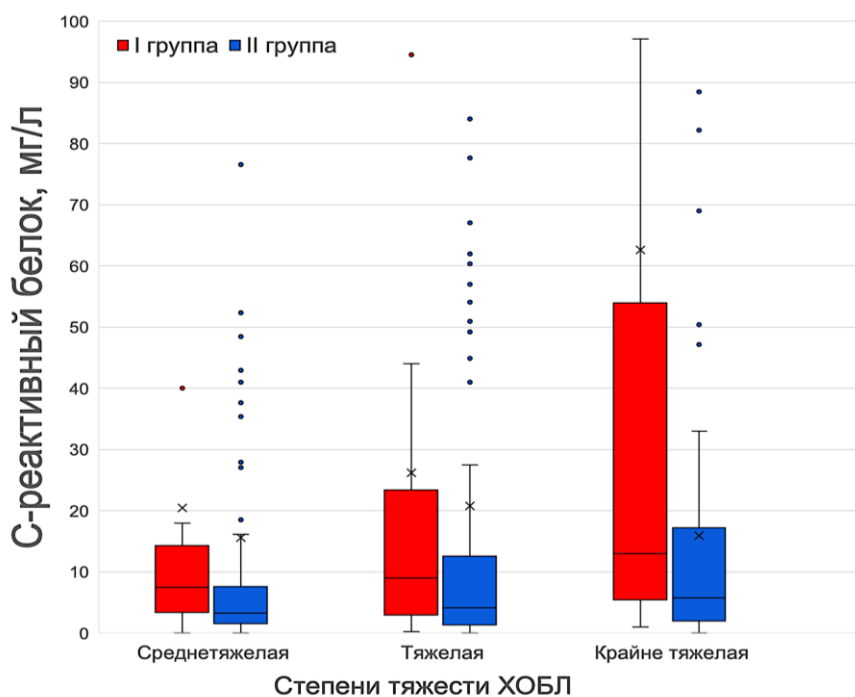


Рисунок 18 - Динамика концентрации С-реактивного белка в зависимости от степени тяжести ХОБЛ в I и II группах

В I группе установлена умеренная прямая корреляция между уровнем СРБ и длительностью пароксизма ФП ($r = 0,68$; $p < 0,001$) (рисунок 19).

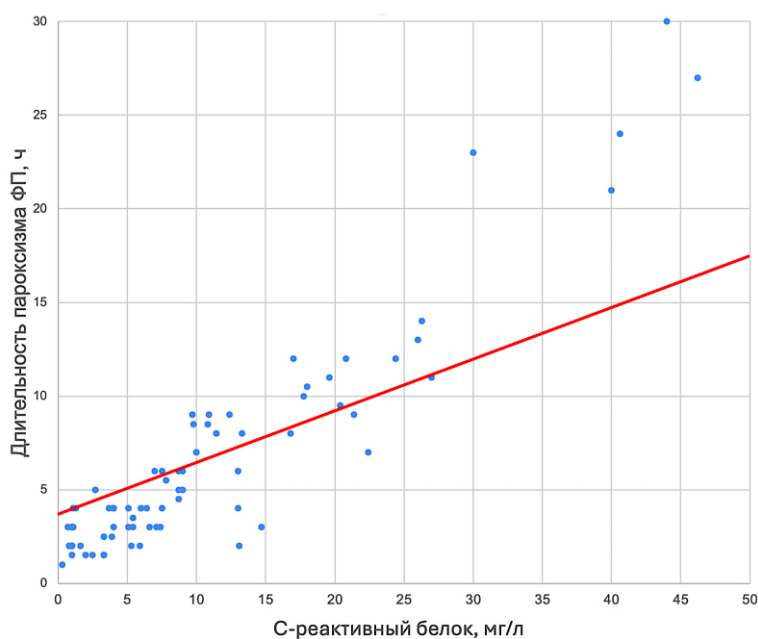


Рисунок 19 - Взаимосвязь уровня С-реактивного белка с длительностью пароксизма ФП у пациентов I группы

В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание низкое значение уровня альбумина у пациентов с ФП - 37,6 [34,4; 40,7] г/л по сравнению с пациентами без ФП - 40,0 [37,0; 43,0] г/л ($p = 0,013$) (рисунок 20).

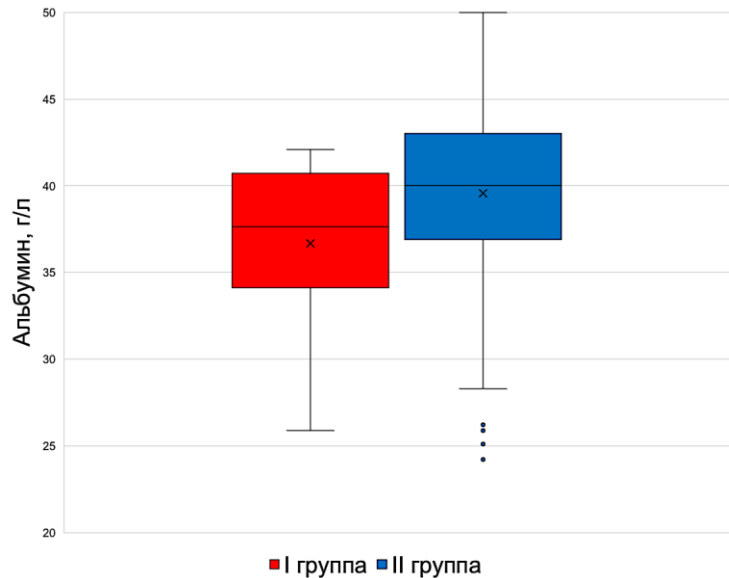


Рисунок 20 - Уровень альбумина плазмы крови в исследуемых группах

Выявлена корреляционная связь умеренной силы между концентрацией СРБ и уровнем альбумина плазмы крови ($r = 0,51$; $p < 0,001$) (рисунок 21).

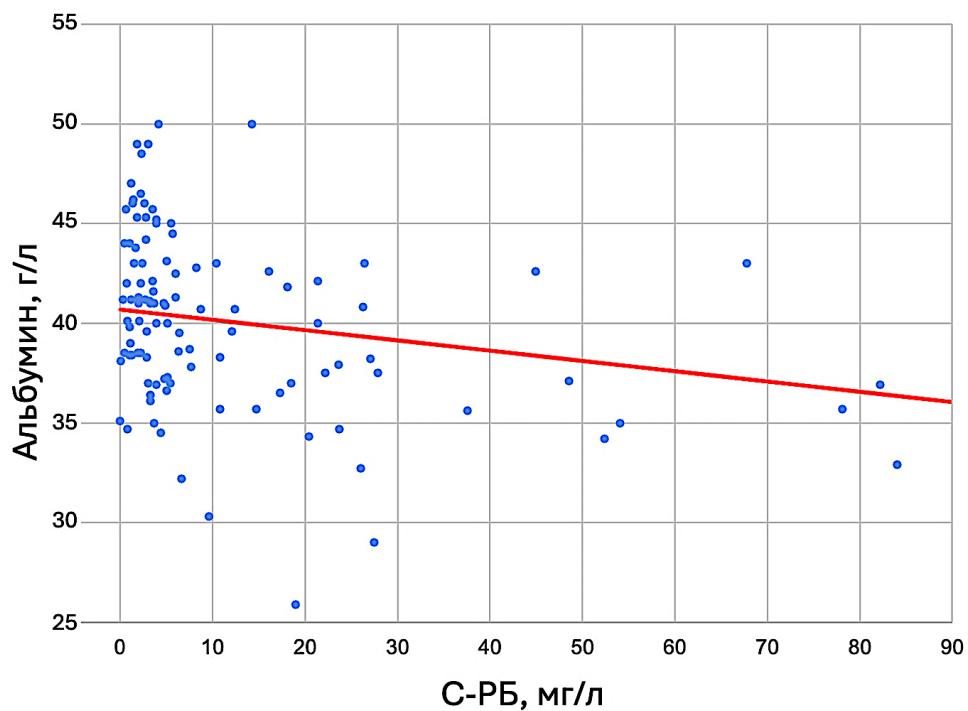


Рисунок 21 - Взаимосвязь уровня С-реактивного белка и альбумина плазмы крови у пациентов I группы

С целью оценки прогностической значимости лабораторных показателей в оценке риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ нами был проведен однофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Прогностическая значимость лабораторных показателей в оценке риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
Нейтрофилы (%)	1,016	0,999-1,032	0,061
СОЭ, мм/ч	1,075	1,050-1,100	<0,001*
Альбумин	0,907	0,833-0,987	0,024*
С-реактивный белок, мг/л	1,058	1,036-1,081	<0,001*

Статистически значимое влияние на вероятность развития пароксизма ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ оказывали такие факторы, как увеличение концентрации С-реактивного белка, повышение СОЭ и снижение уровня альбумина плазмы крови.

Следующим этапом определения прогностической значимости ряда лабораторных показателей была разработка многофакторной модели логистической регрессии (таблица 17).

Таблица 17 - Многофакторный анализ лабораторных показателей в оценке риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
С-реактивный белок, мг/л	1,04	1,02-1,07	0,002*
СОЭ, мм/ч	1,05	1,02-1,08	<0,001*

Повышение уровня СРБ на 1 мг/л и СОЭ на 1 мм/ч ассоциировалось с увеличением риска развития ФП в 1,04 раза (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,02-1,07; $p = 0,002$) и 1,05 раза (ОШ 1,05; 95% ДИ 1,02-1,08; $p < 0,001$) соответственно.

Таким образом, у пациентов I группы отмечались более высокие значения относительного числа нейтрофилов, СРБ и СОЭ по сравнению со II группой. Выявлена умеренная прямая корреляция между уровнем СРБ и длительностью пароксизма ФП ($r = 0,68$; $p < 0,001$). Повышение СРБ на 1 мг/л и СОЭ на 1 мм/ч сопровождалось увеличением риска развития ФП в 1,04 и 1,05 раза соответственно.

3.4. Влияние проводимой медикаментозной терапии на развитие пароксизма фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Все пациенты, включенные в исследование, имели сочетание АГ и ХОБЛ. Большинство больных страдали одновременно 3 или более различными заболеваниями. При оценке индекса коморбидности Чарльсон было установлено, что среди больных I группы он составил 6 [5; 8] и был достоверно выше, чем у пациентов II группы - 4 [3; 6] (рисунок 22).

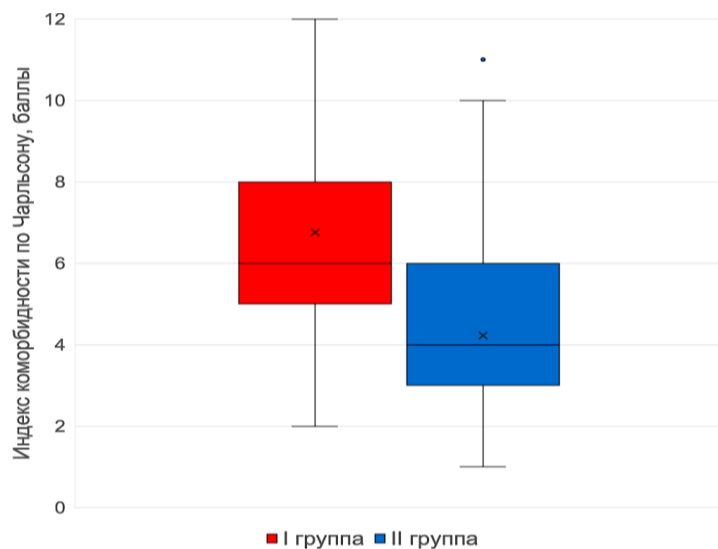


Рисунок 22 - Среднее значение индекса коморбидности Чарльсона у пациентов I группы и II группы

Для оценки влияния проводимой медикаментозной терапии обострений ХОБЛ на риск развития пароксизмов ФП были проанализированы группы лекарственных препаратов, которые получали пациенты в первые дни госпитализации (таблица 18).

Таблица 18 - Медикаментозная терапия обострения ХОБЛ, которые получали пациенты I и II групп в период пребывания в стационаре

Группы препаратов	I группа (n = 100)	II группа (n = 415)	p-value
Антибиотики, n (%)	97 (97%)	389 (93,7%)	0,023*
Инфузионная терапия глюкокортикостероидами, n (%)	85 (85,0%)	336 (81%)	0,084
Метилксантины, n (%)	2 (2,1%)	10 (2,4%)	0,421
Ингаляционные бронходилататоры через небулайзер: β 2-агонисты пролонгированного действия, n (%)	15 (15%)	61(14,6%)	0,125
комбинированная терапия, n (%)	55(55%)	290(69,9%)	0,045*
м-холинолитики, n (%)	30(30%)	58(13,9%)	0,023*

Пациенты основной группы достоверно чаще принимали антибиотики, комбинированную терапию и ингаляционные м-холинолитики, чем больные группы сравнения ($p < 0,05$). Достоверных различий в назначении инфузионной терапии глюкокортикостероидами выявлено не было. Для оценки прогностической значимости влияния медикаментозной терапии обострения ХОБЛ на развитие пароксизма ФП был проведен однофакторный регрессионный анализ (таблица 19). Ни одна группа лекарственных препаратов, которые были назначены пациентам для лечения обострений ХОБЛ, не оказывала значимого влияния на развитие пароксизмов ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

Таблица 19 - Прогностическая значимость проводимой медикаментозной терапии обострения ХОБЛ в оценке риска развития пароксизма ФП

Группа препаратов	ОШ	95% ДИ	p-value
Антибиотики	1,02	0,67-1,56	0,93
Метилксантины	1,38	0,90-2,12	0,14

Продолжение Таблицы 19

Ингаляционные бронходилататоры через небулайзер			
β2-агонисты пролонгированного действия	1,32	0,97-1,80	0,08
комбинированная терапия	1,05	0,74-1,50	0,78
м-холинолитики	1,21	0,86-1,70	0,27

Нами проведена оценка проводимой пульсурежающей терапии на догоспитальном этапе. Для контроля частоты сердечных сокращений пациенты принимали высокоселективные бета-блокаторы (бисопролол, метапролол) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил).

