

*На правах рукописи*

ТАРЗИМАНОВА  
АИДА ИЛЬГИЗОВНА

**ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ПРЕДИКТОРЫ  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ, ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ  
И ВЫБОР СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва

2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченов Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор **Подзолков Валерий Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Голицын Сергей Павлович** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, руководитель отдела.

**Поздняков Юрий Михайлович** - доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ Московской области «Жуковская Городская клиническая больница», кардиологическое отделение, заведующий отделением;

**Дощицин Владимир Леонидович** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента Российской Федерации, кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, профессор кафедры.

**Ведущее учреждение:** ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им.И.М.Евдокимова» Минздрава России.

Защита состоится «\_\_»\_\_\_\_\_2018 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу 119991, Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, Москва, Зубовский бульвар, 37/1) и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2017 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность проблемы**

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом [Camm A.J. 2010, Kirchhof P. 2012].

Наиболее часто ФП возникает при различных нозологиях: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН. Механизмы аритмогенеза имеют некоторые закономерности развития и взаимосвязаны с основной патологией сердца [Murakami N. 2017, Татарский Б.А. 2013]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП до конца не изучен [De Vos C.B. 2010, Haim M. 2015, Holmqvist F. 2015, Канорский С.Г. 2012].

В настоящее время общепризнанно, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы ФП [Heijman J. 2014, Im S.I. 2015, Ревешвили А.Ш. 2017]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1-3 лет наблюдений [Euro Heart Survey 2010, ORBIT-AF 2015, RecordAF 2012]. Число эпизодов аритмии может варьировать в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет и взаимосвязано с тяжестью основного заболевания [Piccini J.P. 2011], однако предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях не определены.

Существуют два основных медикаментозных направления в лечении больных с ФП: контроль ритма и контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). К преимуществам тактики контроля ЧЖС при ФП

относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии [Lip G.Y. 2012, Nattel S. 2011, Недоступ А.В. 2012]. Восстановление и удержание синусового ритма у пациентов с ФП позволяет уменьшить симптомы аритмии. Однако эффективность лечения при назначении большинства антиаритмических препаратов остается очень низкой, а риск развития побочных эффектов достаточно высоким [Ionescu-Ittu R. 2012, Чазов Е.И., Голицын С.П. 2008]. Остается актуальным вопрос выбора тактики лечения ФП у пациентов с различными нозологиями. Практически нет исследований по изучению влияния длительной антиаритмической терапии на прогрессирование ФП.

Противоречивы данные о применении дополнительной терапии в первичной и вторичной профилактике ФП. Несмотря на большое количество экспериментальных исследований, доказывающих положительное влияние иАПФ и статинов в первичной профилактике ФП, нет убедительных данных, что их назначение пациентам с пароксизмальной формой ФП уменьшает частоту рецидивов ФП или способствует замедлению прогрессии аритмии в более устойчивые формы [Healey JS 2005, Liu T. 2016, Драпкина О.М., 2012].

Ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП, назначение дополнительной терапии для вторичной профилактики аритмии и выбор правильной стратегии ее лечения, может замедлить прогрессию аритмии, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз. Изложенные выше позиции определили цель и задачи нашего исследования.

**Цель исследования:** изучить особенности клинического течения и влияния на него выбранной стратегии медикаментозного лечения ФП у больных АГ, ИБС и ХСН.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить эволюцию клинического течения фибрилляции

предсердий при многолетнем наблюдении у больных АГ, ИБС и ХСН с рецидивирующей формой ФП.

2. Оценить влияние изменений жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных АГ с рецидивирующей формой ФП.

3. Оценить влияние изменений локальной сократимости миокарда и плазменных концентраций натрийуретических пептидов на прогрессирование фибрилляции предсердий у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП.

4. Оценить влияние изменений сократительной функции миокарда, биохимических маркеров функции эндотелия и плазменных концентраций натрийуретических пептидов на прогрессирование фибрилляции предсердий у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП.

5. Выявить предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у больных АГ, ИБС и ХСН с рецидивирующей формой ФП.

6. Оценить влияние стратегии лечения аритмии на прогрессирование фибрилляции предсердий у пациентов АГ, ИБС и ХСН с рецидивирующей формой ФП.

7. Оценить эффективность терапии иАПФ в первичной и вторичной профилактике фибрилляции предсердий у больных АГ и ИБС.

8. Оценить эффективность терапии статинами в первичной и вторичной профилактике ФП у больных АГ и ИБС.

### **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка предрасполагающих факторов возникновения и персистирования ФП, что расширяет представления о механизмах становления аритмии и эволюции ее клинического течения у больных АГ, ИБС и ХСН с рецидивирующей формой ФП.

Впервые выявлено, что показатели жесткости сосудистой стенки могут использоваться для прогнозирования прогрессии ФП из пароксизмальной в постоянную форму у больных АГ.

Впервые установлено, что предикторами прогрессирования ФП из пароксизмальной в постоянную форму у больных ИБС являются перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и возрастание плазменных концентраций предсердного натрийуретического пептида.

Впервые доказано, что у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП независимыми предикторами прогрессирования аритмии являются возрастание плазменных концентраций мозгового натрийуретического пептида и снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%.

Впервые изучено влияние стратегии контроля ритма и стратегии контроля ЧЖС на эволюцию клинического течения аритмии у больных АГ, ИБС и ХСН с рецидивирующей формой ФП.

Впервые показано, что длительная терапия иАПФ уменьшает развитие новых случаев ФП, но не влияет на прогрессирование аритмии от пароксизмальной в постоянную форму у больных АГ и ИБС.

Впервые изучено влияние дополнительной терапии статинами на прогрессирование ФП от пароксизмальной в постоянную форму у больных АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В работе показана значимость основного заболевания сердца в становлении и прогрессировании ФП. Выявленные в исследовании некоторые закономерности развития и особенности эволюции клинического течения ФП у больных АГ, ИБС и ХСН могут быть основой для разработки персонализированных схем лечения аритмии в зависимости от имеющейся нозологии.

Показано, что у больных АГ для прогнозирования перехода ФП из пароксизмальной в постоянную форму необходимо оценивать наличие гипертрофии левого желудочка и жесткость сосудистой стенки.

Выявлено, что у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП для оценки прогрессирования аритмии необходимо учитывать изменения локальной сократимости миокарда левого желудочка и плазменные концентрации предсердного натрийуретического пептида.

Доказано, что снижение ФВ ЛЖ менее 40% и значительное увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме крови могут использоваться для стратификации появления постоянной формы ФП у пациентов с ХСН при наличии пароксизмов аритмии.

Показано, что стратегия контроля ритма является предпочтительной для уменьшения прогрессирования ФП из пароксизмальной в постоянную формы у больных АГ и ИБС.

Выявлено, что назначение иАПФ больным АГ и ИБС позволяет снизить развитие новых случаев ФП.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Длительное персистирование ФП способствует развитию аритмогенного ремоделирования миокарда, характеризующегося увеличением размера левого предсердия, ростом коллаген-связывающей активности фактора Виллебранда и плазменных концентраций натрийуретических пептидов.

2. Эволюция клинического течения ФП и ее прогрессирование зависят от основной патологии сердца. Синдром раннего сосудистого старения и гипертрофия левого желудочка являются основными факторами прогрессии ФП у больных АГ. Постинфарктный кардиосклероз с появлением необратимых зон гипокинеза предрасполагает к прогрессированию ФП у пациентов ИБС.

3. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 40% и возрастание плазменных концентраций мозгового натрийуретического пептида могут использоваться для оценки прогрессирования ФП у больных ХСН.

4. Стратегия сохранения синусового ритма позволяет уменьшить прогрессирование ФП из пароксизмальной в постоянную форму у больных АГ и ИБС. Стратегия контроля ЧЖС при сохраняющейся ФП является более безопасной тактикой лечения пациентов с систолической ХСН.

5. Длительная терапия иАПФ эффективна в первичной профилактике ФП у пациентов АГ и ИБС, но не влияет на прогрессирование аритмии от пароксизмальной к постоянной форме. Дополнительное назначение статинов в комплексной терапии пациентов АГ и ИБС не влияет на появление новых случаев ФП и ее прогрессирование.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Материалы диссертационной работы доложены на Европейском конгрессе кардиологов (2013 г.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (2013, 2014, 2016, 2017гг.), Европейской конгрессе по нарушениям сердечного ритма (2013 год), Научной сессии по артериальной гипертензии Американской ассоциации сердца (2013, 2014 гг.), Российском национальном конгрессе кардиологов (2012-2016 гг.). Результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждены на совместной научно-практической конференции кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, кафедры профилактической и неотложной кардиологии ИПО и кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии МПФ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России 28 июня 2017 года (протокол № 10).

### **Личный вклад**

Лично Тарзимановой Аидой Ильгизовной осуществлены все этапы исследования: выбор направления исследования, определение цели, задач и дизайна, организация исследования, отбор пациентов, получение, анализ и обобщение полученных клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования, проспективное наблюдение за пациентами, участвовавшими в исследовании, создание базы данных, формулировка выводов и практических рекомендаций, написание глав диссертационной работы и подготовка основных публикаций. В разделах работы, выполненных в соавторстве, автор лично участвовал в разработке дизайна, контроле отбора пациентов, анализе и статистической обработке полученных данных, научной интерпретации и обобщении результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, подготовке финального варианта текстов публикаций.

### **Внедрение результатов исследований в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебную работу в отделениях УКБ №4, в учебную работу на кафедре факультетской терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.05 – «кардиология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 12 и 13 паспорта кардиологии.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, из которых 14 статей, 24 тезиса отечественных и зарубежных конгрессов и глава в монографии. 12 статей опубликованы в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ.

## **Объем и структура диссертации**

Материалы диссертация изложены на 260 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 58 таблиц, 70 рисунков. Библиографический указатель включает 355 источников (76 отечественных и 279 иностранных).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика обследованных групп**

В исследование включено 446 пациентов в возрасте от 34 до 83 лет (средний возраст  $62,5 \pm 7,8$  лет), среди которых 312 больных с рецидивирующей (пароксизмальной или персистирующей) формой ФП различной этиологии (основная группа) и 134 пациента – группа сравнения.

Критерием включения пациентов в основную группу было наличие у больных АГ, ИБС и/или ХСН документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторинговании ЭКГ по Холтеру. В группу сравнения включены 134 больных АГ, ИБС или ХСН с синусовым ритмом.

Критериями исключения были: симптоматическая артериальная гипертензия; острый коронарный синдром; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы; ожирение III степени; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания; злоупотребление алкоголем.

В зависимости от причины возникновения ФП больные основной группы были разделены на 3 группы: в I группу включены 136 больных эссенциальной АГ и ФП, во II группу - 112 пациентов ИБС и ФП, в III – 64 больных с ХСН III-IV ф.к. по NYHA и ФП. Среди пациентов группы сравнения были также сформированы 3 группы: IV группа - 52 пациента АГ,

V группа - 50 больных ИБС, VI группа – 32 пациента с ХСН III-IV ф.к. по NYHA. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

### Клиническая характеристика основных групп и групп сравнения

Клиническая характеристика	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без НР)
Количество пациентов	136	52	112	50	64	32
Средний возраст, лет	56,2±4,9	55,8±3,8	66,4±3,3	67,1±2,9	69,4±3,9	70,3±2,8
Женщины	80(59%)	27(52%)	72(64%)	27(54%)	26(41%)	14(44%)
Мужчины	56(41%)	25(48%)	40(36%)	23(46%)	38(59%)	18(56%)
АГ	136(100%)	52(100%)	40(36%)	20(40%)	22(34%)	10(31%)
ИБС: стенокардия напряжения I-III ф.к.	-	-	112(100%) 91(81%)	50(100%) 48(96%)	64(100%) 32(50%)	32(100%) 12(38%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	-	-	25(22%)*	5(10%)*	44(69%)	24(75%)
ХСН (NYHA) I-II III-IV	25(18%) -	12(23%) -	40(36%) -	20(40%) -	- 64(100%)	- 32(100%)
ОНМК в анамнезе	5(4%)*	1(2%)*	4(4%)	1(2%)	4(6%)	1(3%)
ХОБЛ	4(3%)	2(4%)	5(4%)	2(4%)	2(3%)	1(3%)
Сахарный диабет	20(15%)	15(23%)	15(13%)	5(10%)	7(11%)	3(10%)

\* $p < 0,05$  – при сравнении основной группы с группой сравнения

При сравнении больных с рецидивирующей формой ФП с пациентами соответствующей группы сравнения достоверных отличий по возрасту, полу, распространенности АГ, ИБС и ХСН выявлено не было. Пациенты с ХСН были несколько старше, чем больные ИБС и АГ. Инфаркт миокарда в анамнезе достоверно чаще встречался у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП, чем в соответствующей группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Диагноз эссенциальной АГ устанавливали после тщательного изучения анамнеза заболевания и обследования больного для исключения вторичного характера АГ. Диагноз ИБС был установлен на основании характерных жалоб больных, данных анамнеза о перенесенном инфаркте миокарда,

наличия рубцовых изменений на ЭКГ или зон акинеза на Эхо-КГ. У 64% пациентов ИБС выполнена коронароангиография, остальным проводилась компьютерная томография миокарда с определением коронарного кальциевого индекса.