При проведении однофакторного анализа биномиальной логистической регрессии было показано, что прием высокоселективных бета-адреноблокаторов способствовал уменьшению риска развития пароксизмов ФП в 2,28 раза (ОШ: 0,437, 95% ДИ: 0,218-0,877, $p = 0,02$), а прием недигидропиридиновых антагонистов кальция не оказывал достоверного влияния на вероятность наступления аритмии (рисунок 23).

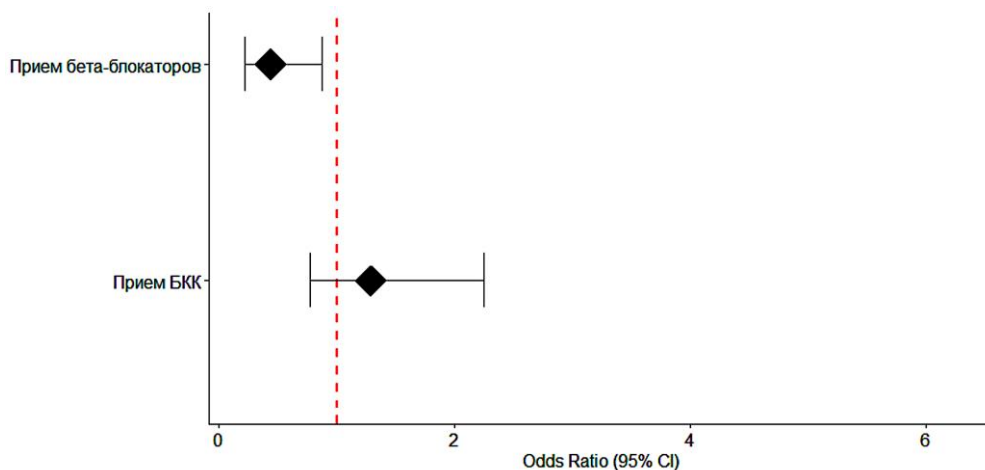


Рисунок 23 - Влияние проводимой пульсурежающей терапии на вероятность развития пароксизмов ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Таким образом, ингаляционная бронходилатирующая терапия через небулайзер не оказывала негативного влияния на развитие пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ. Прием высокоселективных бета-блокаторов

способствовал уменьшению риска развития пароксизмов ФП в 2,28 раза (ОШ: 0,437, 95% ДИ: 0,218-0,877, $p = 0,02$).

3.5. Разработка прогностической модели для расчета вероятности развития фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Завершающим этапом нашего исследования была разработка моделей для определения вероятности развития ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ с помощью методов биномиальной логистической регрессии и с использованием нейронной сети.

3.5.1. Разработка прогностической модели с помощью биномиальной логистической регрессии

В качестве потенциальных предикторов развития ФП нами были отобраны те параметры, которые показали статистически значимое влияние при проведении однофакторного регрессионного анализа (таблица 20).

Таблица 20 - Предикторы развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ при проведении однофакторного регрессионного анализа

Предиктор	ОШ	95%ДИ	p-value
Индекс коморбидности Чарльсон	1,550	1,40-1,71	<0,001*
ЗСЛЖ, см	55,357	3,38-905,91	0,005*
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	1,044	1,015-1,075	0,003*
Площадь ПП, см ²	1,390	1,22-1,57	<0,001*
СДЛА, мм рт. ст.	1,021	1,001-1,041	0,039*
DLCO, мл/мин/мм рт. ст.	0,881	0,782-0,992	0,037*
Raw	1,225	1,04-1,51	0,017*
sRaw	1,064	1,02-1,11	0,005*

Продолжение Таблицы 20

СОЭ, мм/ч	1,075	1,050-1,100	<0,001*
Альбумин, г/л	0,907	0,833-0,987	0,024*
Креатинин, ммоль/л	1,006	1,001-1,012	0,029*
С-реактивный белок, г/л	1,058	1,036-1,081	<0,001*

В итоговый набор предикторов вошли такие переменные, как индексированный объем ЛП, площадь ПП, показатель СДЛА и размер ЗСЛЖ по данным эхокардиографии; DLCO, Raw и sRaw по данным болиплетизмографии; С-реактивный белок, СОЭ, альбумин и креатинин по данным лабораторных методов исследования.

Прогностическая модель была разработана на основе алгоритма бинарной классификации методом логистической регрессии. Перед разработкой прогностической модели проводился анализ переменных на предмет мультиколлинеарности, с целью минимизации влияния высококоллерирующих переменных на коэффициенты. Для достижения поставленной цели была построена корреляционная матрица (рисунок 24).

После проверки переменных на мультиколлинеарность из дальнейшего анализа был исключен показатель Raw, в связи с тем, что у данного показателя наблюдались высокие значения коэффициента корреляции.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, индекс коморбидности Чарльсон, показатель С-реактивного белка и площадь правого предсердия имели прямую связь с вероятностью развития ФП. Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 21.

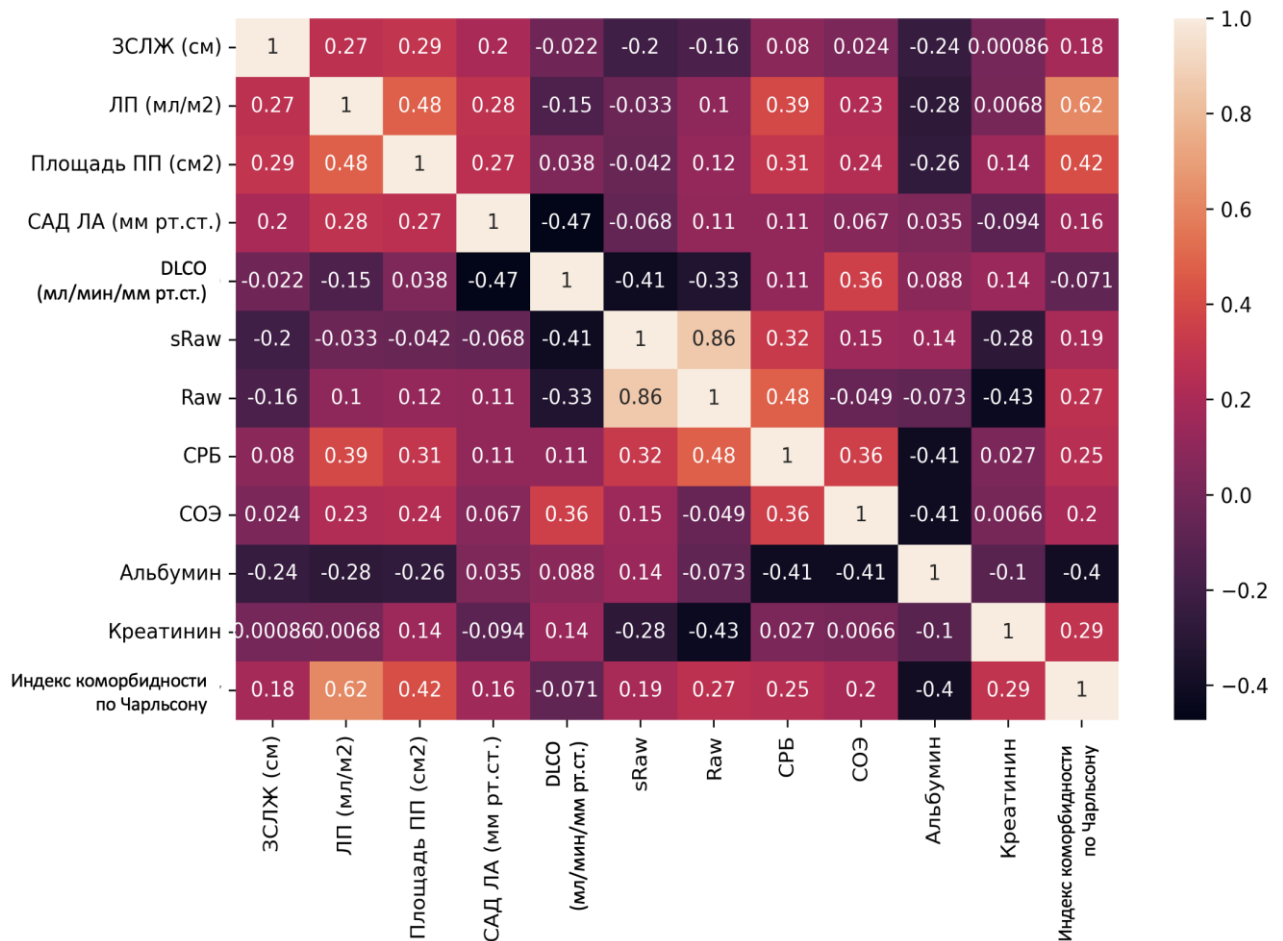


Рисунок 24 - Корреляционная матрица взаимосвязей между параметрами эхокардиографии, бодиплетизмографии и лабораторными показателями

Таблица 21 - Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития ФП

Предикторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ; 95% ДИ	p	ОШ; 95% ДИ	p
Индекс коморбидности Чарльсона, баллы	1,55; 1,40-1,71	<0,001*	1,614; 1,274-2,045	<0,001*
С-реактивный белок, мг/л	1,058; 1,036-1,081	<0,001*	1,141; 1,042-1,248	0,004*
Площадь правого предсердия, см ²	1,39; 1,22-1,57	<0,001*	1,344; 1,16-1,56	<0,001*

Многофакторный регрессионный анализ показал, что предикторами пароксизма ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ являются уровень СРБ, площадь ПП и индекс коморбидности Чарльсона (рисунок 25).

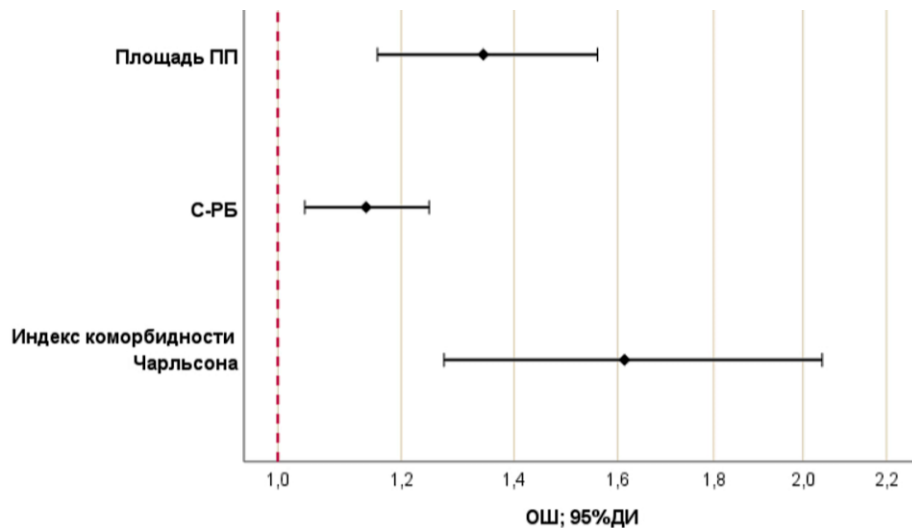


Рисунок 25 - Результаты многофакторного регрессионного анализа по оценке предикторов развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ

Методом бинарной логистической регрессии нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ [149]. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-10,029 + 0,479 \times X_{\text{Чарльсон}} + 0,132 \times X_{\text{СРБ}} + 0,259 \times X_{\text{ПП}}})} \times 100\%$$

$X_{\text{Чарльсон}}$ - индекс коморбидности Charlson, выраженный в баллах;

$X_{\text{СРБ}}$ - значение С-реактивного белка, выраженное в миллиграммах на литр;

$X_{\text{ПП}}$ - площадь правого предсердия, выраженная в квадратных сантиметрах;

p - вероятность развития пароксизма ФП (%).

Регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) и, по коэффициенту Найджелкерка, объясняла 64% вариабельности риска развития ФП. Пороговое значение логистической функции p составило 27%: при значениях $p > 27\%$ определялся высокий риск развития пароксизма ФП во время госпитализации, при значениях $p < 27\%$ - низкий риск возникновения пароксизма ФП в период пребывания в стационаре коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ (рисунок 26).

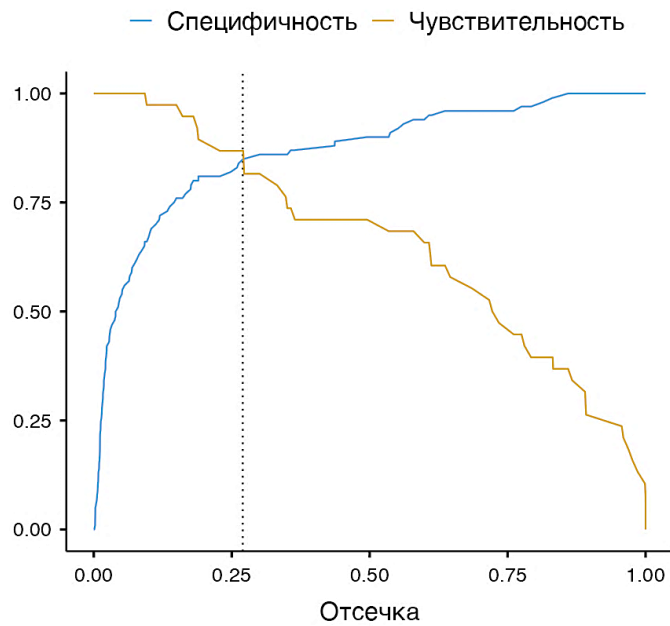


Рисунок 26 - График определения порогового значения логистической функции для оценки вероятности развития пароксизма ФП у больных с АГ и ХОБЛ

Для определения чувствительности и специфичности представленного уравнения был выполнен ROC-анализ (рисунок 27). Чувствительность и специфичность прогностической модели 1 при данном пороговом значении составили 87% и 85%, соответственно, AUC - 0,932 (рисунок 27).

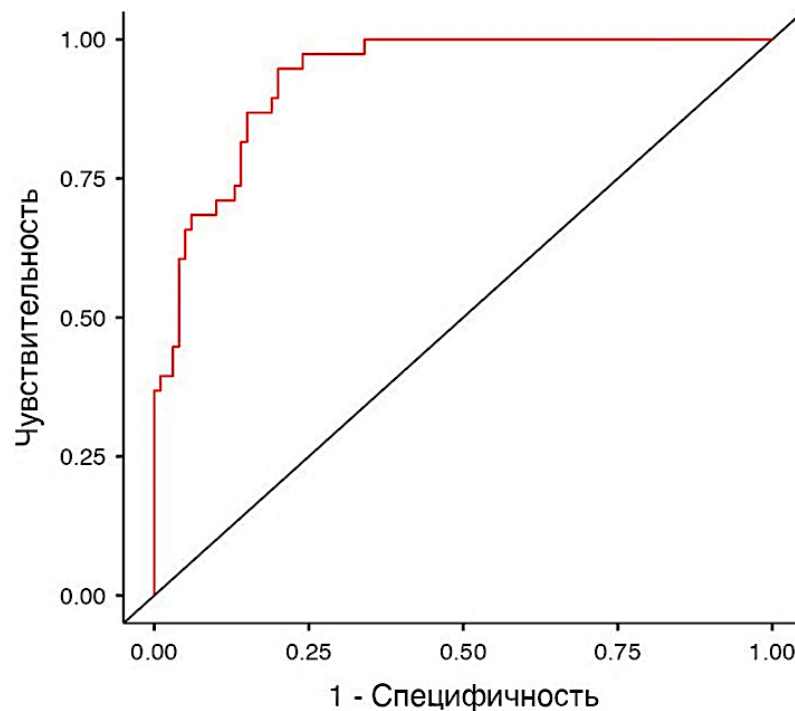


Рисунок 27 - ROC-кривая модели 1, предназначенной для прогнозирования риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ (логистическая регрессия)

3.5.2. Разработка прогностической модели с помощью нейронной сети

Разработка прогностической модели на основе нейронной сети состояла из использования алгоритма машинного обучения «Случайный лес» с целью определения предикторов, вносящих наибольший вклад в прогнозирование развития ФП, а также, непосредственно, саму разработку нейронной сети [148].

При использовании алгоритма МО «Случайный лес» был получен перечень потенциальных предикторов, ранжированный по степени выраженности вклада в прогнозируемый исход, что представлено на рисунке 28. В качестве порогового значения для включения признака в финальную модель использовался уровень 0,03, определенный эмпирически. Данное значение обеспечивало оптимальное соотношение между числом включенных переменных и качеством классификации, оцениваемым по метрике AUC.

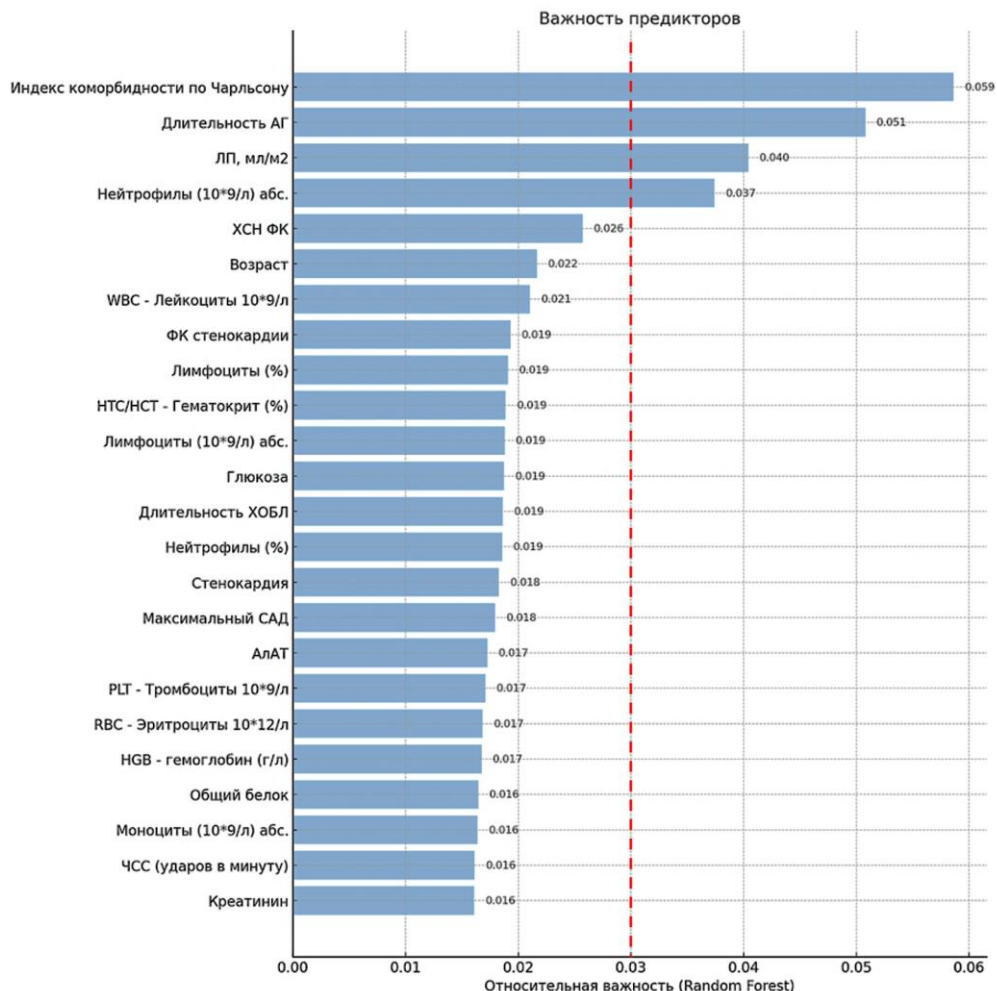


Рисунок 28 - Результат работы алгоритма «Случайный лес»

Наибольший вклад в прогнозирование ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ вносили индекс коморбидности Чарльсона, длительность АГ, индексированный объем ЛП и абсолютное число нейтрофилов.

Далее, нами была разработана нейронная сеть, которая имела входной слой состоящий из 4 нейронов (по одному на предиктор соответственно), 3 скрытых слоя с 16, 32 и 16 нейронами соответственно, и выходной слой, состоящий из одного нейрона, который отвечал за вывод вероятности развития изучаемого исхода.

Исходная выборка была разделена на обучающую и тестовую подвыборки в соотношении 70:30. Модель обучалась на протяжении 50 эпох, динамика изменения точности предсказания представлена на рисунке 29.

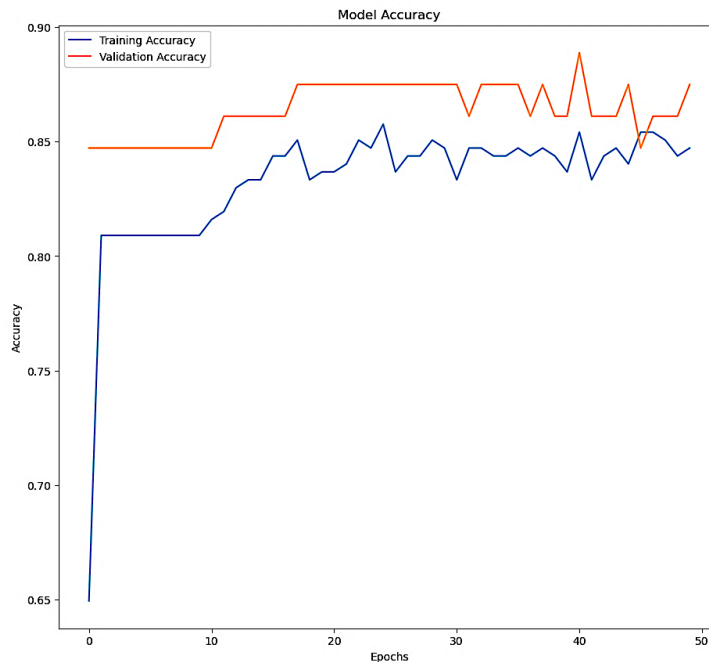


Рисунок 29 - Динамика изменения точности обучения нейронной сети в зависимости от количества эпох

Оценка диагностической эффективности разработанной нейронной сети проводилась с помощью построения матрицы ошибок, на основании которой нами были рассчитаны чувствительность и специфичность. Результаты ROC-анализа представлены на рисунке 30.

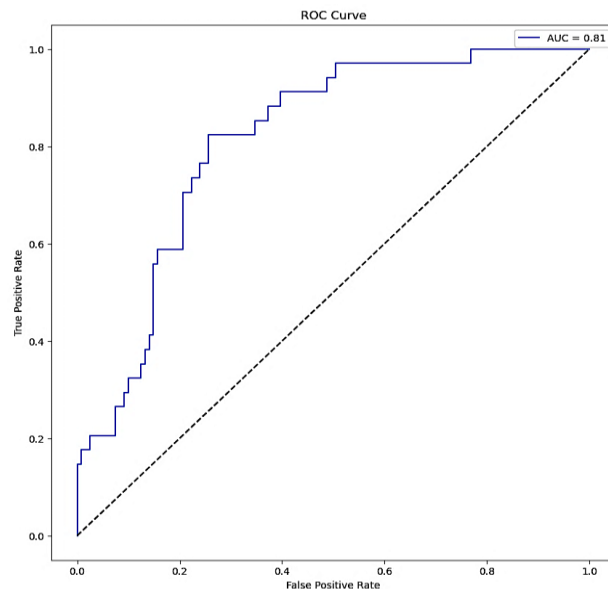


Рисунок 30 - ROC-кривая чувствительности и специфичности прогностической модели 2 на основе нейронной сети

Чувствительность разработанной модели составила 82,3%, специфичность - 74,3%. Площадь под ROC-кривой составила 0,81, что соответствует хорошей классификационной способности разработанной модели согласно экспертной шкале.

3.5.3. Сравнение эффективности разработанных моделей

Процедура сравнения эффективности разработанных моделей началась после проведения 5-кратной кросс-валидации метода. Нами были получены скорректированные показатели чувствительности, специфичности и диагностической эффективности, что представлено в таблице 22. Сравнение диагностической эффективности методов при проведении ROC-анализа представлено на рисунке 31.

Таблица 22 - Сравнение чувствительности и специфичности моделей биномиальной логистической регрессии и нейронной сети

Модель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Диагностическая эффективность, %	AUC
Биноминальная логистическая регрессия	76,67%	65,60%	67,74%	0,772
Нейронная сеть	73,33%	64,80%	66,45%	0,783

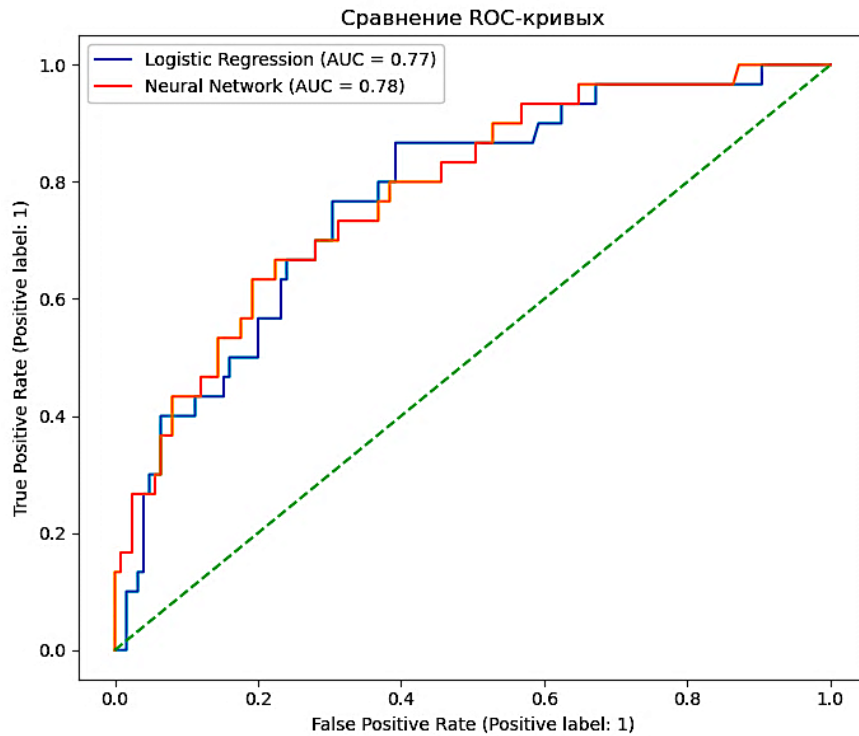


Рисунок 31 - Результаты ROC-анализа при сравнении диагностической эффективности моделей

Разработанные нами прогностические модели на основе биномиальной логистической регрессии и нейронной сети были сопоставимы по основным диагностическим метрикам и эффективности бинарной классификации. Модель на основе логистической регрессии показала более высокую специфичность при умеренной чувствительности, что указывает на ее большую способность корректно исключать отсутствие ФП при несколько меньшей чувствительности к ее выявлению. Данная модель может быть предпочтительна в сценариях, где важно минимизировать число ложноположительных результатов. Нейронная сеть, напротив, продемонстрировала высокую чувствительность при умеренной специфичности, что делает ее более пригодной для задач первичного скрининга, когда ключевое значение имеет минимизация пропуска случаев заболевания даже при риске увеличения количества ложноположительных результатов. Совокупность полученных данных свидетельствует о том, что обе модели сохраняют приемлемое качество при применении на внешней выборке, что подтверждает их устойчивость и потенциал для клинического использования.

Таким образом, при проведении многофакторного регрессионного анализа достоверными предикторами развития пароксизма ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ были: площадь ПП (ОШ 1,344; 95% ДИ 1,16-1,56), высокий уровень С-реактивного белка (ОШ 1,141; 95% ДИ 1,042-1,248) и индекс коморбидности Чарльсон (ОШ 1,614; 95% ДИ 1,274-2,045). Для оценки риска развития пароксизмов ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ разработана прогностическая модель 1, продемонстрировавшая высокую диагностическую эффективность.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

До сих пор не достигнуто единого мнения относительно факторов риска развития ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ. В нашем исследовании было показано, что пациенты с ФП характеризовались увеличенными размерами как левого, так и правого предсердий, более значимой гипертрофией ЛЖ и высоким уровнем СДЛА. При проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что увеличение индексированного объема ЛП (ОШ: 1,14, 95% ДИ: 1,03-1,26) и площади ПП (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,27-1,79) являются независимыми предикторами развития пароксизма ФП у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ. Известно, что АГ предрасполагает к возникновению и поддержанию ФП вследствие неблагоприятного гемодинамического воздействия и чрезмерной активации РААС. Значение АГ в развитии ФП было продемонстрировано в исследованиях STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2), CAPPP (The Captopril Prevention Project), LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders study) [150–152].