Все больные с ХСН III-IV ф.к. по NYHA страдали ИБС, в том числе 70% имели постинфарктный кардиосклероз. Определение стадии ХСН проводилось в соответствии с Национальными рекомендациями общества специалистов по сердечной недостаточности (2013). Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) (ВНОК, ОССН, 2010).

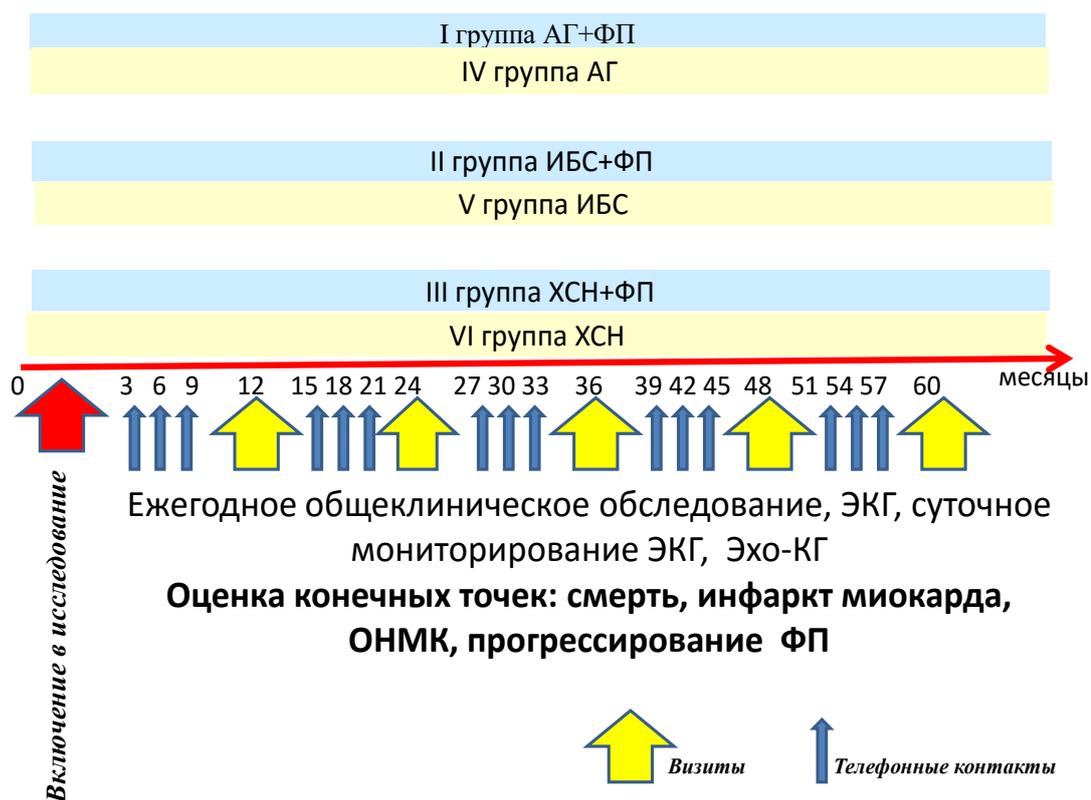
Проспективное наблюдение за больными проводилось с сентября 2010 по июнь 2016 год (средняя продолжительность наблюдения составила  $60 \pm 3$  месяцев) и включало выполнение каждые 3 месяца телефонных контактов с пациентами, ежегодного общеклинического и лабораторно-инструментального обследования: ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, эхо-кардиографию.

В группах больных с рецидивирующей формой ФП по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру и данных дневников пациентов оценивалась прогрессия ФП. Прогрессированием аритмии считали: появление длительно персистирующей (до 1 года) или постоянной формы ФП. В группах пациентов без нарушений сердечного ритма (группы сравнения) проводился мониторинг новых случаев ФП. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

### **Методы обследования**

При включении пациентов в исследование всем больным проводилось клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Общее клиническое обследование пациентов включало изучение жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний,

оценка объективного статуса больного, выполнение лабораторных методов обследования (клинические анализы крови и мочи, коагулограмму, исследование липидного и углеводного обмена, электролитов сыворотки крови, тиреоидных гормонов, определение концентрации эндотелина, коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда (vWf), мозгового и предсердного натрийуретических пептидов в плазме крови).



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

Среди инструментальных методов обследования больным проводили стандартное электрокардиографическое исследование в 12 отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ). После восстановления синусового ритма пациентам с ФП выполнялось исследование параметров жесткости сосудистой стенки и сосудодвигательной функция эндотелия, равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ).

*Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки* пациентам выполнялась объемная компьютерная осцилометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия). Исследование проводилось только тем пациентам, которые восстановили синусовый ритм. Артериальная ригидность была оценена путем анализа формы периферической пульсовой волны плечевой артерии осциллометрическим методом. Выполнялась запись обычной сфигмограммы плечевой артерии с регистрацией уровня АД, определялся индекс аугментации.

*Сосудодвигательную функцию эндотелия* оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer (1992). При отработке теста в качестве руководства применялся протокол, описанный в рекомендациях Международной рабочей группы. Использовалась цифровая ультразвуковая система SONOS 5500 Imaging System (Philips Medical Systems).

Для оценки диастолической и систолической функции левого и правого желудочка проводилась *равновесная радионуклидная вентрикулография* (РРВГ). Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и отечественной системы сбора и обработки данных фирмы «Рада Голд+».

*Для определения уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия и уровня мозгового и предсердного натрийуретических пептидов* (NT-proBNP и NT-proANP) всем больным, включенным в исследование, выполнялся забор венозной крови. Исследование коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда (vWf) проводилось с использованием иммуноферментного набора для количественного определения коллаген-связывающей активности vWf в цитратной плазме (Technoclone, Австрия). Нормальная область значений показателя определялась в пределах 60-120 ЕД/дл. Для исследования уровня эндотелина применялся иммуноферментный набор для количественного определения эндотелина (1-21) человека в ЭДТА-

плазме (Technoclone, Австрия). Нормальными значениями считаются 0-1 фмоль/л. Исследование уровней NT-proBNP и NT-proANP выполнялось с помощью иммуноферментного набора на микрочастицах (MEIA) в ЭДТА-плазме (Biomedica Gruppe, Австрия). Нормальными значениями считаются Nt-proBNP – 0-125 пг/мл; NT-proANP – 0,05- 10 нмоль/л.

### **Статистический анализ результатов**

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel 2003 и Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Для оценки нормальности распределения предварительно проводили тест Колмогорова-Смирнова. Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера для порядковых переменных, t-теста для непрерывных переменных с правильным распределением и U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных с неправильным распределением.

Корреляционные связи устанавливали в расчёте коэффициента корреляции по Спирману (для переменных, относящихся к номинальной шкале) или Пирсону (для переменных, относящихся к интервальной шкале). Показатели выживаемости и прогрессии ФП определялись методом Каплана-Майера. Влияние качественных параметров на время до развития устойчивых форм ФП оценивалось с помощью критерия Гехана-Вилкоксона. Влияние количественных показателей на развитие прогрессирования аритмии оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Показатели с коэффициентом значимости менее 0,05 по результатам анализа множественной регрессионной модели считались независимыми прогностическими факторами прогрессирования ФП.

Пороговые значения прогностических значимых параметров оценивались с помощью ROC – анализа (Receiver Operator Characteristic analysis) с расчетом площади под характеристической кривой (Area Under the

Curve, AUC). Прогностическая значимость показателя оценивалась как статистически значимая при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC составляла более 0,5.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

### 1. Структурно-функциональное ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных ФП при различных нозологиях

При проведении первичной эхокардиографии обнаружено, что пациенты АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа), больные ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) и пациенты соответствующих групп сравнения имели нормальные значения фракции выброса и размеры левого желудочка. Наиболее выраженные изменения сократительной функции миокарда были обнаружены у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП (III группа) и у больных ХСН без нарушений сердечного ритма (VI группа), что представлено в таблице 2.

Таблица 2.

#### Результаты первичной эхокардиографии в исследуемых группах

Показатели	Группа I АГ+ФП	Группа IV АГ	p	Группа II ИБС+ФП	Группа V ИБС	p	Группа III ХСН+ФП	Группа VI ХСН	p
ФВ ЛЖ, %	65,4±4,3	66,1±3,9	Нд	56,3±3,8	61,2±5,3	Нд	39,2±3,6	42,1±3,9	Нд
КДР ЛЖ, см	4,8±0,7	4,5±0,6	Нд	4,5±0,7	4,3±0,5	Нд	6,1±0,2	5,8±0,2	Нд
КСР ЛЖ, см	3,3±0,6	3,2±0,9	Нд	3,5±0,9	3,3±0,5	Нд	4,5±0,1	4,3±0,1	Нд
ТЗС ЛЖ, см	1,4±0,2	1,2±0,1	0,02*	1,1±0,2	1,1±0,1	Нд	1,2±0,1	1,2±0,1	Нд
ТМЖП, см	1,4±0,2	1,2±0,1	0,04*	1,1±0,2	1,1±0,1	Нд	1,2±0,1	1,1±0,1	Нд
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	134,4± 21,8	121,4± 15,2	0,001 *	117,7± 13,2	115,2± 11,3	Нд	171,5±9,7	169,7± 6,9	Нд
Предне- задний размер ЛП	4,5±0,2	3,9±0,3	0,002 *	4,7±0,2	3,7±0,1	0,009 *	5,1±0,1	4,3±0,1	0,003 *

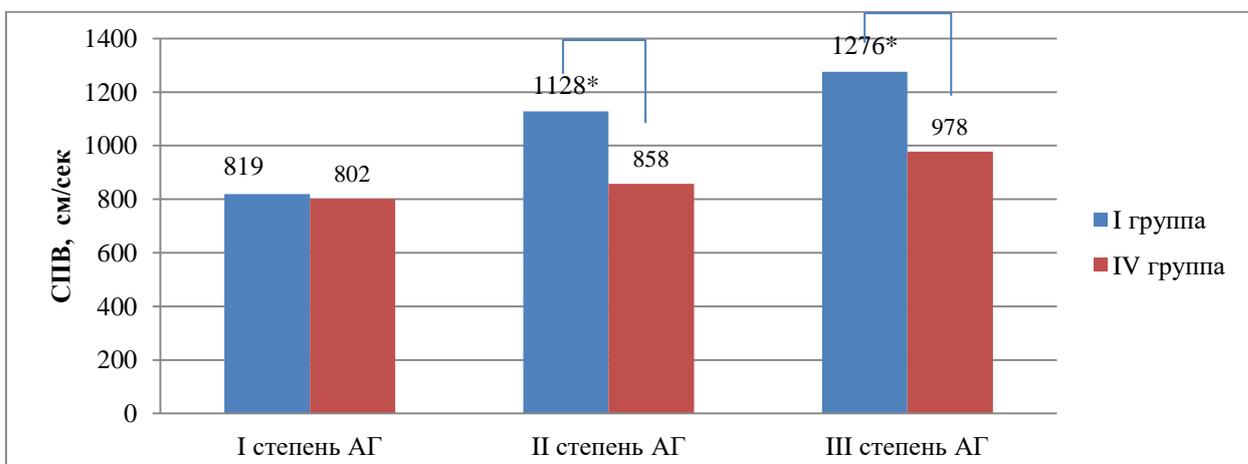
\*-  $p < 0,05$

ТЗС ЛЖ, ТМЖП и ИММ ЛЖ были достоверно больше у пациентов АГ

с рецидивирующей формой ФП, при сравнении с больными АГ без нарушений сердечного ритма ( $p < 0,05$ ), что характеризует большую степень ГЛЖ. Обнаружено достоверное увеличение размера ЛП во всех группах больных с рецидивирующей формой ФП, при сравнении с соответствующими группами пациентов без нарушений сердечного ритма ( $p < 0,05$ ).

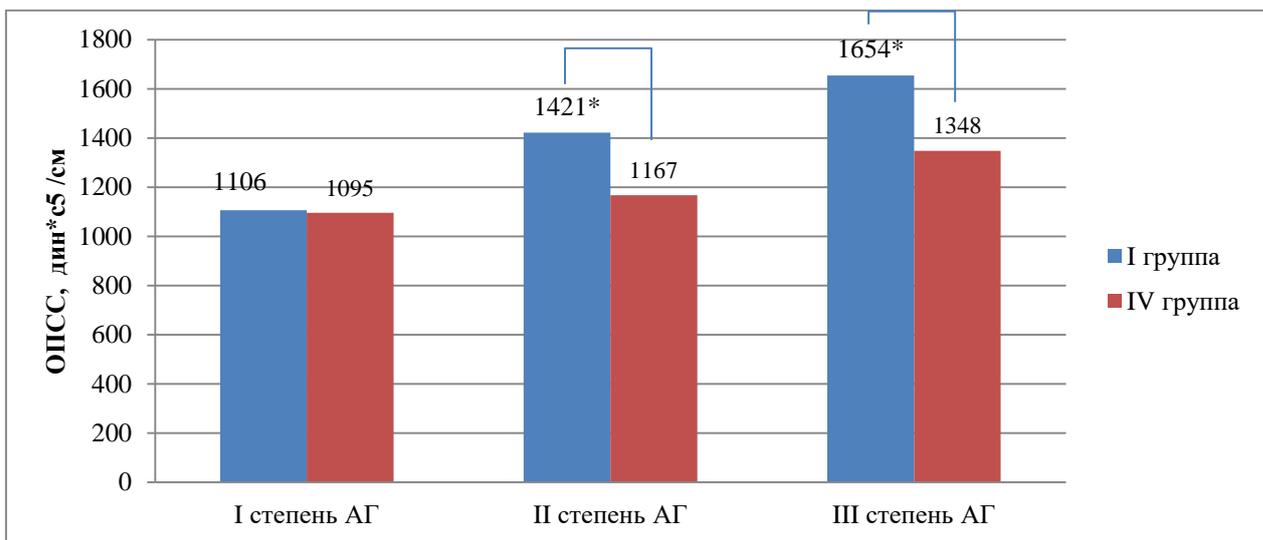
При исследовании ригидности сосудистой стенки у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП было выявлено достоверное увеличение показателей скорости пульсовой волны (СПВ)  $1135,7 \pm 111,2$  см/сек и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС)  $1425,6 \pm 234,9$  дин\*с<sup>5</sup>/см, при сравнении с больными АГ без нарушения сердечного ритма: СПВ -  $845,8 \pm 189,7$  см/сек, ОПСС -  $1187,9 \pm 287,3$  дин\*с<sup>5</sup>/см ( $p < 0,05$ ).

Для оценки влияния уровня повышения АД на сосудистую ригидность нами были проанализированы изменения показателей СПВ и ОПСС у пациентов I и IV групп при различной степени повышения АД, что иллюстрируют рисунки 2 и 3. Значения СПВ увеличивались пропорционально повышению степени АГ как в I группе, так и в IV группе. Однако у больных АГ с рецидивирующей формой ФП при II и III степени АГ средние значения СПВ были выше, чем у больных АГ без нарушений сердечного ритма.



**Рисунок 2. Значение СПВ при различной степени АГ у больных I группы и IV группы**

Аналогичные результаты были обнаружены при анализе ОПСС: с увеличением степени АГ значение показателя ОПСС возрастало как у больных АГ с рецидивирующей формой, так и пациентов АГ без нарушений сердечного ритма. При этом у пациентов I группы ОПСС было достоверно выше, чем у больных IV группы. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между продолжительностью АГ и СПВ ( $r=0,57$ ,  $p<0,05$ ).



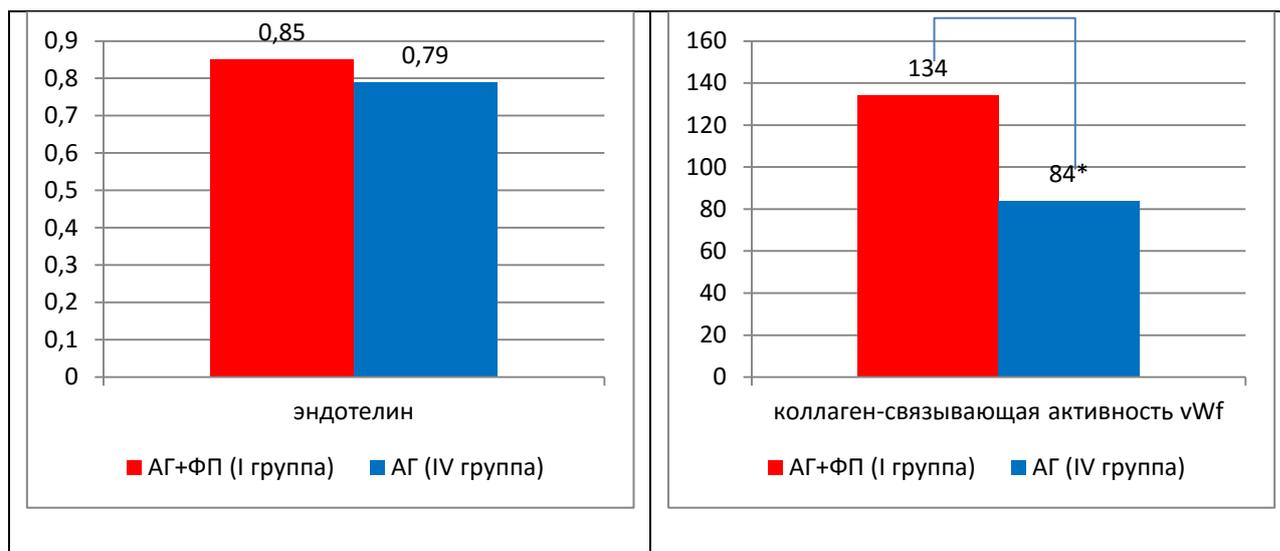
**Рисунок 3. Показатели ОПСС при различной степени АГ у больных I группы и группы сравнения**

Изменения жесткости сосудистой стенки, в виде достоверного увеличения СПВ и ОПСС, выявленные у больных АГ с рецидивирующей формой ФП при сравнении с пациентами АГ без нарушений сердечного ритма, увеличивались при повышении степени АГ и были взаимосвязаны с продолжительностью существования АГ.

У всех пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали в первые несколько суток после восстановления синусового ритма. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии была достоверно ниже в I группе больных, чем в IV группе и не зависела от степени повышения АД. При проведении корреляционно-регрессионного анализа у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП выявлена обратная зависимость между продолжительностью пароксизма ФП и ЭЗВД плечевой артерии ( $r=-0,8247$ ,

$p < 0,05$ ), что доказывает негативное влияние пароксизмов аритмии на состояние сосудодвигательной функции эндотелия.

Пациентам I и IV группы определялись концентрации коллаген-связывающей активности фактора Виллебранда (vWf) и эндотелина (ЭТ) в сыворотке крови (рисунок 4). Уровень ЭТ находился в пределах нормальных значений и составил в среднем у пациентов I группы  $0,85 \pm 0,32$  фмоль/л, у больных IV группы -  $0,79 \pm 0,27$  фмоль/л, различия были не достоверны. При повышении степени АГ как у больных АГ с рецидивирующей формой ФП, так и у пациентов АГ без нарушений сердечного ритма плазменные концентрации ЭТ повышались. Среднее значение коллаген-связывающей активности vWf у больных I группы было достоверно выше -  $134 \pm 13$  ЕД/дл, чем у пациентов IV группы -  $84 \pm 11$  ЕД/дл ( $p < 0,05$ ) и не зависело от степени повышения АГ.



**Рисунок 4. Биохимические маркеры функции эндотелия у больных АГ с ФП и пациентов АГ**

Для изучения взаимосвязи между частотой развития ФП и показателями протромботической функции эндотелия был проведен корреляционно-регрессионный анализ. Выявлена прямая сильная зависимость между частотой пароксизмов ФП в течение года и коллаген-связывающей активностью vWf у пациентов АГ с рецидивирующей формой

ФП:  $r=0,59041$ ,  $p<0,05$ . Полученная зависимость доказывает значение ФП в становлении и прогрессировании дисфункции эндотелия у больных АГ.

Пациентам ИБС с рецидивирующей формой ФП и больным ИБС для оценки общей и локальной сократимости миокарда была выполнена РРВГ (таблица 3).

Таблица 3.

**Показатели РРВГ у больных ИБС с ФП и больных ИБС**

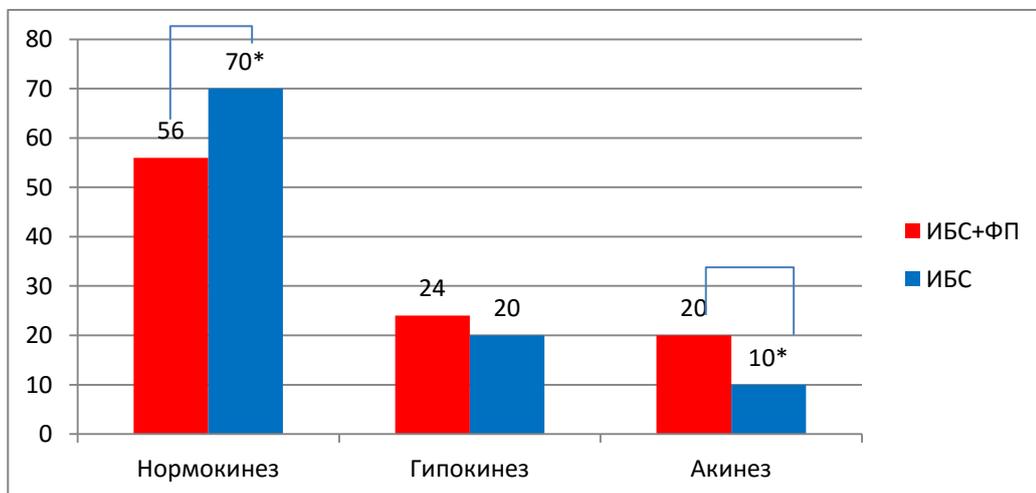
<b>Показатели</b>	<b>II группа (ИБС+ФП)</b>	<b>V группа (ИБС без ФП)</b>	<b>p-в</b>
ЧСС, уд/мин	66,3±11,3	64,9 ±9,2	0,4
ФВ ЛЖ, %	58,3±6,5	60,8±4,7	0,3
Ударный объем, мл	76,3±12,4	80,4±13,6	0,4
КДО ЛЖ, мл	136,3±21,7	135,4±18,7	0,1
КСО ЛЖ, мл	60±13,6	55±12,4	0,09
Наполнение за 1/3 диастолы ЛЖ,%	18,3±4,2	29,7±5,6	0,009*
Выброс за 1/3 систолы ЛЖ, %	21,7±7,3	25,5±4,5	0,2
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, %/с	225,3±43,2	301,3±54,8	0,008*
Максимальная скорость изгнания ЛЖ,%/с	312,6±34,7	320,4±32,7	0,1
Средняя скорость изгнания ЛЖ, %/с	183,4±29,7	197,6±27,4	0,2
Вклад предсердия в диастолу ЛЖ, %	16,6±3,4	28,4±5,3	0,001*

\*-  $p<0,05$

Изменения диастолической функции миокарда, которые проявлялись снижением показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ, максимальной скорости наполнения ЛЖ и уменьшением вклада предсердия в диастолу ЛЖ были диагностированы у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП, что свидетельствует об ухудшении сократительной функции ЛП.

Изменения локальной сократимости были представлены зонами акинеза и гипокинеза. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при сравнении с пациентами ИБС без нарушений сердечного ритма обнаружено достоверно меньшее число сегментов с нормальной сократимостью миокарда и значительно большее число зон акинеза (рисунок 5). Для оценки обратимости зон гипокинеза была проведена острая лекарственная проба с НГ. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП достоверных изменений

локальной сократимости миокарда при приеме НГ выявлено не было. В группе пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма происходило значимое возрастание числа нормокинетичных сегментов за счет снижения количества зон гипокинеза.



**Рисунок 5. Показатели локальной сократимости миокарда у больных ИБС с ФП и пациентов ИБС**

Уровень Nt-proBNP у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП был выше нормальных значений и достоверно больше, чем у больных ИБС без нарушений сердечного ритма -  $147,9 \pm 12,6$  пг/мл и  $108,3 \pm 11,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Концентрация Nt-proANP у больных II группы составила  $16,3 \pm 0,7$  нмоль/л, что было значительно больше, чем у пациентов V группы -  $9,4 \pm 0,4$  нмоль/л ( $p < 0,05$ , таблица 4).

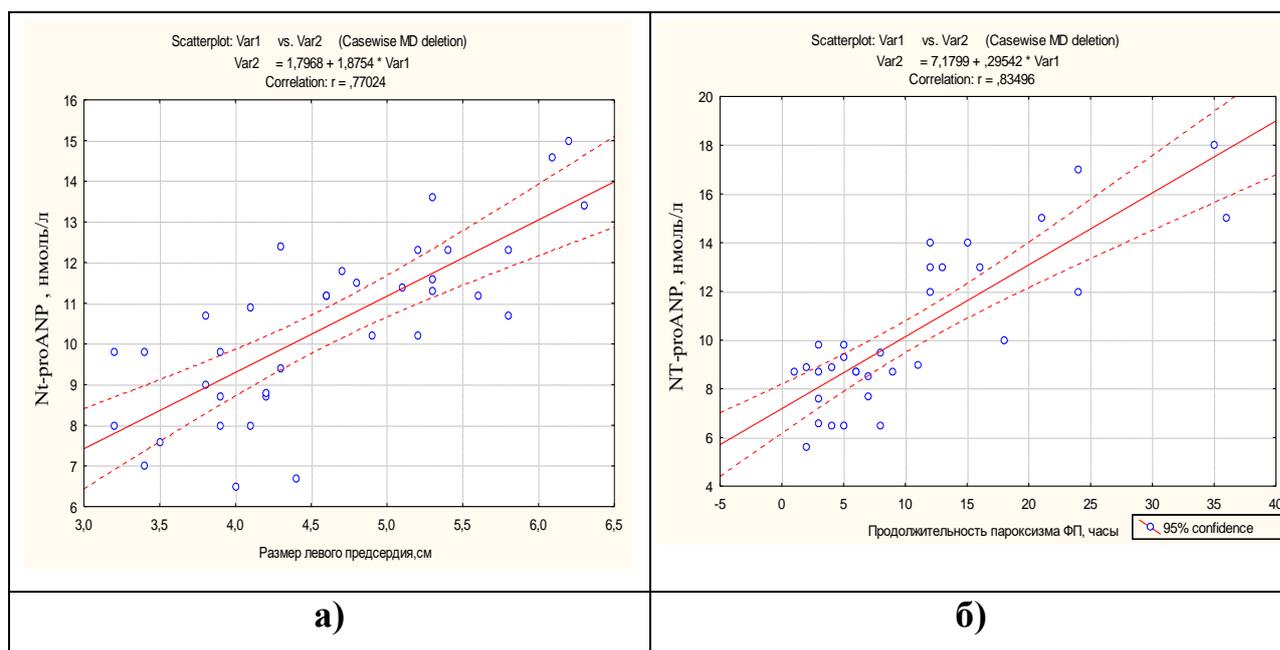
Таблица 4.