Стойкое повышение АД запускает каскад ремоделирования левых отделов сердца с развитием ГЛЖ, его диастолической дисфункции, повышения давления наполнения ЛП с формированием аритмогенного субстрата [26,153]. Известно, что при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ на каждые 40 г/м² частота встречаемости ФП повышается в 1,45 раза [154]. По данным исследования Antoun I. и соавт. (2025) у пациентов с недостижением целевых цифр АД исходное наличие гипертрофии ЛЖ практически удваивает риск впервые возникшей ФП. Авторы прямо указывают, что медиатором этого влияния является именно нарастающее ремоделирование ЛП и его функциональное истощение [26]. В экспертном документе AF-SCREEN (2017) АГ названа ведущим модифицируемым фактором риска ФП благодаря формированию «гипертонической атриопатии» [155]. Увеличение размера ЛП, оцененное с помощью рутинной трансторакальной эхокардиографии, позволяет прогнозировать риск развития ФП в общей популяции у широкого круга пациентов [156]. Приоритет отдается не линейному размеру, а индексированному объему ЛП как более чувствительному отражению

длительности повышенного давления наполнения [157]. В метаанализе Raniga D. и соавт. (2024) было показано, что индексированный объем ЛП был достоверно выше у больных с рецидивом ФП ($48,69 \text{ мл/м}^2$; 95% ДИ 44,42-52,97) по сравнению с теми, у кого сохранялся синусовый ритм ($40,56 \text{ мл/м}^2$; 95% ДИ 37,24-43,88; $p < 0,001$), увеличение данного показателя на 1 мл/м^2 сопровождалось повышением риска рецидива ФП на 6% (95% ДИ 3-10%) [158]. Увеличение размера ЛП можно считать интегральным показателем аритмогенного и гипертонического ремоделирования миокарда и предполагает не только выраженную дилатацию ЛП, но и развитие гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферацию фибробластов и сложные изменения внеклеточного матрикса, приводящие к фиброзу предсердий [159].

Наряду с изменениями левых отделов сердца в нашем исследовании было показано, что у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ имеет место значительное ремоделирование правых отделов сердца [159]. Повышение легочного сосудистого сопротивления при ХОБЛ обусловлено суммарным вкладом гипоксической вазоконстрикции, эндотелиальной дисфункцией и структурным ремоделированием дистальных артериол, редукции капиллярного русла при эмфиземе, механической компрессии альвеолярных сосудов на фоне статической или динамической гиперинфляции и увеличения вязкости крови при возникновении вторичной полицитемии [43]. Развитие ЛГ сопровождается постепенной перегрузкой давлением с развитием адаптивного концентрического ремоделирования ПЖ, при прогрессировании ЛГ гипертрофия переходит в эксцентрическую, что сопровождается дилатацией полости ПЖ, снижением ударного объема и развитием правожелудочковой недостаточности [45]. Дилатация ПЖ приводит к повышению давления и последующей быстрой дилатации ПП, а появление в ПП участков фиброза способствуют возникновению зон эктопической активности, что обеспечивает развитие и поддержание предсердных аритмий [160].

В работе Xie E. и соавт. (2020) при проведении МРТ миокарда было убедительно показано, что увеличение ПП является независимым фактором риска возникновения впервые выявленной ФП в общей популяции и имело более высокое прогностическое значение для возникновения ФП по сравнению с обычными

факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и размерами ЛП [161]. В работе Bai Y. и соавт. (2018) при обследовании пациентов с хроническим заболеванием легких было показано, что увеличение размера как ЛП, так и ПП значительно повышали риск рецидива ФП после абляции [162].

В ряде работ было показано влияние АГ на правые отделы сердца. Межжелудочковая перегородка обеспечивает примерно 30% систолической функции ПЖ, поэтому ухудшение систоло-диастолических свойств ЛЖ напрямую снижает сократимость ПЖ, что усиливает нагрузку на ПП [163]. В исследовании Cisso S. и соавт. (2022) у пациентов с АГ увеличение массы миокарда ЛЖ и объема ЛП было взаимосвязано с увеличением объема ПП [164]. Medi C. и соавт. (2011) показали, что у пациентов с АГ и ГЛЖ наблюдается ремоделирование ПП, включающее снижение скорости внутрипредсердной проводимости и увеличение зон низковольтажной активности [165].

Таким образом, у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ повышение артериального давления и формирование легочной гипертензии способствуют прогрессирующему процессу ремоделирования не только левого, но и правого предсердия, что сочетается со структурными, электрическими и функциональными изменениями предсердной ткани и неизбежно приводит к появлению ФП (рисунок 32) [166].

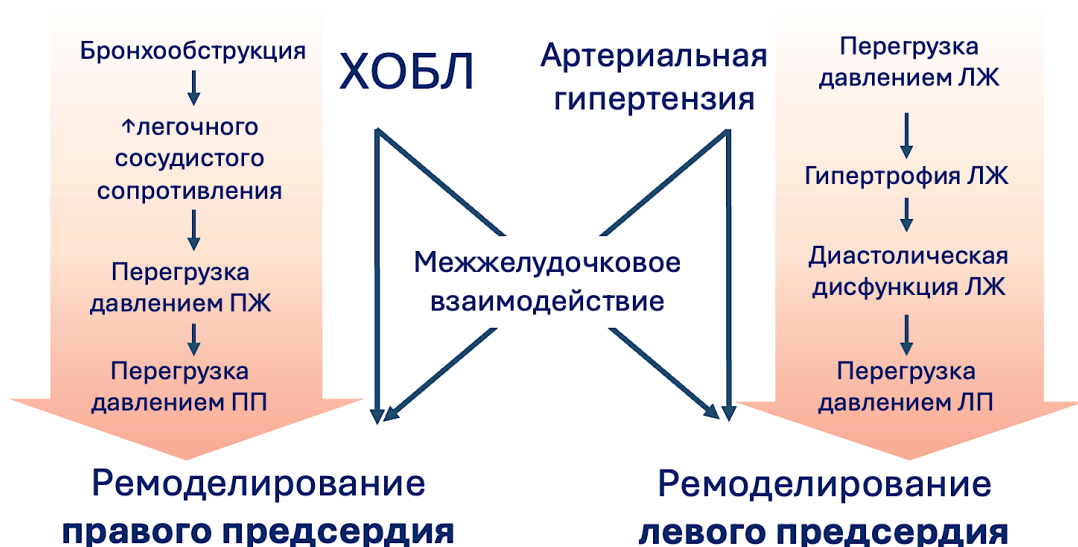


Рисунок 32 - Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ (собственный рисунок)

В нашем исследовании было показано, что пациенты с ФП характеризовались более низкими значениями показателя SpO₂, а снижение показателя SpO₂ менее 93% было ассоциировано с увеличением риска развития пароксизма ФП в 1,075 раза (ОШ: 0,93, 95% ДИ: 0,884-0,977, p = 0,004). Появление дыхательной недостаточности способствует увеличению частоты сердечных сокращений и возбудимости предсердной ткани. Workmann A.J. и соавт. (2010) доказали, что гипоксия приводит к активации симпато-адреналовой системы и увеличению риска развития наджелудочковых тахикардий [167]. В исследовании Blanchard M. и соавт. (2021) было показано, что ночная гипоксемия по данным оксиметрии является независимым предиктором развития ФП, риск возрастал по квартилям доли времени SpO₂<90% (p = 0,004) [75].

Гипоксия усиливает симпатическую стимуляцию, что провоцирует метаболический и оксидативный стресс в кардиомиоцитах предсердий [168]. В экспериментальных работах на животных развитие гипоксии приводило к нарушению функции кальциевых каналов кардиомиоцитов и экспрессии белков коннексинов у крыс [169]. Одним из важных последствий снижения оксигенации ткани при ХОБЛ является уменьшение количества супероксид-дисмутазы и глутатион-пероксидазы, вследствие чего происходит накопление свободных радикалов, которые негативно сказываются на состоянии липидных мембран, способствуя их перекисному окислению [170]. Возникающая гиперкапния при обострениях ХОБЛ также оказывает большое влияние на электрофизиологию предсердий и изменяет внутриклеточное перемещение Ca²⁺, что увеличивает риск возникновения ФП [111].

Появление гипоксии у пациентов с ХОБЛ опосредовано снижением вентиляционной способности легких. В нашей работе у пациентов с ХОБЛ и развитием пароксизма ФП при исследовании функции внешнего дыхания было обнаружено, что уменьшение ОФВ₁ менее 35% повышало риск развития ФП в 2,49 раза (ОШ: 0,401, 95% ДИ: 0,218-0,856, p = 0,012). В исследовании Copenhagen City Heart Study при многофакторном анализе с поправкой на сердечно-легочные факторы риска было выявлено, что снижение вентиляционной способности легких

является независимым предиктором возникновения ФП [16]. Terzano С. и соавт. (2014) обнаружили, что риск развития пароксизма ФП был выше у пациентов с более низким показателем $ОФВ_1$ [17]. В исследовании Shibata Y. (2011) по данным многофакторной логистической регрессии было выявлено, что при увеличении $ОФВ_1$ на 1 % от должного значения вероятность развития ФП уменьшалась на 1,8% (OR 0,967; 95% ДИ 0,944-0,990; $p < 0,001$) [92]. Длительное нарушение газообмена при ХОБЛ способствуют спазму легочных капилляров, формированию легочной гипертензии, диастолической дисфункции ПЖ и дилатации ПП [171].

Предметом дискуссий до настоящего времени остается вопрос о влиянии изменений диффузионной способности легких на развитие ФП при ХОБЛ [171]. Снижение диффузионной способности легких (DLCO) связано с прогрессирующим разрушением альвеолярной структуры легочной паренхимы, нарушением капиллярного кровотока и всегда сопровождается снижением эффективности газообмена [172]. Диффузионная способность отражает целостность альвеолярно-капиллярной мембраны и объем легочного капиллярного русла, ее снижение у пациентов с ХОБЛ свидетельствует о потере объема капиллярного русла при эмфиземе и сосудистом ремоделировании, что ведет к гипоксемии, легочной гипертензии и растяжению ПП [173]. В нашем исследовании было показано, что снижение диффузионной способности легких менее 8 мл/мин/мм рт.ст. повышало риск развития пароксизма ФП у больных с АГ и ХОБЛ в 1,31 раза (ОШ: 0,762, 95% ДИ: 0,62-0,94, $p = 0,009$). В исследовании Curtis N. и соавт. (2025) в когорте курящих пациентов было показано, что снижение показателя DLCO на 1 стандартное отклонение ассоциировалось с увеличением вероятности наличия ФП в 2,5 раза (aOR 0,40; 95% ДИ 0,18-0,86) [174]. DLCO выступает интегральным дыхательно-сосудистым маркером риска возникновения пароксизма ФП. Известно негативное воздействие никотина у курящих пациентов на фиброзное ремоделирование правых отделов сердца: благодаря способности активировать $\alpha 7$ -никотинацетилхолиновые рецепторы и индуцировать пролиферацию кардиальных фибробластов [62,175].

Таким образом, важную роль в развитии пароксизмов ФП у пациентов с АГ и ХОБЛ играют гипоксия и нарушение вентиляционной способности легких, что иллюстрирует рисунок 33.



Рисунок 33 - Механизмы развития ФП при гипоксии (собственный рисунок)

В нашем исследовании была показана высокая прогностическая роль воспалительных маркеров в оценке риска пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ. У больных I группы было выявлено достоверное увеличение числа нейтрофилов и увеличение СОЭ, чем во II группе. Под действием провоспалительных стимулов нейтрофилы переходят в проактивный фенотип с усиленной дегрануляцией, высвобождением матриксных металлопротеиназ и формированием внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs). В метаанализе Peng L. и соавт. (2024) было показано, что более высокий нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (NLR) как маркер нейтрофильного воспаления был достоверно связан с повышенным риском развития ФП (OR 1,39; 95% ДИ 1,21-1,60) [176].

Одним из простых и чувствительных маркеров системного воспаления является увеличение плазменных концентраций С-реактивного белка. В нашей работе было выявлено, что увеличение показателя С-реактивного белка более 20

мг/л повышало риск развития ФП в 1,04 раза (ОШ: 1,04, 95% ДИ: 1,02-1,07, $p = 0,002$) установлена умеренная прямая корреляционная связь между уровнем СРБ и продолжительностью пароксизма ФП ($r = 0,68$; $p < 0,001$) [177]. Li X. и соавт. (2022) выявили положительную связь между повышенным уровнем С-реактивного белка и возникновением ФП (относительный риск: 1,27; 95% ДИ: 1,14-1,42) [178]. В проспективном исследовании Tanaka M. и соавт. (2021) ($n=6517$, 11 лет наблюдения) было выявлено, что повышенные уровни С-реактивного белка были достоверно связаны с повышенным риском развития ФП [179].

У больных ХОБЛ первичное повреждение эпителия дыхательных путей инициирует системную воспалительную реакцию, активацию нейтрофилов и усиление оксидативного стресса [180,181]. Активация РААС дополнительно стимулирует NADPH-оксидазы и провоспалительную экспрессию IL-6/TGF- β [26].

Циркулирующие цитокины и острофазовые белки, а также инфильтрация предсердного миокарда макрофагами и Т-клетками запускают каскад пероксидного окисления липидов и апоптоз кардиомиоцитов, сопровождающийся активацией матричных металлопротеиназ и перестройкой внеклеточного матрикса [182]. Под влиянием TGF- β происходит трансформация фибробластов в миофибробласты с усиленным синтезом коллагенов I и III типов, что ведет к периваскулярному и интерстициальному фиброзу предсердной стенки, разрушению межклеточных соединений и гетерогенности проводимости (рисунок 34) [183].