**Значения Nt-proBNP и NT-proANP у больных ИБС с ФП и пациентов ИБС**

Показатель	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	Рп-в
Nt-proBNP, пг/мл	$147,9 \pm 12,6$	$108,3 \pm 11,5$	0,0003*
NT-proANP, нмоль/л	$16,3 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,4$	0,0001*

У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП выявлена положительная зависимость умеренной силы между передне-задним размером ЛП и Nt-proANP ( $r=0,77$ ,  $p < 0,05$ ), обнаружена взаимосвязь между

продолжительностью приступа ФП и уровнем NT-proANP ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ), что иллюстрирует рисунок 6.



**Рисунок 6. Взаимосвязь плазменной концентрации предсердного натрийуретического пептида с размером ЛП (а) и продолжительностью пароксизма ФП (б) у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП**

Группа больных ХСН с рецидивирующей формой ФП представлена пациентами с тяжелой систолической сердечной недостаточностью. Средние значения Nt-proBNP и Nt-proANP у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП были значительно больше, чем у больных ХСН без нарушений сердечного ритма ( $p<0,05$ ).

Таблица 5.

**Значения Nt-proBNP и NT-proANP у пациентов ХСН с ФП и пациентов ХСН**

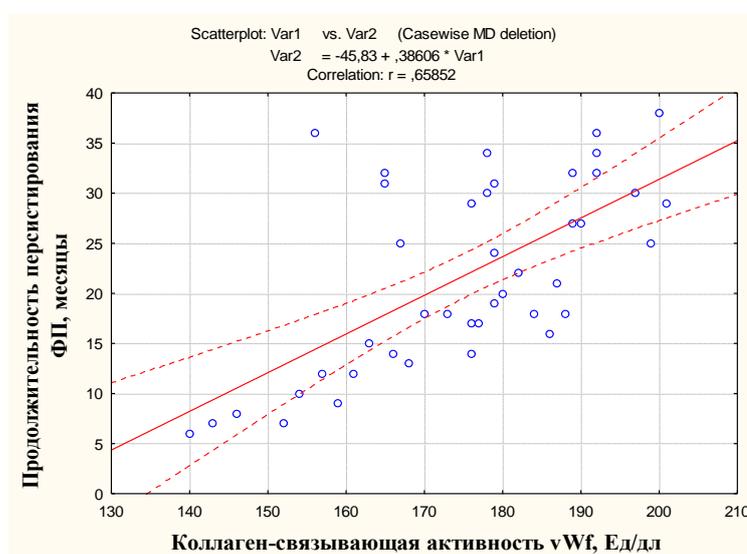
Показатель	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без ФП)	p III-VI
Nt-proBNP, пг/мл	1250,5±12,3	804,3±11,4	0,0002*
NT-proANP, нмоль/л	20,3±0,7	11,2±0,6	0,009*

\*-  $p<0,05$

У пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП была выявлена положительная прямая сильная зависимость между продолжительностью

персистирувания ФП и концентрацией NT-proANP в плазме крови  $r=0,75$  ( $p<0,05$ ).

Среднее значение коллаген-связывающей активности vWf у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП было достоверно выше -  $176\pm 23$  ЕД/дл, чем у пациентов ХСН без нарушений сердечного ритма -  $114\pm 19$  ЕД/дл ( $p<0,05$ ). У пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП была выявлена положительная прямая зависимость умеренной силы между продолжительностью персистирувания ФП и коллаген-связывающая активность vWf  $r=0,65$  ( $p<0,05$ , рисунок 7).

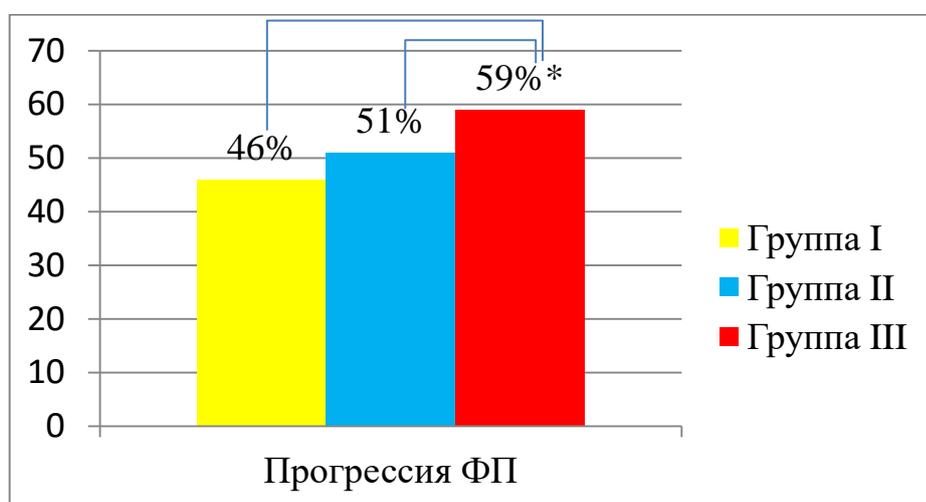


**Рисунок 7. Корреляционная связь между продолжительностью персистирувания ФП и коллаген-связывающая активностью vWf у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП**

Таким образом, у больных с рецидивирующей формой ФП при сравнении с пациентами без нарушений сердечного ритма выявлено достоверное увеличение размера ЛП, повышение плазменных концентраций Nt-proBNP и Nt-proANP и коллаген-связывающей активности фактора Виллебранда (vWf).

## 2.Эволюция клинического течения и предикторы прогрессирования ФП при различных нозологиях

Эволюция клинического течения ФП была оценена нами при проведении 5-летнего проспективного наблюдения за пациентами. Во всех трех группах больных с ФП было отмечено прогрессирование аритмии от пароксизмальной или персистирующей до устойчивой постоянной формы. Показатель прогрессии ФП у больных АГ составил 46%, у пациентов ИБС 51%, у больных ХСН 59%. Были выявлены достоверные различия между I и III группами ( $p=0,002$ ) и между II и III группами ( $p=0,008$ ) (рисунок 8).



**Рисунок 8. Сравнение среднего значения прогрессии ФП в основных группах по данным проспективного наблюдения**

В группе больных АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) была оценена значимость клинических параметров, показателей Эхо-КГ, жесткости сосудистой стенки и дисфункции эндотелия для прогноза прогрессирования ФП в более устойчивые формы. Выбранные параметры были включены в регрессионную модель Кокса для анализа прогностической значимости.

При проведении многофакторного анализа статистически значимым влиянием на прогрессирование ФП у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП обладали ГЛЖ и увеличение жесткости сосудистой стенки. Выявленные параметры являются независимыми предикторами

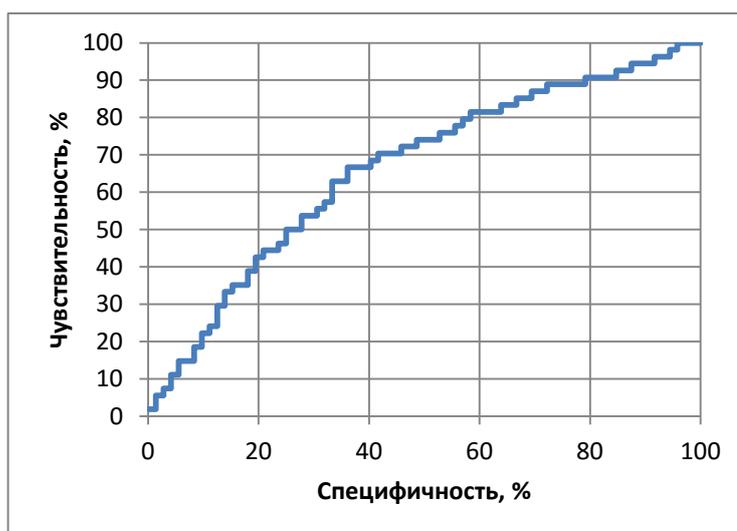
прогрессирования аритмии у пациентов АГ. Для каждого предиктора были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ), что представлено в таблице 6.

Таблица 6.

**Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов АГ**

Факторы прогрессирования	ОШ	ДИ	p
Наличие ГЛЖ по данным Эхо-КГ	1,25	1,03-1,52	0,002
Увеличение жесткости сосудистой стенки	2,3	1,95-2,65	0,0006

Для определения пограничных значений СПВ был выполнен ROC-анализ. У больных АГ с рецидивирующей формой ФП при увеличении СПВ более 1106 см/сек можно с чувствительностью 66,6% и специфичностью 63,8% прогнозировать переход ФП из пароксизмальной в постоянную форму (рисунок 9).



**Рисунок 9. ROC-кривая СПВ для прогнозирования перехода аритмии в более устойчивые формы у больных АГ с рецидивирующей формой ФП**

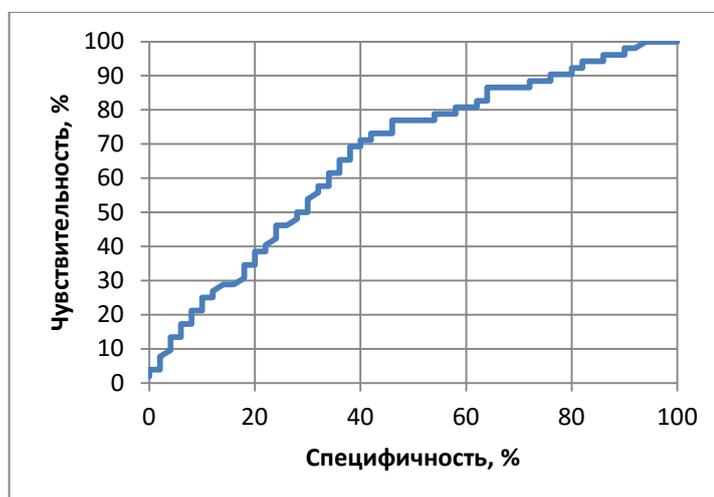
Многофакторный анализ показателей в группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП выявил, что статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии обладали: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и увеличение плазменных значений Nt-proANP, что представлено в таблице 7.

Таблица 7.

### Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов ИБС

Факторы прогрессирования	ОШ	ДИ	p
Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе	1,23	0,9-1,5	0,004
Необратимые изменения локальной сократимости по данным РРВГ	1,41	1,1-1,7	0,0006
Увеличение Nt-proANP, нмоль/л	1,16	0,8-1,4	0,00002

При увеличении Nt-proANP более 13,36 нмоль/л можно с чувствительностью 69,2% и специфичностью 62% у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП прогнозировать переход аритмии в перманентную форму (рисунок 10).



**Рисунок 10. ROC-кривая Nt-proANP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП**

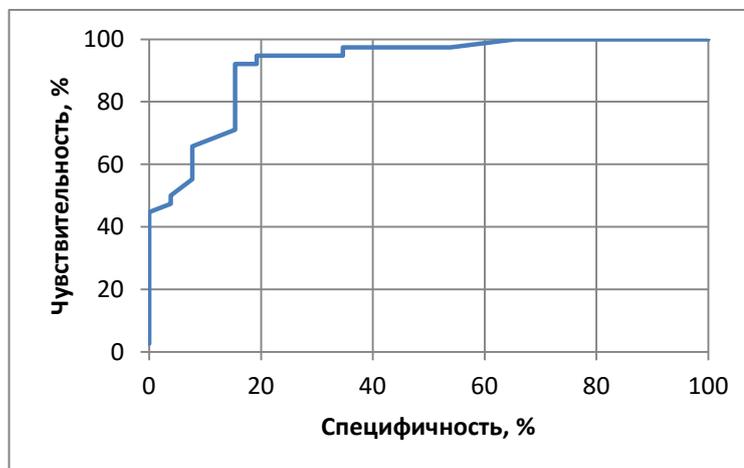
Статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП обладали: снижение ФВ ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных значений Nt-proBNP (таблица 8).

Таблица 8.

### Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов ХСН

Факторы прогрессирования	ОШ	ДИ	p
ФВ ЛЖ менее 40%	0,84	0,7-0,89	0,0003
Увеличение Nt-proBNP, пг/мл	2,3	1,93-2,67	0,0001

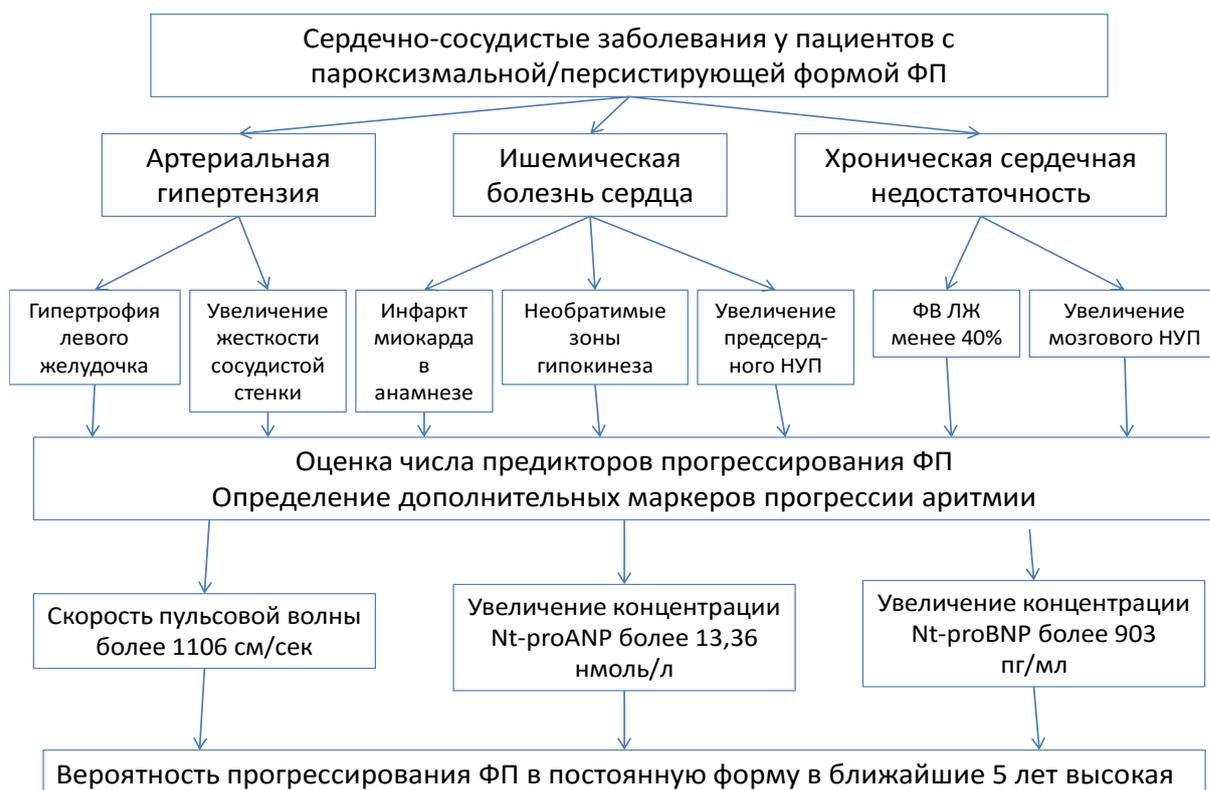
У больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при увеличении Nt-proBNP более 903 пг/мл можно с чувствительностью 92,1% и специфичностью 84,6% прогнозировать переход аритмии в постоянную форму (рисунок 11).



**Рисунок 11. ROC-кривая Nt-proBNP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ХСН**

На основании результатов нашей работы можно полагать, что прогрессирование ФП в большей степени зависит от структурного ремоделирования миокарда при появлении сердечно-сосудистых заболеваний и в меньшей степени от «аритмогенной кардиомиопатии», индуцированной длительным персистированием ФП. Выявленные предикторы прогрессирования аритмии отражали тяжесть основного заболевания сердца, что представлено в предложенном нами алгоритме оценки риска прогрессирования аритмии на рисунке 12.

У пациентов АГ маркерами развития устойчивых форм ФП были увеличение жесткости сосудистой стенки и появление ГЛЖ. Прогрессирование ФП наблюдалось у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом при возникновении необратимных зон гипокинеза. Появление систолической дисфункции ЛЖ определяет быстрое прогрессирование ФП у больных ХСН.

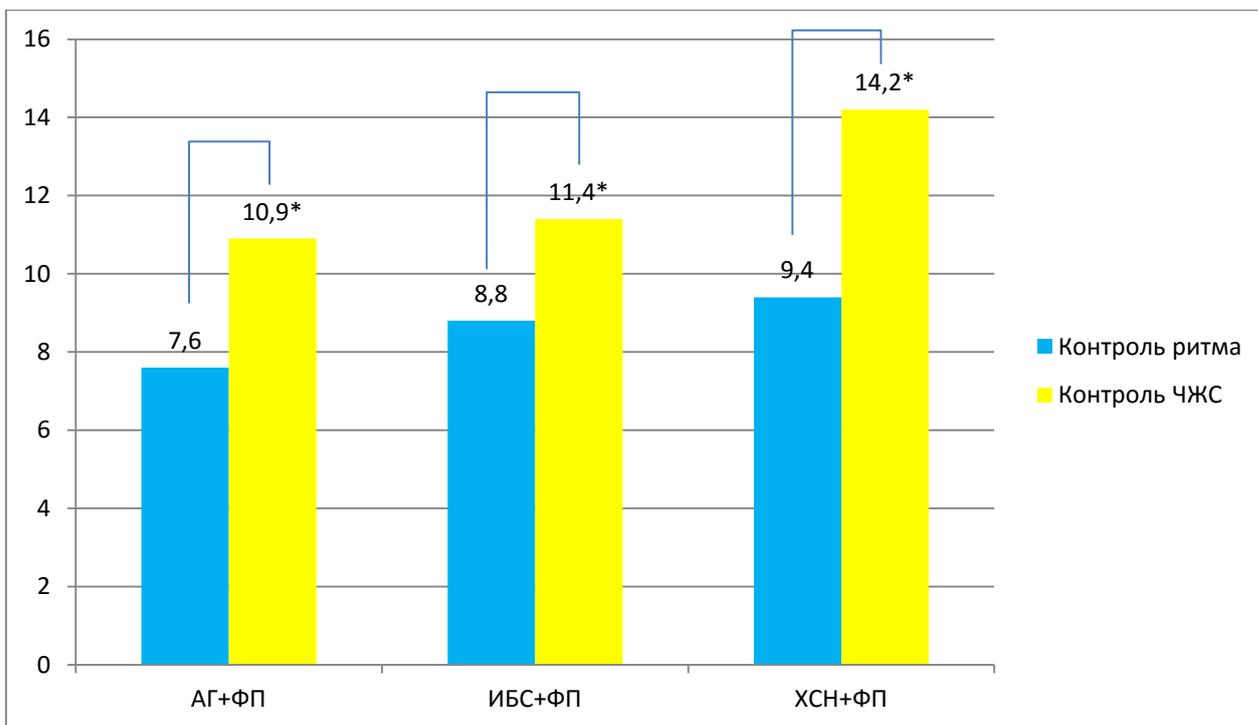


**Рисунок 12. Алгоритм оценки риска прогрессирования аритмии из пароксизмальной/персистирующей в постоянную форму ФП**

### **3. Влияние стратегии лечения ФП на прогрессирование аритмии**

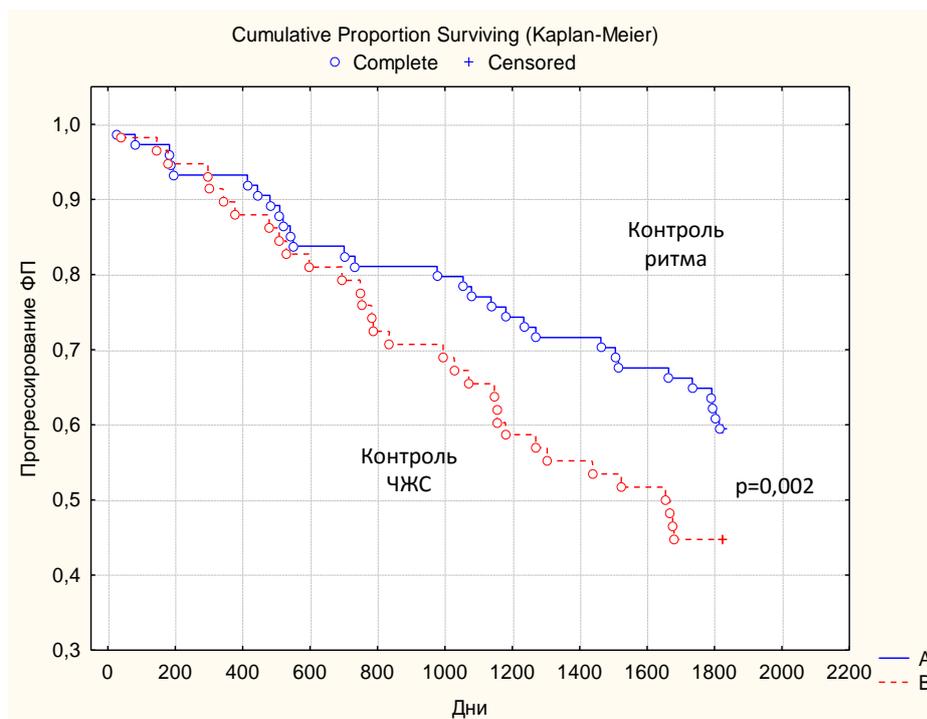
При длительном наблюдении за пациентами было обнаружено, что назначение антиаритмических препаратов способствовало более продолжительному периоду существования синусового ритма, как у больных АГ, ИБС, так и у пациентов ХСН. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще при выборе стратегии контроля ЧЖС, чем при назначении стратегии контроля ритма.

Среднее значение прогрессии ФП в более устойчивые формы у больных АГ с рецидивирующей формой ФП составило  $7,6 \pm 0,5\%$  в год в группе контроля ритма и  $10,9 \pm 0,6\%$  в год в группе контроля ЧЖС; у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП -  $8,8 \pm 0,1\%$  и  $11,4 \pm 0,1\%$ , у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП -  $9,4 \pm 0,2\%$  и  $14,2 \pm 0,3\%$  соответственно ( $p < 0,05$ , рисунок 13).



**Рисунок 13. Среднее значение прогрессии ФП при выборе различной стратегии лечения аритмии**

У пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП прогрессирование аритмии наблюдается достоверно реже при выборе стратегии контроля ритма - 38%, чем при выборе стратегии контроля ЧЖС - 56% (рисунок 14). Исходно для контроля ритма 31(39%) больных АГ получали препараты IC класса (пропафенон, этацизин или аллапенин), 17(22%) принимали соталол и 31(39%) пациентов использовали амиодарон. Через 60±3 месяцев наблюдения общее количество больных АГ, сохранивших синусовый ритм составило 44(56%) пациента: продолжали принимать препараты IC класса 16(20%) из 31(39%) больных, соталол - 8(10%) из 17(22%) пациентов, амиодарон - 16(20%) из 31(39%), 4(5%) больным проведена замена пропафенона или соталола на амиодарон. Тяжелых побочных эффектов антиаритмических лекарственных препаратов у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП отмечено не было.



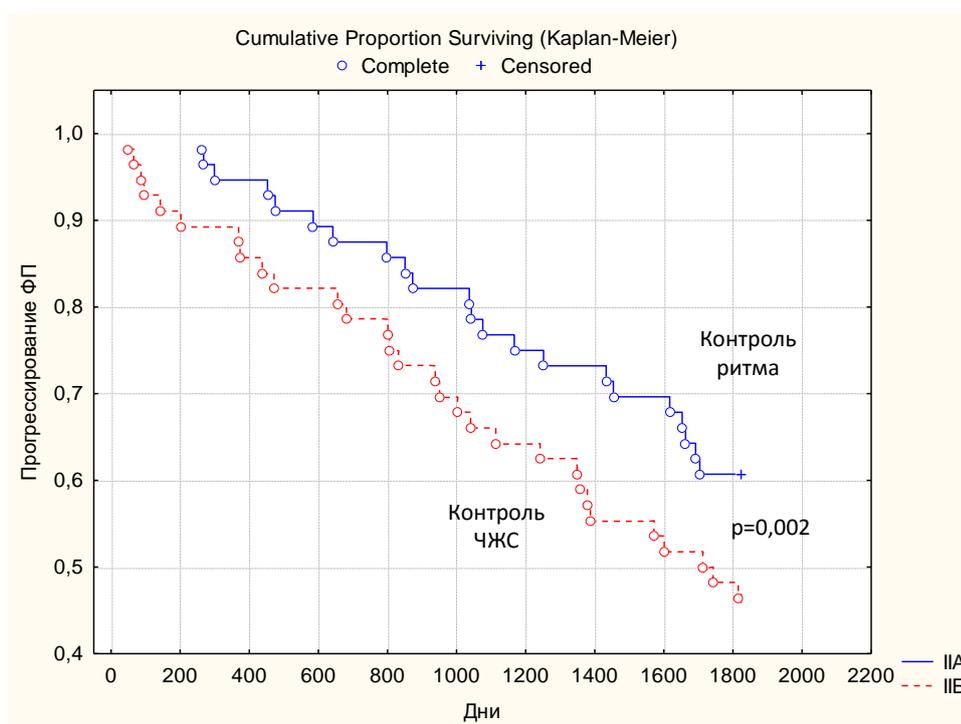
**Рисунок 14. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП у больных АГс рецидивирующей формой ФП при выборе стратегии контроля ритма и контроля ЧЖС**

При назначении пульсурежающей терапии для контроля ЧЖС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП через  $60 \pm 3$  месяцев лечения происходило достоверное увеличение размера ЛП с  $4,8 \pm 0,8$  см до  $5,9 \pm 0,6$  см и возрастание уровня коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови с  $135 \pm 13$  ЕД/дл до  $157 \pm 11$  ЕД/дл ( $p < 0,05$ ). В группе больных АГ с рецидивирующей формой ФП, принимающих антиаритмическую терапию для удержания синусового ритма, размеры ЛП и коллаген-связывающей активности vWf достоверно не изменились.