Таким образом, высокая активность воспалительного синдрома при обострениях ХОБЛ и возникновение дисфункции эндотелия при АГ играют важную роль в развитии пароксизмов ФП. Увеличение С-реактивного белка и СОЭ имеют большую предиктивную значимость в оценке риска развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

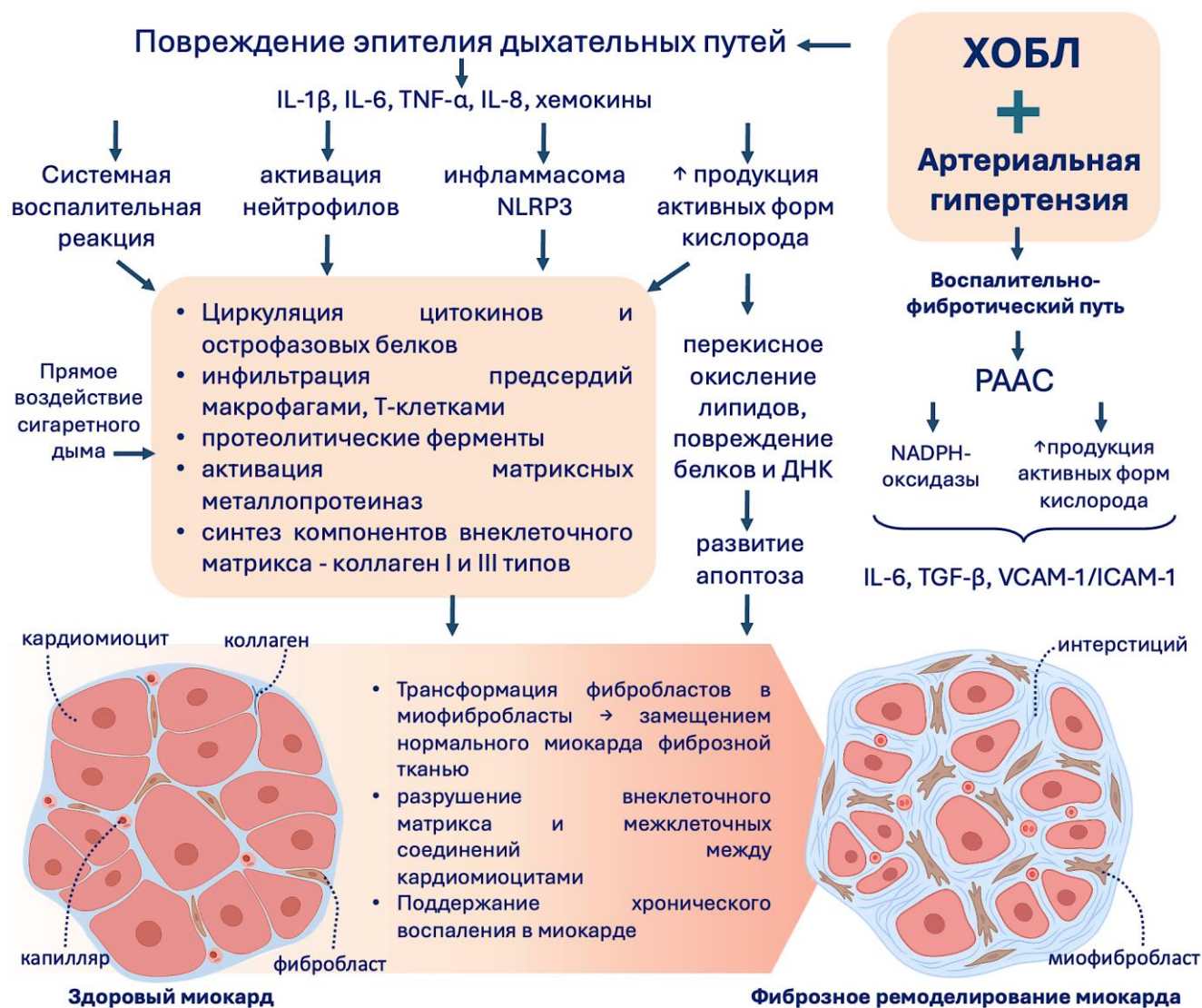


Рисунок 34 - Механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы при воспалении (собственный рисунок)

Одним из значимых факторов риска развития ФП считают назначение лекарственных препаратов, используемых в лечении ХОБЛ. Известно, что назначение метилксантинов способствует активации симпатической нервной системы и увеличению ЧСС и повышает риск развития ФП. Именно из-за большого числа нежелательных побочных эффектов назначение препаратов эуфиллина в настоящее время значительно уменьшилось. В нашем исследовании было показано, что метилксантины получали менее 10% пациентов, включенных в исследование, применение данных препаратов не оказывало достоверного влияния на развитие пароксизмов ФП.

В ряде работ отмечена взаимосвязь между приемом β_2 -агонистов и риском развития различных нарушений сердечного ритма. В метаанализе Salpeter SR. и

соавт. (2004) было показано, что однократный прием β_2 -агонистов короткого действия достоверно увеличивал ЧСС на 9-12 ударов в минуту [123]. Wilchesky M. и соавт. (2012) при назначении β_2 -агонистов длительного действия у пациентов с ХОБЛ отмечали повышение риска наджелудочковых аритмий и новых эпизодов ФП [128]. В исследовании Wang MT. и соавт. (2018) было показано, что применение ингаляционных β_2 -агонистов у пациентов с ХОБЛ было взаимосвязано с 1,5-кратным ростом риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [124].

Имеется много противоречивых мнений о значении форм доставки ингаляционных лекарственных препаратов на сердечно-сосудистую систему. Ряд авторов считают, что проаритмогенным влиянием обладают только дозированный аэрозольный ингалятор. В исследовании Jasiński T. и соавт. (2018) использование салбутамола приводило к удлинению предсердной деполяризации, АВ-проведения и повышало риск возникновения пароксизмов ФП [184].

В нашем исследовании было показано, что ингаляционная бронходилатирующая терапия через небулайзер не оказывала влияния на развитие пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ. Схожие результаты были получены в исследовании Khorfan FM. и соавт. (2018) применение бронходилатационной терапии с помощью небулайзера не увеличивало риск предсердных тахиаритмий, а изменение ЧСС было минимальным [185]. В систематическом обзоре Kopsaftis ZA. и соавт. (2018) по применению короткодействующих бронходилататоров при бронхообструктивном синдроме у взрослых было показано, что существенных различий между небулайзером и ингалятором в частоте аритмий выявлено не было [186]. Авторы отметили, что важное значение на развитие аритмий оказывают большие дозы, а не способ введения бета-агониста повышает риск развития аритмий [186]. В исследовании Santos P. и соавт. (2021) у госпитализированных пациентов с обострением ХОБЛ перевод на небулайзерные ингаляции бета-агонистов не увеличивал частоту новых аритмий, включая ФП [187].

До настоящего времени остается предметом дискуссий вопрос о назначении бета-блокаторов при бронхо-обструктивных заболеваниях легких. Бета-блокаторы

считаются стандартом лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний, но сложившиеся опасения относительно потенциальных неблагоприятных эффектов бета-блокаторов на функцию дыхательной системы привели к ограничению их применения у пациентов с ХОБЛ [138]. Результаты современных клинических исследований подтверждают, что назначение селективных ББ у больных с кардиореспираторной коморбидностью ассоциировано с лучшей выживаемостью и меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений [142,188].

В нашем исследовании было выявлено, что прием селективных бета-блокаторов способствовал уменьшению риска развития пароксизмов ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ в 2,28 раза (ОШ: 0,437, 95% ДИ: 0,218-0,877, $p = 0,02$). Схожие результаты были получены в метаанализе Dos Santos NC. и соавт. (2024) применение бета-блокаторов у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистой коморбидностью ассоциировалось со снижением смертности (OR 0,50; 95% ДИ 0,39-0,63; $p < 0,00001$) и уменьшением частоты обострений ХОБЛ (OR 0,76; 95% ДИ 0,62-0,92; $p=0,005$) [142]. В крупных многоцентровых исследованиях BLOCK COPD и BICS при назначении селективных бета-блокаторов не отмечено увеличения общей частоты обострений ХОБЛ [189,190].

На первый взгляд сочетание β -адреноблокаторов и ингаляционных β_2 -агонистов у больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями кажется фармакологически антагонистичным, однако клинического конфликта, как правило, не возникает, поскольку β_1 -селективность блокаторов и ингаляционный путь обеспечивают кардиальную β_1 -блокаду при сохранной бронхиальной β_2 -стимуляции, однако даже при частичном пересечении селективности сохраняется рецепторный β_2 -резерв в гладкой мускулатуре бронхов, достаточный для устойчивого бронхолитического ответа, а дозозависимое снижение симпатoadрэнергической стимуляции благодаря β_1 -блокаде нивелирует индуцируемую β_2 -агонистами тахикардию и снижает аритмогенный риск без потери легочного эффекта [143].

Таким образом, ингаляции бета₂-агонистов и м-холинолитиков через небулайзер не оказывают достоверного влияния на вероятность развития

пароксизма ФП при ХОБЛ. Применение селективных бета-блокаторов у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ позволяет достоверно уменьшить риск развития ФП.

Стремительное развитие методов анализа данных привело к тому, что помимо классической биостатистики в клиническую практику прогнозирования стали внедряться алгоритмы машинного обучения, в том числе искусственные нейронные сети, способные моделировать нелинейные связи и взаимодействия предикторов.

В нашем исследовании были использованы 2 метода статической обработки данных: метод биномиальной логистической регрессии и разработка прогностической модели с использованием нейронной сети. На основании многофакторного регрессионного анализа в нашем исследовании было показано, что наиболее значимыми предикторами развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ были: увеличение площади ЛП (ОШ 1,344; 95% ДИ 1,16-1,56), высокий уровень С-реактивного белка (ОШ 1,141; 95% ДИ 1,042-1,248) и высокий индекс коморбидности Чарльсон (ОШ 1,614; 95% ДИ 1,274-2,045). Данные предикторы вошли в математическую модель 1, чувствительность которой составила 87%, специфичность - 85% (AUC - 0,93).

Модель 2 была разработана на основе искусственной нейронной сети, в нее вошли следующие показатели: индекс коморбидности Чарльсон, длительность АГ, индексированный объем ЛП и абсолютное число нейтрофилов. Чувствительность модели 2 составила 82,3%, специфичность - 74,3% (AUC - 0,81).

После внешней валидации было проведено сравнение разработанных моделей, которые показали сходную прогностическую способность. Обе модели - логистическая регрессия и искусственная нейронная сеть продемонстрировали приемлемые характеристики прогностической точности. Однако при сравнении ключевых метрик классификации, модель логистической регрессии (модель 1) показала несколько более сбалансированные результаты.

На основании разработанных моделей было создано приложение для мобильных устройств (чат-бот, рисунок 35). С практической точки зрения именно

модель логистической регрессии была выбрана в качестве финальной для интеграции в чат-бот, так как она обеспечивает оптимальное соотношение точности и интерпретируемости результатов. Дополнительным преимуществом является прозрачность механизма работы модели, что особенно важно при клинической интерпретации полученных прогнозов и их последующем применении в медицинской практике.

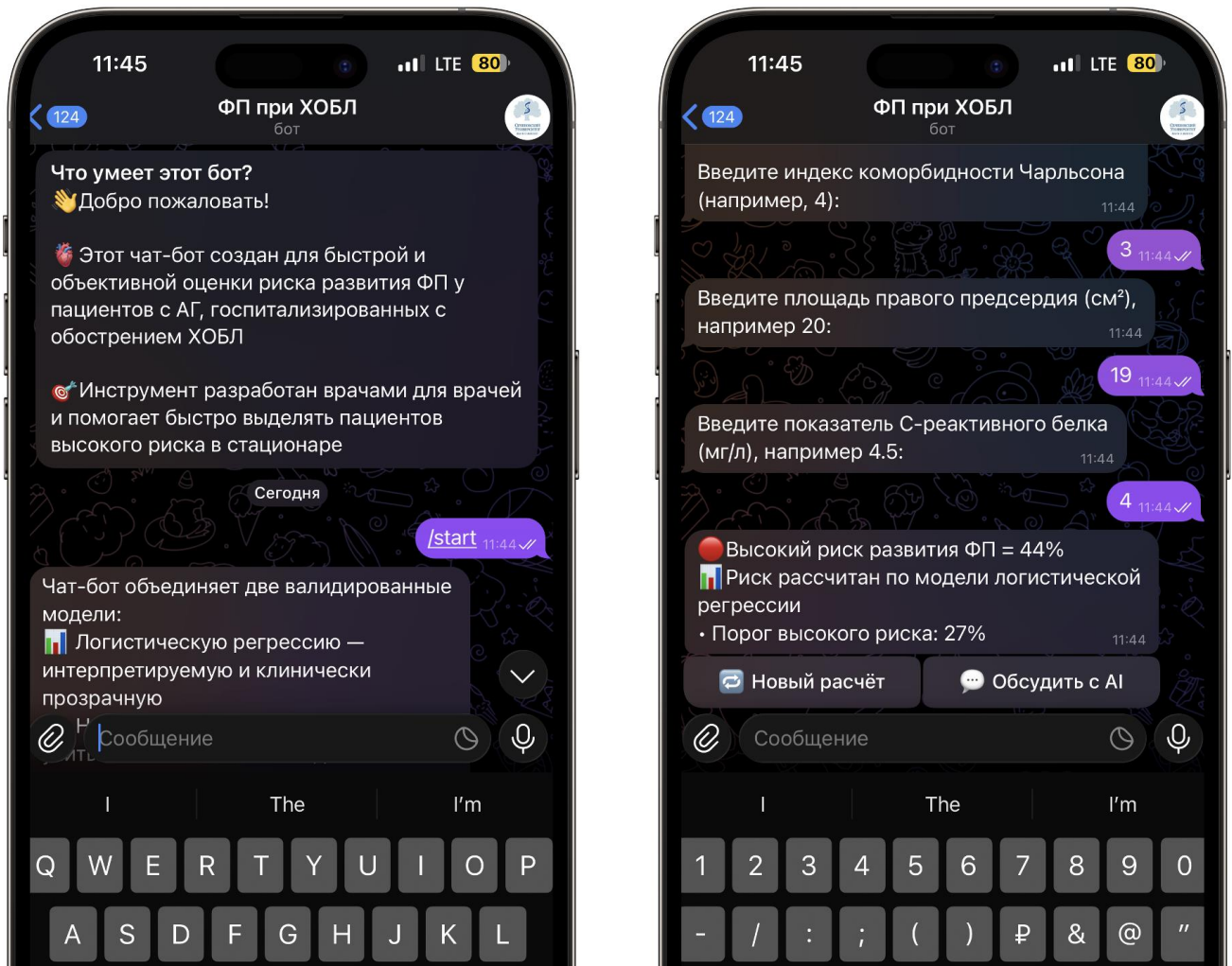


Рисунок 35 - Пример работы приложения для смартфона (чат-бот) для оценки риска развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ (собственный рисунок)

Использование данного чат-бота позволяет быстро оценить вероятность развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ и повысить качество оказания медицинской помощи. Разработанный в рамках исследования специализированный программный инструмент реализует концепцию цифровой поддержки принятия врачебных решений и представляет собой пример

практического внедрения технологий искусственного интеллекта в клиническую практику.