У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП первые 36 месяцев наблюдения среднегодовые показатели прогрессии ФП были достоверно ниже в группе контроля ритма, при сравнении с группой контроля ЧЖС и составили через 12 месяцев - 4% и 9%, через 24 месяца - 5% и 11%, через 36 месяцев также 5% и 11% соответственно. Через 48 месяцев наблюдений количество пациентов с прогрессией ФП было равнозначно, как в группе контроля ритма, так и в группе контроля ЧЖС и достигло 13%. Выбор

стратегии контроля ритма у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП позволяет снизить прогрессирование аритмии до 36%, при сравнении с применением стратегии контроля ЧЖС – 54% (рисунок 15).

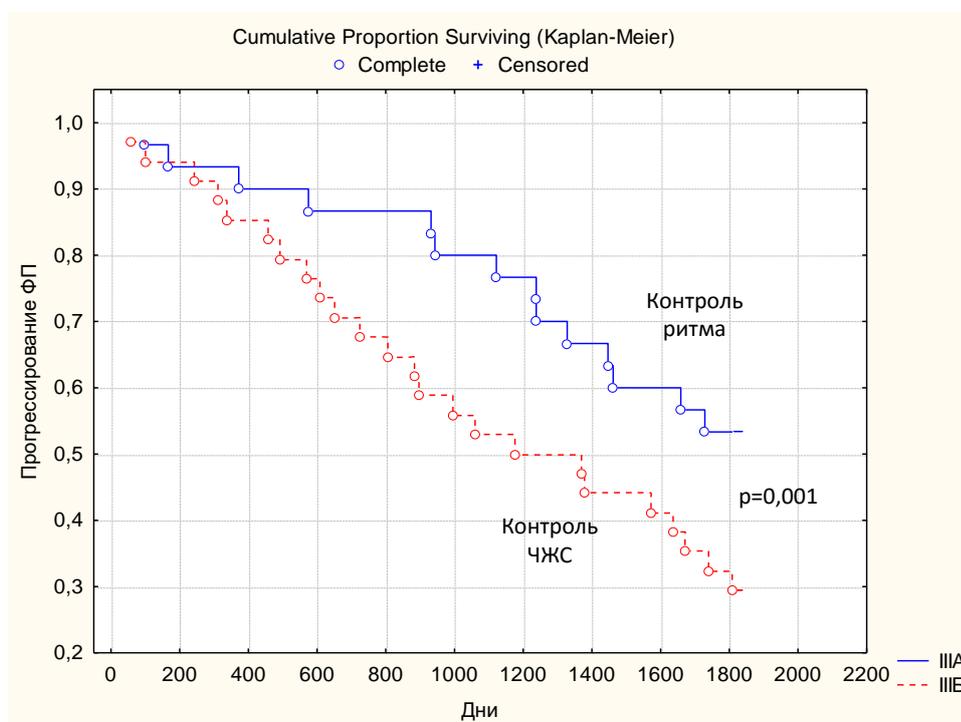
Исходно в группе контроля ритма 26(46%) больных ИБС получали соталол и 30(54%) пациентов использовали амиодарон. Через 60±3 месяцев наблюдения 5(9%) пациентов выбыло из исследования, 22(39%) больных имели прогрессирование ФП, 29(52%) пациентов сохраняли синусовый ритм. Продолжали принимать соталол - 12(21%) из 26(46%) пациентов, амиодарон - 18(32%) из 30(54%) больных.



**Рисунок 15. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при выборе стратегии контроля ритма и контроля ЧЖС**

Длительное назначение антиаритмических препаратов III класса (соталола или амиодарона) больным ИБС с рецидивирующей формой ФП способствовало сохранению размера ЛП и уровня NT-proANP в плазме крови. При приеме пульсурежающей терапии у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП наблюдалось увеличение размера ЛП и возрастание NT-proANP.

У 14(47%) больных ХСН с рецидивирующей формой ФП, принимавших антиаритмическую терапию и у 24(71%) пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП, принимавших пульсурежающую терапию было отмечено прогрессирование ФП (рисунок 16). Для удержания синусового ритма больным с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП назначался амиодарон в дозе 200 мг в сутки. Через  $60\pm 3$  месяцев наблюдения количество больных, сохранивших синусовый ритм составило 10(33%) пациентов, у 14(45%) больных была диагностирована перманентная форма ФП, 6(20%) пациентов выбыло из исследования (умерли от сердечно-сосудистых событий).

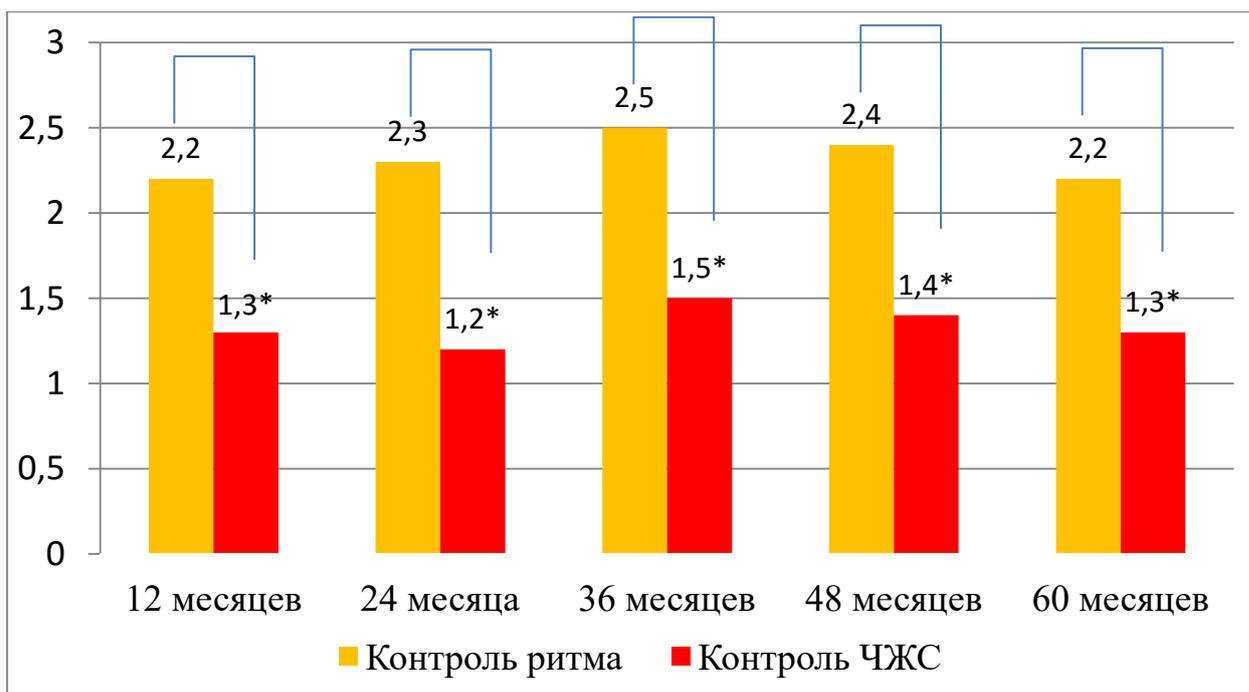


**Рисунок 16. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при выборе стратегии контроля ритма и контроля ЧЖС**

Только в группе больных ХСН с рецидивирующей формой ФП в период длительного наблюдения за пациентами были зарегистрированы эпизоды появления брадиаритмии (диагностирован синдром слабости синусового узла) или развитие синдрома Фридерика, что потребовало установки кардиостимулятора. В группе контроля ритма кардиостимулятор

был установлен 5(17%) больным, что было достоверно чаще, при сравнении с группой контроля ЧЖС – 2(6%) больных ( $p<0,05$ ).

У пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП, получающих антиаритмическую терапию, наблюдалось достоверное более высокое число госпитализаций, чем у больных, получавших пульсурежающую терапию. Большая часть госпитализаций была связана с рецидивом пароксизма ФП (рисунок 17).



**Рисунок 17. Среднегодовое значение госпитализаций у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при выборе тактики контроля ритма и контроля ЧЖС**

Длительная терапия амиодароном в сравнении с пульсурежающей терапией у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП не влияла на величину ФВ ЛЖ, размер ЛП и уровень NT-proBNP, но увеличивала частоту появления побочных эффектов лекарственных препаратов.

Таким образом, результаты нашего исследования дают основание полагать, что у пациентов АГ и ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ назначение антиаритмических препаратов для удержания синусового ритма позволяет достоверно уменьшить прогрессирование ФП и является

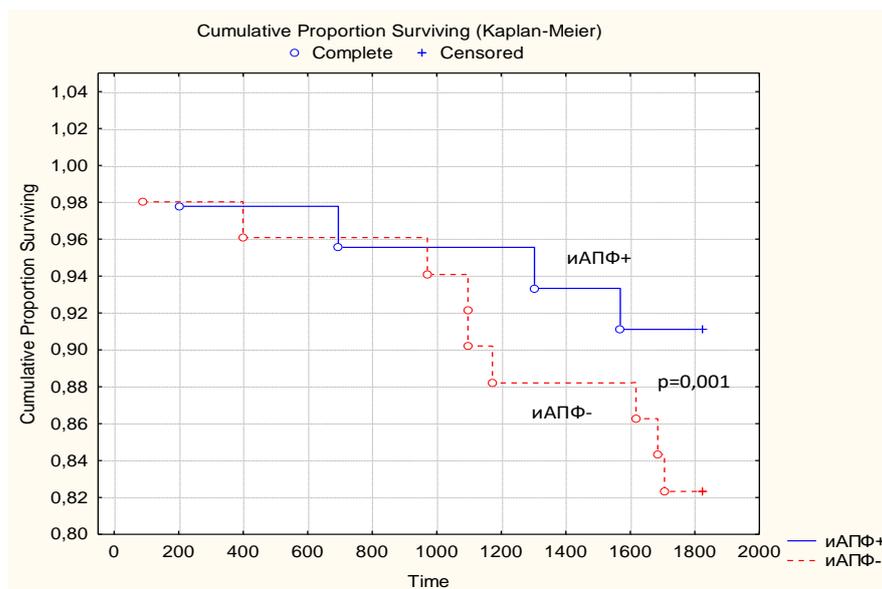
безопасной тактикой медикаментозного лечения аритмии. При наличии систолической дисфункции миокарда со снижением ФВ ЛЖ менее 40% более безопасной тактикой ведения больных с рецидивирующей формой ФП является стратегия контроля ЧЖС.

#### **4. Дополнительная терапия в первичной и вторичной профилактике ФП**

*Ингибиторы АПФ в первичной профилактике ФП.* В ретроспективный анализ по изучению влияния терапии иАПФ в первичной профилактике ФП были включены пациенты АГ без нарушений сердечного ритма (IV группа) и больные ИБС без нарушений сердечного ритма (V группа). Для оценки влияния проводимой терапии иАПФ (препараты эналаприл, периндоприл или лизиноприл) на развитие новых случаев ФП были сформированы 2 группы: 45 пациентов без НР, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали терапию иАПФ (иАПФ+) и 51 больной без НР, которые не получали иАПФ (иАПФ-). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и ее продолжительности. ИБС была диагностирована у 24(54%) больных и у 22(43%) пациентов соответственно.

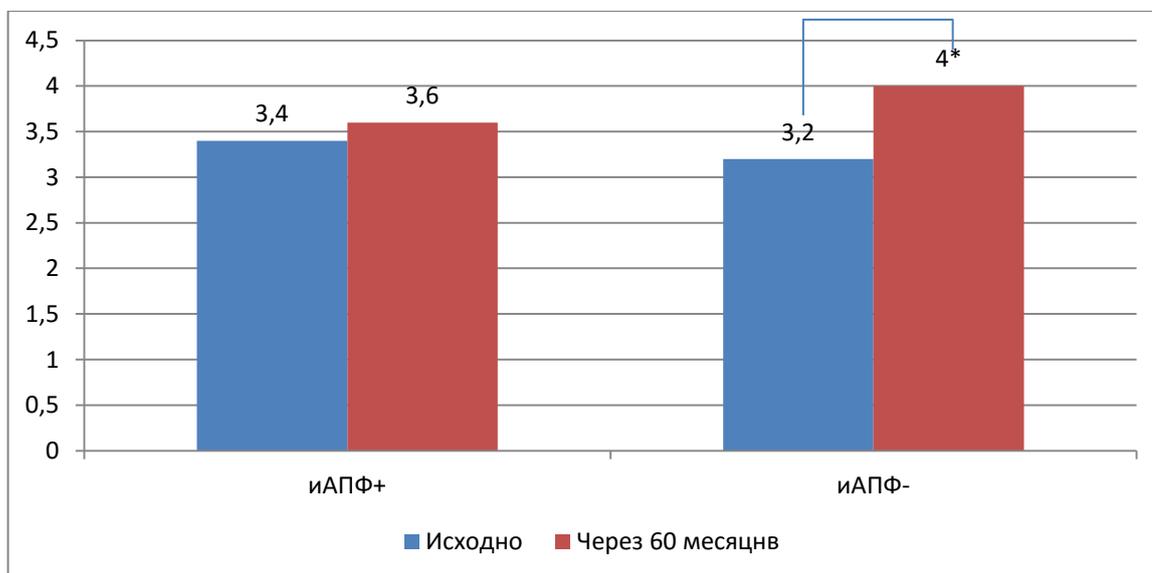
Появление новых случаев ФП за 5 лет наблюдений было отмечено у 4(9%) больных, принимавших иАПФ, и у 9(18%) пациентов не принимавших иАПФ ( $p=0,001$ ). Проводимая терапия иАПФ достоверно уменьшала появление новых случаев ФП у больных АГ и ИБС, что иллюстрирует рисунок 18.

Ежегодно всем больным, включенным в исследование, выполнялась эхо-кардиография. ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не менялись на протяжении всего периода наблюдений как у пациентов в группе иАПФ+, так и у больных в группе иАПФ-.



**Рисунок 18. Кривые Каплана-Майера появления новых случаев ФП в группах пациентов без НР, принимавших и не принимавших иАПФ**

ИММ ЛЖ у пациентов, принимавших иАПФ, достоверно не увеличивался, а у больных, не принимавших иАПФ, имел тенденцию к росту. Размер ЛП также не имел достоверного увеличения на протяжении 5-летнего периода наблюдения у пациентов в группе иАПФ+. В группе иАПФ- наблюдалось достоверное увеличение размера ЛП ( $p=0,04$ , рисунок 19).



**Рисунок 19. Динамика размера ЛП у пациентов без НР, принимавших и не принимавших иАПФ на протяжении всего периода наблюдения**

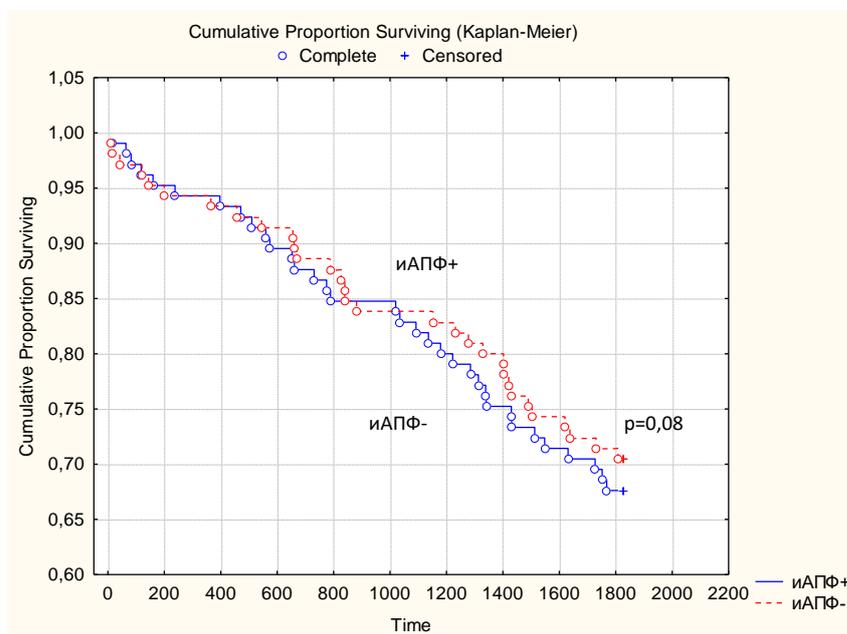
При проведении повторной оценки показателей жесткости сосудистой стенки через 60 месяцев достоверных изменений СПВ и ОПСС в группе иАПФ+ не обнаружено. В группе иАПФ- наблюдался достоверный рост показателей СПВ с  $855,3 \pm 98,1$  см/сек до  $1045,7 \pm 76,3$  см/сек ( $p < 0,05$ ) и ОПСС с  $1198,4 \pm 200,2$  дин\*с<sup>5</sup>/см. до  $1360,1 \pm 160,7$  дин\*с<sup>5</sup>/см ( $p < 0,05$ ). Обнаружено достоверное увеличение плазменных концентраций ЭТ и коллаген-связывающей активности vWf в обеих группах.

Таким образом, длительное назначение иАПФ достоверно уменьшало развитие новых случаев ФП у больных АГ и ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

*Ингибиторы АПФ во вторичной профилактике ФП.* Для оценки влияния длительного приема иАПФ на прогрессирование ФП был проведен ретроспективный анализ в группах пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) и больных ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа). Были сформированы 2 группы: первую группу составили 115 пациентов с рецидивирующей формой ФП, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали терапию иАПФ (иАПФ+); вторую группу составили 95 больных с рецидивирующей формой ФП, которым не назначались иАПФ (иАПФ-). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и ее продолжительности, распространенности ИБС, сахарного диабета, ХОБЛ и ожирения. Длительность существования ФП не имела достоверных отличий. Антиаритмические препараты для удержания синусового ритма были назначены 69(60%) больных с рецидивирующей формой ФП, принимавшим иАПФ, и 62(65%) пациентам не принимавшим иАПФ.

За 5 лет наблюдения прогрессирование ФП было отмечено у 34 (29,5%) пациентов с рецидивирующей формой ФП, принимавших иАПФ, и у 31(33%) пациентов с рецидивирующей формой ФП, не принимавших иАПФ. Показатели прогрессии не имели достоверных различий между группами. Среднее значение прогрессии аритмии из рецидивирующей в постоянную

форму ФП составило  $5,9 \pm 0,7\%$  в год в группе иАПФ+ и  $6,5 \pm 0,6\%$  в год в группе иАПФ- ( $p=0,08$ ). Проводимая терапия иАПФ не влияла на прогрессирование ФП у больных АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП, что иллюстрирует рисунок 20.



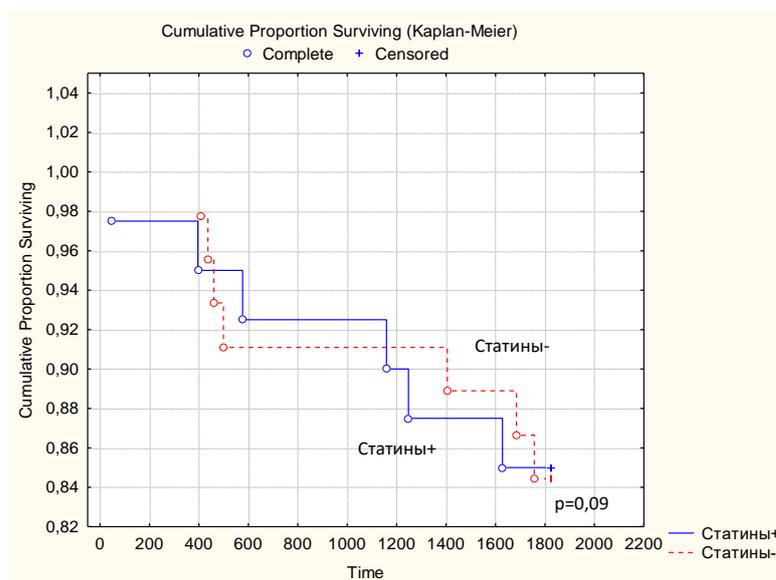
**Рисунок 20. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП в группах пациентов с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших иАПФ**

При повторной эхо-кардиографии было обнаружено, что ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не менялись, но наблюдался рост значения ИММ ЛЖ и размера ЛП как в группе иАПФ+, так и в группе иАПФ-. Повторная оценка показателей жесткости сосудистой стенки и функции эндотелия выявила достоверное увеличение СПВ, ОПСС и достоверный рост биохимических маркеров дисфункции эндотелия в обеих группах.

Таким образом, у пациентов АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП и сохраненной систолической функцией ЛЖ длительный прием иАПФ не оказывал влияние на прогрессирование аритмии от пароксизмальной к постоянной форме.

*Статины в первичной профилактике ФП.* Для изучения роли статинов в первичной профилактике ФП был проведен ретроспективный анализ группы пациентов АГ без нарушений сердечного ритма (IV группа) и группы больных ИБС без нарушений сердечного ритма (V группа). В зависимости характера проводимой гиполипидемической терапии были выделены две группы: 40 пациентов без НР, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали терапию аторвастатином или розувастатином (статины+) и 45 больных без НР, которые не получали статины (статины-). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ. ИБС была диагностирована чаще у пациентов, принимавших статины - 29(73%) больных, при сравнении с пациентами, которые не принимали статины - 16(36%) больных ( $p < 0,05$ ).

Появление новых случаев ФП за  $60 \pm 3$  месяцев наблюдения было отмечено у 6(15%) больных, принимавших статины, и у 7(16%) пациентов, которые статины не принимали ( $p = 0,09$ ). Проводимая терапия статинами достоверно не уменьшала появление новых случаев ФП у больных АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма, что иллюстрирует рисунок 21.

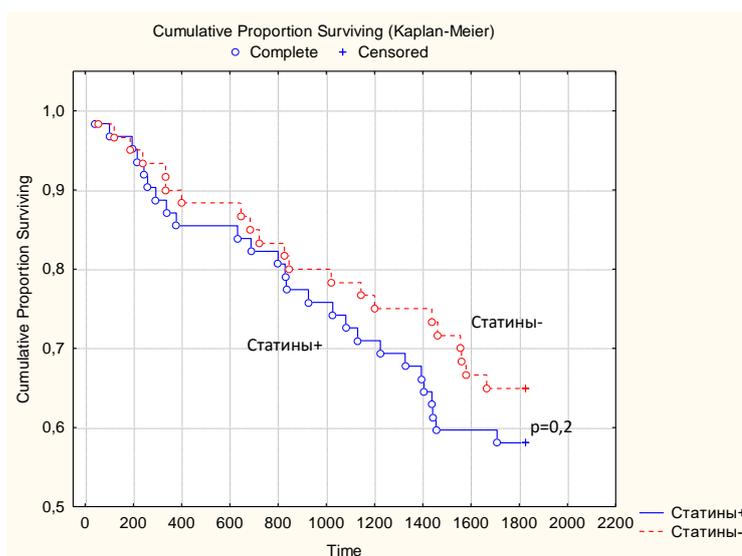


**Рисунок 21. Кривые Каплана-Майера появления новых случаев ФП в группах пациентов без НР, принимавших и не принимавших статины**

Показатели эхокардиографии достоверно не менялись на протяжении всего периода наблюдений как в группе статины+, так и в группе статины-. Размер ЛП также не имел достоверного увеличения в обеих группах. При проведении повторного РРВГ через  $60\pm 3$  месяцев достоверно значимых изменений локальной сократимости в обеих группах больных выявлено не было.

*Статины во вторичной профилактике ФП.* Для оценки влияния длительного приема статинов на прогрессирование ФП был проведен ретроспективный анализ в группах пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) и больных ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа). Были сформированы 2 группы: первую группу составили 62 пациента с рецидивирующей формой ФП, которые получали терапию аторвастатином или розувастатином; вторую группу составили 60 больных с рецидивирующей формой ФП, которые не принимали статины. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ и ИБС.

У 26(42%) больных, принимавших статины и 21(35%) пациентов, которые не принимали статины за 5 лет наблюдения было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП (рисунок 22).



**Рисунок 22. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП в группах пациентов с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших статины**

Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось одинаково часто в обеих группах. Среднее значение прогрессии аритмии составило 8,4% в год в группе статины+ и 7,1% в группе статины-. Достоверных различий между группами в прогрессии ФП в более устойчивые формы выявлено не было.

При проведении повторной эхокардиографии выявлено достоверное увеличение размера ЛП как у больных, получавших статины, так и у пациентов не принимающих гиполипидемическую терапию. При проведении повторной РРВГ достоверно значимых изменений локальной сократимости миокарда ЛЖ в обеих группах выявлено не было.

Данные результаты отражают отсутствие значимого влияния терапии статинами на структурное ремоделирование миокарда. Несмотря на улучшение показателей липидного спектра, значимого влияния на параметры инотропной функции миокарда левого желудочка длительное лечение статинами не оказывало. Увеличение размера ЛП в обеих группах больных подтверждает прогрессирование аритмического ремоделирования миокарда и косвенно свидетельствует о прогрессировании ФП.

## **Выводы**

1. У больных с рецидивирующей формой ФП при сравнении с пациентами без нарушений сердечного ритма выявлено достоверное увеличение размера ЛП, повышение плазменных концентраций Nt-proBNP и Nt-proANP и коллаген-связывающей активности фактора Виллебранда (vWf). У пациентов ИБС возрастание Nt-proANP было взаимосвязано с длительностью пароксизма ФП ( $r=0,83$ ) и размером ЛП ( $r=0,77$ ). Выявлены взаимосвязи между частотой приступов ФП и коллаген-связывающей активности vWf у больных АГ ( $r=0,59$ ); между продолжительностью персистирования ФП и уровнем коллаген-связывающей активности vWf у больных с систолической сердечной недостаточностью ( $r=0,65$ ).