Интерфейс чат-бота предусматривает последовательный ввод пользователем ключевых клинико-лабораторных параметров, на основании которых выполняется расчет индивидуальной вероятности развития ФП с последующим представлением результата в процентах. Помимо этого, разработанный нами чат-бот позволяет обсудить полученные результаты с большой языковой моделью, что может положительно сказываться на эффективности диагностики и лечения пациентов.

Интеграция разработанных моделей в чат-бот соответствует общемировым тенденциям внедрения цифровых технологий в здравоохранение. Согласно данным систематического обзора Laymouna M. и соавт. (2023), на сегодняшний день чат-боты в медицине рассматриваются как перспективные инструменты для повышения качества медицинской помощи, оптимизации процессов принятия врачебных решений и улучшения взаимодействия между врачом и пациентом [191].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование продемонстрировало, что ключевыми механизмами патогенеза возникновения ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ являются ремоделирование левого и правого предсердия, гипоксия с нарушением функции дыхания и высокая активность воспаления. Схема патогенеза возникновения ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ иллюстрирует рисунок 36.

Наиболее значимыми предикторами возникновения аритмии были: увеличение индексированного объема ЛП (ОШ: 1,14, ДИ: 1,03-1,26) и площади ПП (ОШ 1,50; 95% ДИ 1,27-1,79); снижение показателей SpO₂ менее 93% (ОШ: 0,93, 95% ДИ: 0,884 - 0,977, $p = 0,004$), ОФВ₁ менее 35% (ОШ: 0,401, 95% ДИ: 0,218-0,856, $p = 0,012$) и диффузионной способности легких менее 8 мл/мин/мм рт.ст. (ОШ: 0,762, 95% ДИ: 0,62-0,94, $p = 0,009$), увеличение плазменных концентраций С-реактивного белка (ОШ: 1,04, 95% ДИ: 1,02-1,07, $p = 0,002$) и СОЭ (ОШ: 1,05; 95% ДИ: 1,02-1,08; $p < 0,001$).



Рисунок 36 - Схема патогенеза развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ (собственный рисунок)

ВЫВОДЫ

1. У пациентов I группы выявлено достоверное увеличение индексированного объема ЛП 31,6 [28,4; 40,1] мл/м² и площади ПП 20,5 [18,6; 22,0] см² при сравнении с пациентами II группы - 28,3 [24,0; 31,3] мл/м² ($p < 0,001$) и 15,0 [13,2; 18,0] см² ($p < 0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что увеличение индексированного объема ЛП (ОШ: 1,14, 95% ДИ: 1,03 - 1,26) и площади ПП (ОШ 1,52; 95% ДИ 1,27-1,79) являются независимыми предикторами развития пароксизма ФП у коморбидных больных с АГ и ХОБЛ.
2. При исследовании функции внешнего дыхания у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ было обнаружено, что уменьшение ОФВ₁ менее 35% повышало риск развития пароксизма ФП в 2,49 раза (ОШ: 0,401, 95% ДИ: 0,218 - 0,856, $p = 0,012$), а снижение диффузионной способности легких менее 8 мл/мин/мм рт.ст. - в 1,31 раза (ОШ: 0,762, 95% ДИ: 0,62-0,94, $p = 0,009$).
3. Риск развития пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ повышался в 1,04 раза (ОШ: 1,04, 95% ДИ: 1,02-1,07, $p = 0,002$) при увеличении С-реактивного белка более 20 мг/л. Выявлена корреляционная зависимость умеренной силы между плазменной концентрацией С-реактивного белка и продолжительностью пароксизма ФП в I группе ($r = 0,68$, $p < 0,001$).
4. Ингаляционная бронходилатирующая терапия через небулайзер не оказывала негативного влияния на развитие пароксизма ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ. Вероятность возникновения пароксизмов ФП уменьшалась в 2,28 раза (ОШ: 0,437, 95% ДИ: 0,218-0,877, $p = 0,02$) при назначении высокоселективных бета-адреноблокаторов.
5. Методом бинарной логистической регрессии получена математическая формула для определения вероятности развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ: $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -10,029 + 0,479 * X_{\text{Чарльсон}} + 0,132 * X_{\text{СРБ}} + 0,259 * X_{\text{ПП}}$. Разработанная формула продемонстрировала чувствительность 87,0% и специфичность 85,0%; площадь под ROC-кривой составила 0,932.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования риска развития ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ следует проводить комплексное обследование, включающее измерение объема левого предсердия и площади правого предсердия с помощью трансторакальной эхокардиографии, определение показателей функции внешнего дыхания, сатурации кислорода на воздухе и концентрации С-реактивного белка плазмы крови.

2. Коморбидным пациентам с АГ и ХОБЛ для контроля частоты сердечных сокращений и уменьшения риска развития пароксизмов ФП рекомендуется назначение селективных бета-блокаторов.

3. Разработанная математическая модель $p = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$, где $z = -10,029 + 0,479 * X_{\text{Чарльсон}} + 0,132 * X_{\text{СРБ}} + 0,259 * X_{\text{ПП}}$ может применяться для стратификации риска развития пароксизмов ФП у коморбидных пациентов с АГ и ХОБЛ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДДБА/КДБА — длительно действующие/коротко действующие β_2 -агонисты (ингаляционные)

ДДАХ — длительно действующие антагонисты холинорецепторов

ДИ — доверительный интервал

КДО — конечно-диастолический объем

КДР — конечно-диастолический размер

КСО — конечно-систолический объем

КСР — конечно-систолический размер

ЛГ — легочная гипертензия

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛЖ — левый желудочек

ЛП — левое предсердие

ЛСС — легочное сосудистое сопротивление

МЖП — межжелудочковая перегородка

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОШ — отношение шансов

ПЖ — правый желудочек

ПП — правое предсердие

ФВ — фракция выброса

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

ФОЕ — функциональная остаточная емкость

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭКГ — электрокардиография

DLSO — диффузионная способность лёгких по монооксиду углерода

E/A — отношение раннего к позднему диастолическому наполнению ЛЖ

E/e' — отношение E к e' (оценка давления наполнения ЛЖ)

HR — hazard ratio, отношение рисков

IL — интерлейкин

LF/HF — low frequency/high frequency, соотношение LF/HF (вариабельность ритма)

MMP — матриксная металлопротеаза

NADPH — никотинамидадениндинуклеотидфосфат

NETs — neutrophil extracellular traps, внеклеточные нейтрофильные ловушки

NF- κ B — nuclear factor kappa B, ядерный фактор κ B

NLRP3 — NLR family pyrin domain containing 3, инфламмасома NLRP3

NT-proBNP — N-концевой фрагмент proBNP

NYHA — New York Heart Association, функциональный класс ХСН по NYHA

OR — odds ratio, отношение шансов

PKA — protein kinase A, протеинкиназа A

Raw — airway resistance, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей

RMSSD — root mean square of successive differences, показатель вариабельности ритма

SDNN — standard deviation of NN intervals, показатель вариабельности ритма

sRaw — specific airway resistance, специфическое бронхиальное сопротивление

SpO₂ — сатурация кислорода

TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана

TNF- α — tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии / А. В. Ардашев, Ю. Н. Беленков, М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 2. – С. 91-98.
2. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации / Ю. В. Мареев, Д. С. Поляков, Н. Г. Виноградова [и др.] // Кардиология. – 2022. – Т. 62. – № 4. – С. 12-19.
3. Фибрилляция предсердий у больных с 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.
4. Влияние хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии на развитие и прогрессирование фибрилляции предсердий / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин, Т. С. Куропий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 138-144.
5. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? / Т. В. Адашева, Е. И. Жердева, С. С. Долбин [и др.] // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – № 3. – С. 32-38.
6. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104-116.
7. Чаулин, А. М. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков // Journal of Clinical Practice. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 112-121.
8. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола / З. Р. Айсанов, Л. И. Козлова, Е. Н. Калманова, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 68-70.
9. Авдеев, С. Н. Практические аспекты небулайзерной терапии / С. Н. Авдеев // РМЖ. – 2014. – Т. 22. – № 25. – С. 1866-1872.

10. Авдеев, С. Н. Небулайзерная терапия обструктивных заболеваний легких / С. Н. Авдеев // *Consilium Medicum*. – 2011. – Т. 13. – № 3. – С. 36-42.
11. Небулайзерная терапия беродуалом больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого возраста / Х. Х. Ганцева, В. Л. Назифуллин, Т. М. Ильясова, Д. М. Габитова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2010. – Т. 3. – № Приложение 2.
12. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) / G. Y. H. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19. – № 6. – P. 891-911.
13. Blood pressure, hypertension and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, Y. Mahamat-Saleh, E. Kobeissi [et al.] // *European Journal of Epidemiology*. – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 145-178.
14. Hypertension Burden and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study / S.-R. Lee, C. S. Park, E.-K. Choi [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2021. – Vol. 77. – № 3. – P. 919-928.
15. Temporal Trends for Patients Hospitalized With Atrial Fibrillation in the United States: An Analysis From the National Inpatient Sample (NIS) Database 2011-2018 / B. Foster, A. Liaqat, A. Farooq [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. e25694.
16. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2003. – Vol. 21. – № 6. – P. 1012-1016.
17. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD / C. Terzano, S. Romani, V. Conti [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2014. – Vol. 18. – № 19. – P. 2908-2917.
18. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis / A. Odutayo, C. X. Wong, A. J. Hsiao [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2016. – Vol. 354. – P. i4482.

19. Goudis, C. A. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship / C. A. Goudis // *Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 5. – P. 699-705.
20. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF / S. D. Pokorney, J. P. Piccini, S. R. Stevens [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2016. – Vol. 5. – № 3. – P. e002197.
21. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE trial / M. T. Durheim, D. D. Cyr, R. D. Lopes [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 202. – P. 589-594.
22. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study / B. Huang, Y. Yang, J. Zhu [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P. 576-581.
23. Atrial cardiomyopathy revisited—evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / A. Goette, D. Corradi, D. Dobrev [et al.] // *Europace*. – 2024. – Vol. 26. – № 9. – P. euae204.
24. Nattel, S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 1. – № 1. – P. 62-73.
25. Shimizu, I. Cellular Senescence in Arterial Diseases / I. Shimizu, T. Minamino // *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 79-91.
26. Hypertension and Atrial Fibrillation: Bridging the Gap Between Mechanisms, Risk, and Therapy / I. Antoun, G. R. Layton, A. Nizam [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2025. – Vol. 61. – № 2. – P. 362.
27. The Association Between Left Ventricular Hypertrophy and the Occurrence and Prognosis of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / H. Xiang, Y. Xue, Z. Chen [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 639993.

28. Left ventricular mass and atrial volume determined by cine magnetic resonance imaging in essential hypertension / K. Mineoi, Y. Shigematsu, T. Ochi, K. Hiwada // *American Journal of Hypertension*. – 2000. – Vol. 13. – № 10. – P. 1103-1109.
29. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2019. – Vol. 37. – № 7. – P. 1312-1319.
30. Left ventricular hypertrophy phenotype to predict incident atrial fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / L. Wang, J. Yi, Z. Zhou [et al.] // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. 1399-1406.
31. Blood Pressure Trajectories for 16 Years and the Development of Left Ventricular Hypertrophy and Increased Left Atrial Size: The Korean Genome and Epidemiology Study / S. H. Kim, J.-M. Lee, S. K. Lee [et al.] // *International Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6750317.
32. Assessing the causal role of hypertension on left atrial and left ventricular structure and function: A two-sample Mendelian randomization study / Y. Sun, Y. Zhang, N. Xu [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1006380.
33. Left atrial volume index (LAVI) as a predictor of paroxysmal atrial fibrillation in patients with resistant arterial hypertension / E. Kocianova, M. Kamasova, B. Hanajikova [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 40. – № Suppl 1. – P. e239.
34. Left Atrial Systolic Force in Hypertensive Patients with Left Ventricular Hypertrophy: A Predictor of Incident Atrial Fibrillation. The LIFE Study / L. Gerholt, C. N. Bang, E. Gerds [et al.] // *OBM Geriatrics*. – 2022. – Vol. 6. – № 1. – P. 1-26.
35. Leask, A. Getting to the heart of the matter: new insights into cardiac fibrosis / A. Leask // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116. – № 7. – P. 1269-1276.
36. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications / M. S. Dzeshka, G. Y. H. Lip, V. Snezhitskiy, E. Shantsila // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66. – № 8. – P. 943-959.

37. Extracellular matrix remodeling precedes atrial fibrillation: Results of the PREDICT-AF trial / N. W. E. van den Berg, J. Neefs, M. Kawasaki [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2021. – Vol. 18. – № 12. – P. 2115-2125.
38. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor (CTGF): A potential therapeutic target for diverse diseases / M. Fu, D. Peng, T. Lan [et al.] // *Acta Pharmaceutica Sinica. B*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 1740-1760.
39. TGF β 1 and HGF regulate CTGF expression in human atrial fibroblasts and are involved in atrial remodelling in patients with rheumatic heart disease / J.-Q. Chen, Y.-S. Guo, Q. Chen [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 23. – № 4. – P. 3032-3039.
40. Tumor necrosis factor alpha induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin / K. E. Porter, N. A. Turner, D. J. O'Regan, S. G. Ball // *Cardiovascular Research*. – 2004. – Vol. 64. – № 3. – P. 507-515.
41. MMP-2 Associates With Incident Heart Failure and Atrial Fibrillation: The ARIC Study / L. F. Buckley, A. M. Agha, P. Dorbala [et al.] // *Circulation. Heart Failure*. – 2023. – Vol. 16. – № 11. – P. e010849.
42. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study / R. R. Huxley, F. L. Lopez, R. F. MacLehose [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 3. – P. e59052.
43. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease / M. Gredic, I. Blanco, G. Kovacs [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 178. – № 1. – P. 132-151.
44. Updated Perspectives on Pulmonary Hypertension in COPD / I. Blanco, O. Tura-Ceide, V. I. Peinado, J. A. Barberà // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2020. – Vol. 15. – P. 1315-1324.
45. Shujaat, A. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD / A. Shujaat, A. A. Bajwa, J. D. Cury // *Pulmonary Medicine*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 203952.

46. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Zhang, Y. Liu, S. Zhao [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2022. – Vol. 17. – P. 1365-1379.
47. Abnormal pulmonary hemodynamics during exercise is associated with exercise capacity in COPD / T. Sassmann, P. Douschan, V. Foris [et al.] // *Respiratory Research*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 331.
48. Arterial Vascular Pruning, Right Ventricular Size, and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Longitudinal Observational Study / G. R. Washko, P. Nardelli, S. Y. Ash [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. – Vol. 200. – № 4. – P. 454-461.
49. Comprehensive assessment of structural and functional abnormalities of the heart in COPD / A. I. Milashchenko, V. A. Mironov, A. N. Andreev [et al.] // *AIP Conference Proceedings*. – 2020. – Vol. 2315. – № 1.
50. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension / J. M. Hilde, I. Skjærten, O. J. Grøtta [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62. – № 12. – P. 1103-1111.
51. Protein changes contributing to right ventricular cardiomyocyte diastolic dysfunction in pulmonary arterial hypertension / S. Rain, D. D. S. G. Bos, M. L. Handoko [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3. – № 3. – P. e000716.
52. Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension / S. Rain, M. L. Handoko, P. Trip [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – № 18. – P. 2016-2025.
53. Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Atrial Mechanics by Speckle Tracking Echocardiography in Patients With Atrial Fibrillation / L. Goedemans, M. Leung, P. van der Bijl [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 143. – P. 60-66.
54. Right Atrial Adaptation to Precapillary Pulmonary Hypertension: Pressure-Volume, Cardiomyocyte, and Histological Analysis / J. N. Wessels, J. van Wezenbeek, J. de Rover

[et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2023. – Vol. 82. – № 8. – P. 704-717.

55. Kotlyarov, S. Early Detection of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients / S. Kotlyarov, A. Lyubavin // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2024. – Vol. 60. – № 3. – P. 352.

56. Non-Pulmonary Vein Triggers of Atrial Fibrillation Are Likely to Arise from Low-Voltage Areas in the Left Atrium / S. Kawai, Y. Mukai, S. Inoue [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 12271.

57. Right atrial appendage firing in atrial fibrillation / F. Baptiste, J. Kalifa, C. Durand [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 997998.

58. Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension / M. Waligóra, A. Tyrka, T. Miszalski-Jamka [et al.] // Heart & Lung: The Journal of Critical Care. – 2018. – Vol. 47. – № 3. – P. 237-242.

59. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease / S.-Y. Roh, J.-I. Choi, J. Y. Lee [et al.] // Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology. – 2011. – Vol. 4. – № 6. – P. 815-822.

60. Clinical Utility and Prognostic Value of Right Atrial Function in Pulmonary Hypertension / F. Alenezi, A. Mandawat, Z. J. Il'Giovine [et al.] // Circulation. Cardiovascular Imaging. – 2018. – Vol. 11. – № 11. – P. e006984.

61. The Prognostic Value of Right Atrial Strain Imaging in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension / N. E. Hasselberg, N. Kagiya, Y. Soyama [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2021. – Vol. 34. – № 8. – P. 851-861.e1.

62. Frangogiannis, N. G. Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease / N. G. Frangogiannis // Cardiovascular Research. – 2017. – Vol. 113. – № 12. – P. 1453-1464.

63. $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptor mediates right ventricular fibrosis and diastolic dysfunction in pulmonary hypertension / A. Vang, D. da Silva Gonçalves Bos, A. Fernandez-Nicolas [et al.] // JCI insight. – 2021. – Vol. 6. – № 12. – P. e142945.

64. Nicotine-induced adrenal beta-arrestin1 upregulation mediates tobacco-related hyperaldosteronism leading to cardiac dysfunction / N. Cora, J. Ghandour, C. M. Pollard [et al.] // *World Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 192-202.
65. Blanco, I. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component / I. Blanco, L. Piccari, J. A. Barberà // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21. – № 6. – P. 984-994.
66. Goudis, C. A. Extracellular matrix alterations in the atria: insights into the mechanisms and perpetuation of atrial fibrillation / C. A. Goudis, E. M. Kallergis, P. E. Vardas // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – № 5. – P. 623-630.
67. Kotecha, D. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? / D. Kotecha, J. P. Piccini // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 46. – P. 3250-3257.
68. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga [et al.] // *Europace*. – 2016. – Vol. 18. – № 10. – P. 1455-1490.
69. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart / J. Gemel, D. L. Levy, D. E. Simon [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2014. – Vol. 76. – P. 159-168.
70. Relative expression of immunolocalized connexins 40 and 43 correlates with human atrial conduction properties / P. Kanagaratnam, H. Cherian, S. Stanbridge [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – № 1. – P. 116-123.
71. Expression of Rho Kinase and Its Mechanism in the Left Atrial Appendage in Patients with Atrial Fibrillation / Y. Chen, Y. Luo, J. Huang [et al.] // *Heart Surgery Forum*. – 2018. – Vol. 21. – № 1. – P. E044-E048.
72. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective / S. Nattel, J. Heijman, L. Zhou, D. Dobrev // *Circulation Research*. – 2020. – Vol. 127. – № 1. – P. 51-72.
73. The crosstalk between cardiomyocyte calcium and inflammasome signaling pathways in atrial fibrillation / X. Wang, M. Li, W. Hu, H. Zhang // *Pflügers Archiv*. – 2021. – Vol. 473. – № 3. – P. 389-405.
74. Bers, D. M. Cardiac excitation-contraction coupling / D. M. Bers // *Nature*. – 2002. – Vol. 415. – № 6868. – P. 198-205.

75. Association of Nocturnal Hypoxemia and Pulse Rate Variability with Incident Atrial Fibrillation in Patients Investigated for Obstructive Sleep Apnea / M. Blanchard, K. A. Heinzinger, L. L. Mehra [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2021. – Vol. 18. – № 6. – P. 1043-1051.
76. Biological pathways and mechanisms linking COPD and cardiovascular disease / B. Ragnoli, F. Chiazza, G. Tarsi, M. Malerba // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2025. – Vol. 16. – P. 20406223251314286.
77. Pulmonary artery pressure and PaO₂ in chronic obstructive pulmonary disease / I. Skjørten, J. M. Hilde, N. E. Melsom [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2013. – Vol. 107. – № 8. – P. 1271-1279.
78. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema / O. A. Minai, A. A. Chaouat, S. Adnot [et al.] // *Respiratory Medicine*. – 2014. – Vol. 108. – № 3. – P. 482-490.
79. Effects of hypoxia on bronchial and alveolar epithelial cells linked to pathogenesis in chronic lung disorders / R. Berggren-Nylund, A. T. Dandjäk, L. Nihlén [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1094245.
80. Hypoxia promotes the generation of a versican-rich extracellular matrix by human coronary artery endothelial cells / S. M. Jørgensen, E. H. Høgset, A. L. S. Skogvoll [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2025. – Vol. 301. – № 8. – P. 110459.
81. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD / N. A. Sievi, M. Clarenbach, S. K. Brack [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 14. – P. 55.
82. Long QT and death in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease is not related to electrolyte disorders / S. Zilberman-Itskovich, H. Wesselius, M. van den Bemt [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2019. – Vol. 14. – P. 1053-1061.
83. CaMKII-dependent phosphorylation of RyR2 promotes targetable pathological RyR2 conformational shift / H. Uchinoumi, Y. Yang, T. Oda [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2016. – Vol. 98. – P. 62-72.

84. Kho, C. Targeting calcium regulators as therapy for heart failure: focus on the sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase pump / C. Kho // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1185261.
85. Hypoxia-Induced Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺ Leak Is Reversed by Ryanodine Receptor Stabilizer JTV-519 in HL-1 Cardiomyocytes / M. D. Trinh, M. H. Lee, E. K. Lim [et al.] // *Anatolian Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 26. – № 6. – P. 476-484.
86. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy / P.-S. Chen, S. Chen, J. S. Chen [et al.] // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – № 9. – P. 1500-1515.
87. Heart Rate Variability and Peripheral Oxygen Saturation Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. A. Jeena, B. Mohideen, A. R. Ashraf [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17. – № 1. – P. e77401.
88. Grünewaldt, A. Hypercapnic Failure in Acute Exacerbated COPD Patients: Severe Airflow Limitation as an Early Warning Signal / A. Grünewaldt, N. Fritsch, G. Rohde // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 258.
89. Atrial electromechanical delay and p wave dispersion associated with severity of chronic obstructive pulmonary disease / Y. Celik, H. Kabakçı, N. Şen [et al.] // *African Health Sciences*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 140-149.
90. Cardiovascular disease and risk in COPD: a state of the art review / R. Polman, E. D. M. de Jong, A. H. van den Berg [et al.] // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2024. – Vol. 22. – № 4-5. – P. 177-191.
91. GOLD Science Committee recommendations for the use of pre- and post-bronchodilator spirometry for the diagnosis of COPD / D. Singh, R. Stockley, A. Anzueto [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2025. – Vol. 65. – № 2. – P. 2401603.
92. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study / Y. Shibata, K. Watanabe, H. Inoue [et al.] // *International Journal of Medical Sciences*. – 2011. – Vol. 8. – № 7. – P. 514-522.
93. Scott, L. Role of Inflammatory Signaling in Atrial Fibrillation / L. Scott, N. Li, D. Dobrev // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 287. – P. 195-200.

94. Kaplan, R. C. Systemic inflammation as a cardiovascular disease risk factor and as a potential target for drug therapy / R. C. Kaplan, W. H. Frishman // *Heart Disease* (Hagerstown, Md.). – 2001. – Vol. 3. – № 5. – P. 326-332.
95. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4 mediates the differential responsiveness of atrial versus ventricular fibroblasts to transforming growth factor- β / Y.-H. Yeh, Y.-C. Kuo, C.-T. Chang [et al.] // *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2013. – Vol. 6. – № 4. – P. 790-798.
96. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – № 4. – P. 1180-1184.
97. The role of IL-6, IL-10, TNF- α and PD-1 expression on CD4 T cells in atrial fibrillation / W. Bai, P. Liu, W. Zhang, J. Zhang // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9. – № 8. – P. e18818.
98. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation / Y.-F. Hu, Y.-J. Chen, Y.-J. Lin, S.-A. Chen // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – Vol. 12. – № 4. – P. 230-243.
99. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide / R. Loperena, C. M. Van Beusecum, A. Itani [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114. – № 11. – P. 1547-1563.
100. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells / R. Kranzhöfer, J. Schmidt, A. Pfeiffer [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1999. – Vol. 19. – № 7. – P. 1623-1629.
101. Kockskämper, J. Left Atrial Myocardium in Arterial Hypertension / J. Kockskämper, F. Pluteanu // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 19. – P. 3157.
102. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors / M. Saito, Y. Ishimitsu, M. Minami [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 167. – № 1. – P. 73-79.
103. Hogg, J. C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Hogg // *Lancet* (London, England). – 2004. – Vol. 364. – № 9435. – P. 709-721.

104. Inflammatory cells in the airways in COPD / R. O'Donnell, M. A. Breen, D. J. C. Mitchell, D. G. Morris // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – № 5. – P. 448-454.
105. Primary human alveolar type II epithelial cell chemokine release: effects of cigarette smoke and neutrophil elastase / I. R. Witherden, P. A. Tetley, D. M. Evans [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2004. – Vol. 30. – № 4. – P. 500-509.
106. Interaction of cigarette smoke and house dust mite allergens on inflammatory mediator release from primary cultures of human bronchial epithelial cells / C. Rusznak, E. A. Sapsford, C. Devalia [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2001. – Vol. 31. – № 2. – P. 226-238.
107. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target / S. Karnati, M. Seimetz, F. Kleefeldt [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 649512.
108. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States / L. A. Bazzano, A. S. Hebert, G. M. Graham [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 138. – № 11. – P. 891-897.
109. Exposure of bronchial epithelial cells to whole cigarette smoke: assessment of cellular responses / J. Phillips, F. Klussmann, A. Richter [et al.] // *Alternatives to Laboratory Animals*. – 2005. – Vol. 33. – № 3. – P. 239-248.
110. Association between serum interleukin-6 concentrations and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / J. Wei, X. Xiong, W. Lin [et al.] // *PeerJ*. – 2015. – Vol. 3. – P. e1199.
111. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective / S. O. Simons, H. Elliott, K. Sastry [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 532-540.
112. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation / M. Hulsmans, M. J. Schloss, I.-H. Lee [et al.] // *Science (New York, N.Y.)*. – 2023. – Vol. 381. – № 6654. – P. 231-239.
113. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation / V. Polyakova, D. A. Heinzmann, D. M. P. J. Boehm [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2008. – Vol. 12. – № 1. – P. 189-208.

114. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate / R. Liew, T. J. Khairunnisa, L. Guo [et al.] // *Circulation Journal*. – 2013. – Vol. 77. – № 5. – P. 1171-1179.
115. Chronic obstructive pulmonary disease and the development of atrial fibrillation / M. Grymonprez, S. Verhamme, L. Lahousse [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2019. – Vol. 276. – P. 118-124.
116. Prevalence and Risk Factors of Arrhythmias in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Ding, X. Chen, Q. Huang [et al.] // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2025. – Vol. 20. – P. 3059-3072.
117. Temporal Risk of Nonfatal Cardiovascular Events After Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Population-based Study / E. L. Graul, H. J. Ducharme, P. J. Fuhrman [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2024. – Vol. 209. – № 8. – P. 960-972.
118. Atrial electromechanical delay, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and echocardiographic changes in patients with acute and stable chronic obstructive pulmonary disease / A. Yilmaz, S. Can, G. Perincek, F. Kahraman // *Journal of Research in Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 27. – P. 64.
119. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease / Y. Luan, M. Guo, D. Long [et al.] // *Europace*. – 2010. – Vol. 12. – № 12. – P. 1713-1718.
120. Cross-talk between macrophages and atrial myocytes in atrial fibrillation / Z. Sun, D. Zhou, X. Xie [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2016. – Vol. 111. – № 6. – P. 63.
121. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology / D. Dobrev, J. Heijman, R. Hiram [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2023. – Vol. 20. – № 3. – P. 145-167.
122. Андреев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) / С. Н. Андреев, И. В. Лещенко, З. Р. Айсанов // *Респираторная медицина*. – 2025. – Т. 1. – № 2. – С. 5-16.

123. Salpeter, S. R. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // *Chest*. – 2004. – Vol. 125. – № 6. – P. 2309-2321.
124. Association of Cardiovascular Risk With Inhaled Long-Acting Bronchodilators in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nested Case-Control Study / M.-T. Wang, J.-T. Liou, C. W. Lin [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 178. – № 2. – P. 229-238.
125. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol / J. P. Hanrahan, D. R. Grogan, R. A. Baumgartner [et al.] // *Medicine*. – 2008. – Vol. 87. – № 6. – P. 319-328.
126. Dilokthornsakul, P. The Association Between Tiotropium Use And Cardiac Arrhythmia Hospitalization In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using A Self-Controlled Case Series Design / P. Dilokthornsakul, F. J. Lin, T. A. Lee // *Value in Health*. – 2014. – Vol. 17. – № 3. – P. A169.
127. Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: a combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials / J. M. Hohlfeld, A. Furtwaengler, M. Könen-Bergmann [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2015. – Vol. 69. – № 1. – P. 72-80.
128. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort / M. Wilchesky, P. Ernst, J. M. Brophy [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 142. – № 2. – P. 305-311.
129. Cardiovascular Outcomes Among Patients with COPD Prescribed with LABA or LAMA: A Real-World Territory Wide Study / C. K. Wong, E. C. C. Cheng, A. Choo [et al.] // *Advances in Therapy*. – 2025.
130. Gross, N. J. Nebulized formoterol: a review of clinical efficacy and safety in COPD / N. J. Gross, J. F. Donohue // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2010. – Vol. 5. – P. 223-232.
131. Application of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model to Study Theophylline Metabolism and Its Interactions With Ciprofloxacin and Caffeine / A.

Navid, J. Ng, A. F. G. Ciccocioppo [et al.] // CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology. – 2016. – Vol. 5. – № 2. – P. 74-81.

132. Huerta, C. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias / C. Huerta, S. F. Lanes, L. A. García Rodríguez // Epidemiology. – 2005. – Vol. 16. – № 3. – P. 360-366.

133. Cardiovascular Events According to Inhaler Therapy and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E. K. Kim, J. H. Ahn, E. J. Shin [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2024. – Vol. 19. – P. 243-254.

134. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation / C. S. van der Hooft, S. M. Heeringa, A. H. van Herpen [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 2006. – Vol. 166. – № 9. – P. 1016-1020.

135. The sustained increase of cardiovascular risk following COPD exacerbations: meta-analyses of the EXACOS-CV studies / C. Nordon, T. Williams, M. Boulay [et al.] // ERJ Open Research. – 2025. – Vol. 11. – № 3. – P. 01091-02024.

136. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition a meta-analysis / M. P. Schneider, P. Hua, A. Bohm [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55. – № 21. – P. 2299-2307.

137. The Impact of Beta-Blockers and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on the Prognosis of Atrial Fibrillation Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nation-Wide Registry Study / H. Liang, Y. Chen, J. Zhou [et al.] // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2025. – Vol. 20. – P. 699-708.

138. β -Blockers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Inappropriate Avoidance? / D. S. Minor, J. W. Wofford, K. P. Dearing [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2013. – Vol. 15. – № 12. – P. 925-930.

139. Sin, D. D. A curious case of beta-blockers in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. P. Man // Archives of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 170. – № 10. – P. 849-850.

140. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis / M. Etminan, M. A. Jafari, J. M. Carleton [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2012. – Vol. 12. – P. 48.
141. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies / Q. Du, J. Sun, Y. Ding [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 11. – P. e113048.
142. Effects of the Use of Beta-Blockers on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Cardiovascular Comorbidities: Systematic Review and Meta-analysis / N. C. dos Santos, I. B. Miraglia, A. F. P. P. da Costa [et al.] // *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. – 2024. – Vol. 87. – № 3. – P. 261-281.
143. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis / Y.-L. Yang, H. Xiang, Q. Wang [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 46. – P. 4415-4422.
144. Bhatt, S. P. β -Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations / S. P. Bhatt, A. Nanda, F. J. Kintzer // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71. – № 1. – P. 8-14.
145. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD / M. T. Dransfield, G. L. Rowe, G. T. Johnson [et al.] // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – № 4. – P. 301-305.
146. Beta-blockers reduce severe exacerbation in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease with atrial fibrillation: a population-based cohort study / S.-J. Lin, T.-C. Lin, C.-H. Lin [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research*. – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. e001854.
147. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622857 Российская Федерация. База данных 515 стационарных пациентов с артериальной гипертензией, хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий с антропометрическими, демографическими, коморбидными, клинико-лабораторными и инструментальными данными для изучения особенностей возникновения и течения фибрилляции предсердий – база данных : № 2024622631 : заявл. 26.06.2024 : опубл. 01.07.2024 / Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.,

Казанцева Е. В., Оганесян К. А. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 7.

148. Патент № RU 2 847 896 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00 (2006.01). Способ прогнозирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с использованием искусственной нейронной сети : № 2025101704 : заявл. 28.01.2025 : опубл. 15.10.2025 / Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Казанцева Е. В., Иванников А. А. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2847896C1/ru>

149. Патент № RU 2 835 891 C1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01); A61B 8/00 (2006.01). Способ прогнозирования фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких : № 2024121978 : заявл. 01.08.2024 : опубл. 05.03.2025 / Подзолков В. И., Тарзиманова А. И., Казанцева Е. В., Иванников А. А. // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2835891C1/ru>

150. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study / K. Wachtell, L. Lehto, J. Gerds [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2005. – Vol. 45. – № 5. – P. 712-719.

151. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study / L. Hansson, L. H. Lindholm, L. Niskanen [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354. – № 9192. – P. 1751-1756.

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

153. Recent-onset atrial fibrillation: challenges and opportunities / E. Svennberg, B. Freedman, J. G. Andrade [et al.] // European Heart Journal. – 2025. – P. ehaf478.

154. Ведение пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий / И. Е. Чазова, С. П. Голицын, Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 105-128.
155. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration / B. Freedman, P. S. Lowres, C. B. Hayden [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – № 19. – P. 1851-1867.
156. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 4594.
157. Left atrial functional impairment as a predictor of atrial fibrillation: insights from cardiac CT / D. Aronson, N. Bruckel, N. M. Rouleau [et al.] // European Radiology. – 2025. – Vol. 35. – № 7. – P. 3907-3916.
158. Left atrial volume index: A predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion - A systematic review and meta-analysis / D. Raniga, S. Sharma, J. K. Rajendran [et al.] // International Journal of Cardiology. Heart & Vasculature. – 2024. – Vol. 51. – P. 101364.
159. Взаимосвязь дилатации правого предсердия с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий у пациентов артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / А. И. Тарзиманова, Е. В. Казанцева, А. А. Иванников [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24. – № 2. – С. 4252.
160. Глова, С. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и фибрилляция предсердий / С. Е. Глова, И. В. Разумовский // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2. – № 4. – С. 22-29.
161. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / E. Xie, K. Ambale Venkatesh, R. G. M. Hughes [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2020. – Vol. 22. – № 1. – P. 36.

162. Association of peak atrial longitudinal strain with atrial fibrillation recurrence in patients with chronic lung diseases following radiofrequency ablation / Y. Bai, J. Wang, M. Li [et al.] // *Internal Medicine Journal*. – 2018. – Vol. 48. – № 7. – P. 851-859.
163. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration / G. D. Buckberg, J. I. Athanasuleas, V. S. Conte [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 29. – № Suppl 1. – P. S272-S278.
164. Right atrium enlargement is related to increased heart damage and mortality in well-controlled hypertension / S. Cicco, G. F. Mureddu, F. Bertolaso [et al.] // *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. – 2022. – Vol. 32. – № 2. – P. 420-428.
165. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation / C. Medi, P. Kalman, P. Spence [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2011. – Vol. 22. – № 12. – P. 1317-1324.
166. Association between comorbidities and left and right atrial dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Analysis of AF-RISK / M. J. W. van Mourik, M. N. H. Driessen, M. H. Prins [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 360. – P. 29-35.
167. Workman, A. J. Do hypoxemia or hypercapnia predispose to atrial fibrillation in breathing disorders, and, if so, how? / A. J. Workman, A. C. Rankin // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – № 9. – P. 1271-1272.
168. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy / A. Papaporfyriou, A. Imprialos, M. E. Manolis [et al.] // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13. – № 6. – P. 1299.
169. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease / R. Hiram, K. Naud, P. Xiong [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 10. – P. 1332-1347.
170. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines /

L. S. Wann, A. B. Curtis, J. A. January [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57. – № 2. – P. 223-242.

171. Подзолков, В. И. Прогностическое значение нарушений вентиляционной функции легких в развитии рецидива аритмии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В. И. Подзолков, А. И. Тарзимова, Е. В. Казанцева // Терапевтический Архив. – 2025. – Т. 97. – № 7. – С. 556-561.

172. Ioannides, A. E. Spirometry in atrial fibrillation: what's the catch? / A. E. Ioannides, U. Tayal, J. K. Quint // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2023. – Vol. 17. – № 10. – P. 937-950.

173. Goldin, J. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide / J. Goldin, M. Cascella. – Текст : электронный // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556149/> (дата обращения: 01.03.2026).

174. Enhancing Atrial Fibrillation Risk Prediction in Tobacco-Exposed Individuals: The Role of Pulmonary Function Tests, Symptom Scores, and Imaging / N. Curtis, S. M. Nouraie, J. Pu [et al.] // Research Square. – 2025. – P. rs.3.rs-6439820.

175. Effect of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor activation on cardiac fibroblasts: a mechanism underlying RV fibrosis associated with cigarette smoke exposure / A. Vang, D. da Silva Gonçalves Bos, G. J. van den Bosch [et al.] // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2017. – Vol. 312. – № 5. – P. L748-L759.

176. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio for clinical outcome in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / L. Peng, H. Zhou, H. Lin [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2024. – Vol. 11. – P. 1461923.

177. Predictors of a Paroxysm of Atrial Fibrillation Developing in Patients With Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease / A. I. Tarzimanova, A. E. Bragina, E. V. Kazantseva [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research. – 2025. – P. 529-535.

178. C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies / X. Li, S. K. D'Souza, M. R. Barwari [et al.] //

Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases. – 2022. – Vol. 32. – № 6. – P. 1519-1527.

179. Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and the Risk of Atrial Fibrillation in Japanese Population: the Circulatory Risk in Communities Study / M. Tanaka, H. Inoue, M. Okamura [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2021. – Vol. 28. – № 2. – P. 194-202.

180. Targeting the NLRP3 inflammasome signalling for the management of atrial fibrillation / A. Niskala, H. Kankuri, M. Holmström [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2024. – Vol. 181. – № 24. – P. 4939-4957.

181. Association between systemic inflammation response index and atrial fibrillation in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter cross-sectional study / H. Xu, B. Wang, Y. Fu [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2025. – Vol. 12. – P. 1666658.

182. Pang, Z. Interactions between atrial fibrosis and inflammation in atrial fibrillation / Z. Pang, Y. Ren, Z. Yao // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2025. – Vol. 12. – P. 1578148.

183. TGF- β -Driven Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: From Mechanistic Insights to Targeted Therapies / C. Chen, P. Chen, W. Yu [et al.] // Aging and Disease. – 2025.

184. Jasiński, T. The effect of nebulized salbutamol on atrial electrical properties in mechanically ventilated critically ill patients - a randomized, double-blind study / T. Jasiński, R. Owczuk, M. Wujtewicz // Anaesthesiology Intensive Therapy. – 2018. – Vol. 50. – № 4. – P. 270-276.

185. Effects of nebulized bronchodilator therapy on heart rate and arrhythmias in critically ill adult patients / F. M. Khorfan, C. O. Ryan, D. D. Standiford [et al.] // Chest. – 2011. – Vol. 140. – № 6. – P. 1466-1472.

186. Short-acting bronchodilators for the management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the hospital setting: systematic review / Z. A. Kopsaftis, J. W. L. Goh, C. A. J. Conway [et al.] // Systematic Reviews. – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 213.

187. Switching to nebulised short acting bronchodilators does not increase the risk of arrhythmia in patients hospitalized with a COPD exacerbation / P. Santus, M.

- Radovanovic, E. A. C. Marques [et al.] // Pharmacological Research. – 2021. – Vol. 173. – P. 105915.
188. Lipworth, B. J. Use of β -Blockers in COPD: The Long and Winding Road / B. J. Lipworth, G. Devereux // Chest. – 2025. – Vol. 167. – № 1. – P. 37-39.
189. Bisoprolol for patients with chronic obstructive pulmonary disease at high risk of exacerbation: the BICS RCT / G. Devereux, S. Cotton, M. Nath [et al.] // Health Technology Assessment (Winchester, England). – 2025. – Vol. 29. – № 17. – P. 1-97.
190. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD / M. T. Dransfield, H. Voelker, S. P. Bhatt [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381. – № 24. – P. 2304-2314.
191. Roles, Users, Benefits, and Limitations of Chatbots in Health Care: Rapid Review / M. Laymouna, Y. Ma, D. Lessard [et al.] // Journal of Medical Internet Research. – 2024. – Vol. 26. – P. e56930.