2. При проведении 5-летнего проспективного наблюдения во всех трех группах больных с рецидивирующей формой ФП было отмечено прогрессирование аритмии от пароксизмальной или персистирующей до устойчивой постоянной формы. Показатель прогрессии ФП у больных ХСН был достоверно выше и составил 59%, у пациентов АГ - 46% ( $p=0,002$ ) и у больных ИБС - 51% ( $p=0,008$ ).

3. Независимыми предикторами прогрессирования аритмии у больных АГ с рецидивирующей формой ФП являются ГЛЖ (ОШ 1,25, ДИ 1,03-1,52) и увеличение жесткости сосудистой стенки (ОШ 2,3, ДИ 1,95-2,65). При увеличении скорости пульсовой волны более 1106 см/сек у больных АГ с рецидивирующей формой ФП можно прогнозировать в ближайшие 5 лет прогрессирование аритмии из пароксизмальной в постоянную форму.

4. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП независимыми предикторами прогрессирования аритмии являются перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе (1,23, ДИ 0,9-1,5), наличие необратимых зон гипокинеза (ОШ 1,41, ДИ 1,1-1,7) и возрастание плазменных концентраций Nt-proANP (ОШ 1,16, ДИ 0,8-1,4). При возрастании плазменных концентраций Nt-proANP более 13,36 нмоль/л у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП можно прогнозировать прогрессирование ФП в постоянную форму в ближайшие 5 лет.

5. Снижение ФВ ЛЖ менее 40% (ОШ 0,84, ДИ 0,7-0,89) и возрастание плазменных концентраций Nt-proBNP (ОШ 2,3, ДИ 1,93-2,67) - независимые предикторы прогрессирования ФП из персистирующей в постоянную форму у больных с систолической сердечной недостаточностью. При увеличении Nt-proBNP более 903 пг/мл можно прогнозировать появление постоянной формы ФП у больных ХСН.

6. Во всех исследуемых группах при выборе стратегии контроля ритма прогрессирование аритмии наблюдалось достоверно реже, чем при выборе стратегии контроля ЧЖС. Назначение антиаритмической терапии у

пациентов АГ способствовало сохранению размеров ЛП и уровню коллаген-связывающей активности vWf. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП назначение антиаритмических препаратов позволяет эффективно удерживать синусовый ритм только в первые 3 года лечения, в последующем ежегодное прогрессирование ФП достигает 13% и не зависит от выбора тактики лечения.

7. В группе больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при назначении антиаритмической терапии частота развития побочных эффектов и число госпитализаций были достоверно выше, чем при приеме пульсурежающих препаратов. Выбор стратегии лечения аритмии не влиял на величину ФВ ЛЖ, размер ЛП и уровень NT-proBNP у больных с систолической сердечной недостаточностью.

8. Терапия иАПФ достоверно уменьшала появление новых случаев ФП у больных АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма: появление новых случаев ФП за 60 месяцев наблюдений было отмечено у 4(9%) больных, принимавших иАПФ, и у 9(18%) пациентов, не принимавших иАПФ ( $p=0,001$ ). У пациентов АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП назначение иАПФ не оказывало влияние на прогрессирование аритмии: среднее значение прогрессии ФП составило  $5,9\pm 0,7\%$  в год в группе иАПФ+ и  $6,5\pm 0,6\%$  в год в группе иАПФ- и не имело достоверных различий между группами.

9. Длительный прием статинов достоверно не влиял на развитие новых случаев ФП у больных АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма. В группе пациентов АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП среднее значение прогрессии ФП в более устойчивые формы составило 8,4% в год при приеме статинов и 7,1% в год у пациентов, которые не получали статины, достоверных различий между группами выявлено не было.

## **Практические рекомендации**

1. Стратегия контроля ритма рекомендуется как терапия первой линии пациентам АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП для уменьшения прогрессии аритмии.

2. При наличии систолической дисфункции миокарда ЛЖ стратегия контроля ЧЖС рекомендуется, как более предпочтительная, чем тактика контроля ритма для лечения пациентов с персистирующей формой ФП.

3. Больным АГ для прогнозирования прогрессии ФП от пароксизмальной к постоянной форме рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего оценку степени ГЛЖ и исследование параметров жесткости сосудистой стенки.

4. Для оценки прогрессирования ФП у пациентов ИБС показано исследование локальной сократимости миокарда ЛЖ с определением обратимости зон гипокинеза и определение уровня N-концевого фрагмента предсердного пептида-предшественника в плазме крови.

5. В качестве дополнительного маркера для уточнения прогрессирования ФП из персистирующей в постоянную форму у пациентов с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ можно использовать концентрацию N-концевого фрагмента мозгового пептида-предшественника, превышающую 903 пг/мл.

6. Назначение препаратов из группы ингибиторов АПФ рекомендуется больным АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма для уменьшения развития новых случаев ФП.

## **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе фибрилляции предсердий // Русский медицинский журнал – 2011 - №26 - С.1572-1575

2. Тарзиманова А.И., Подзолков В.И., Ульянов П.А. Изменение инотропной функции миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий при лечении антиаритмическими препаратами// В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов / Москва, 2011 / Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2011-№10(6) – Приложение 1 – С. 304.

3. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Мампория Н.К. Турбулентность ЧСС в оценке риска внезапной сердечной смерти у больных ИБС// В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов / Москва, 2011 / Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2011-№10(6) – Приложение 1 – С. 248.
4. **Тарзиманова А.И.**, Подзолков В.И., Лория И.Ж., Мохаммади Л.Н. Изменение инотропной функции миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий при лечении пропafenоном. // **Доктор.ру** - 2012- №6 (74)- С.19-23.
5. Mohammadi L., Podzolkov V., Tarzimanova A., Pisarev M., Loriya I. Changes of myocardial contractility in hypertensive patients with persistent atrial fibrillation receiving propafenone. // In digest of abstract High blood pressure research 2012 Scientific sessions -2012- P.67.
6. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.** Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца // **Кардиология** 2012- № 5 (52)- С. 70-73.
7. Лория И.Ж., **Тарзиманова А.И.**, Подзолков В.И., Мохаммади Л.Н. Изменение инотропной функции миокарда у больных артериальной гипертензией с персистирующей формой фибрилляций предсердий при лечении пропafenоном.// В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» /Москва 3-5 октября 2012 - С. 271-272.
8. Мохаммади Л.Н., **Тарзиманова А.И.**, Васильева Л.В., Лория И.Ж., Подзолков В.И. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с персистирующей формой фибрилляция предсердий. // В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» /Москва 3-4 октября 2012 - С. 317-318.
9. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Лория И.Ж., Мохаммади Л.Н. Влияет ли выбор стратегии лечения фибрилляций предсердий на состояние сократительной функции миокарда? // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии** – 2013- 9(6)- С. 619-627.
10. Подзолков В.И., Лория И.Ж., **Тарзиманова А.И.**, Мохаммади Л.Н. Изменение инотропной функции миокарда у больных ИБС с

персистирующей формой фибрилляций предсердий при лечении кордароном. // В сб. материалов 1-ого Международного образовательного форума «Российские дни сердца» / Российский кардиологический журнал- 2013 - 2 (100)- приложение 2- С.98.

11. Подзолков В.И., Мохаммади Л.Н, **Тарзимова А.И.**, Лория И.Ж. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с размером левого предсердия у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий. // В сб. материалов 1-ого Международного образовательного форума «Российские дни сердца» / Российский кардиологический журнал- 2013 - 2 (100)- приложение 2- С. 98-99.

12. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Лория И.Ж., Мохаммади Л.Н. Взаимосвязь между концентрацией мозгового натрийуретического пептида и передне-задним размером левого предсердия у больных ИБС с персистирующей формой фибрилляций предсердий. // В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки - к практике» /Санкт-Петербург 25-27 сентября 2013 - С.432-433.

13. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Лория И.Ж., Мохаммади Л.Н. Изменение сократительной функции миокарда у больных ИБС с персистирующей формой фибрилляций предсердий при выборе различной стратегии лечения аритмии. // В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки - к практике» /Санкт-Петербург 25-27 сентября 2013 - С.433-434.

14. Mohammadi L., Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Pisarev M., Loriya I. Correlation between endothelial dysfunction and left atrial diameter in hypertensive patients with persistent atrial fibrillation. // In digest of abstract High blood pressure research 2012 Scientific sessions -2013- P.165.

15. Mohammadi L., Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Pisarev M. Correlation of vascular wall stiffness with the left atrial size in hypertensive patients with atrial fibrillation.// In digest of abstract Europace, 2013/ Europace–2013-15-Supplement 2- P.125.

16. Podzolkov V., Mohammadi L., **Tarzimanova A.**, Pisarev M., Loriya I. Changes of endothelial function in hypertensive patients with persistent atrial fibrillation // In digest of abstract European Congress of cardiology, 2013/

European Heart Journal-2013-34- Issue Suppl.- P.4106- available at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh309.P4106>.

17. Mohammadi L., **Tarzimanova A.**, Podzolkov V., Pisarev M., Loriya I.. Changes of collagen III binding activity of von Willebrand factor in hypertensive patients with different forms of atrial fibrillation // In digest of abstract European Congress of cardiology, 2013/ European Heart Journal-2013-34- Issue Suppl.- P.56-04- available at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh310.P5604>.

18. Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Mohammadi L., Pisarev M., Loriya I.. Arterial wall stiffness in hypertensive patients with persistent atrial fibrillation // In digest of abstract 23<sup>rd</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection, 2013/ J.Hypertension, 2013- Vol 31- e.suppl A.- P.e493.

19. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий // **Клиническая медицина**, 2014- №3- С. 42-46.

20. **Тарзимова А.И.**, Подзолков В.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Изменение жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией с персистирующей формой фибрилляции предсердий // **Врач** - 2014- №3- С. 43-45.

21. Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Pisarev M., Loriya I., Mohammadi L., Does treatment strategy for atrial fibrillation affect myocardial contractility?// // In digest of abstract International Academy of cardiology Annual Scientific Sessions 2014 19th World Congress on Heart Disease / Boston, Mass. –USA- 25-28 July- 2014/Cardiology- 2014-128-supplem 1- P.375.

22. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.** Изменение локальной сократимости миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при выборе различной стратегии лечения аритмии// **Рациональная фармакотерапия в кардиологии** -2014 - 10(2) - С.160-165.

23. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Писарев М.В., Гатаулин Р.Г. Влияние изменений локальной сократимости миокарда на эволюцию клинического течения аритмии у пациентов с ишемической болезнью сердца и персистирующей формой фибрилляции предсердий // В сб. материалов 3-

его Международного образовательного форума "Российские дни сердца"/  
Российский кардиологический журнал- 2015- №4- приложение 1- С. 77-78.

24. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Лория И.Ж., Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**-2015- 11 (4)-С.365-370.

25. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Лория И.Ж. Взаимосвязь между уровнем мозгового натрийуретического пептида и продолжительностью аритмии у больных с персистирующей формой фибрилляцией предсердий// В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов /Москва 22-25 сентября 2015 - С.502-503

26. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.** Изменение биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией при различных формах фибрилляцией предсердий // В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов /Москва 22-25 сентября 2015 - С.503

27. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Лория И.Ж. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов артериальной гипертензией с персистирующей формой фибрилляции предсердий при лечении пропафеноном // В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов /Москва 22-25 сентября 2015 - С.503

28. Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Гатаулин Р.Г. Влияние изменений сократительной функции миокарда на эволюцию клинического течения аритмии у больных ИБС с персистирующей формой фибрилляции предсердий// В сб. материалов Российского национального конгресса кардиологов /Москва 22-25 сентября 2015 - С.504

**29.** Подзолков В.И., **Тарзиманова А.И.**, Гатаулин Р.Г. Динамика биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией и фибрилляции предсердий // В сб. материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»/Москва- 2016- С.64.

30. Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Pisarev M., Gataulin R. Plasma markers of endothelial dysfunction in patients with hypertension and atrial fibrillation // In

digest of abstract 26<sup>rd</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection,2016/ J.Hypertention, 2016- Vol 94- e.suppl 2.- P.e.202

31. Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Pisarev M., Gataulin R. Changes in natriuretic peptides levels in patients with hypertension and persistent atrial fibrillation // In digest of abstract 26<sup>rd</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection,2016/ J.Hypertention, 2016- Vol 34- e.suppl 2.- P.e.203

32. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.** Нарушения сердечного ритма и проводимости при артериальной гипертензии // В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия./ М.: МИА, 2016. - С.154-170.

33. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.** Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией // **Системные гипертензии** -2016- №1(13)- С.11-14.

34. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Гатаулин Р.Г. Клиническое течение фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца // **Клиническая медицина**-2016- №8 (94)- С.591-595.

35. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Гатаулин Р.Г. Статины во вторичной профилактике фибрилляции предсердий // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**- 2016- 12 (5)- С.517-521.

36. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.** Динамика биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий // **Кардиология**- 2016- №8(56)- С. 28-32.

37. **Тарзимова А.И.**, Подзолков В.И. Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропafenоном // **Кардиосоматика**-2016- №2(7)- С.24-28.

38. Подзолков В.И., **Тарзимова А.И.**, Mohammadi L. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // **Клиническая медицина**- 2017- №7 (95)- С.613-617.

39. Podzolkov V., **Tarzimanova A.**, Pisarev M., Gataulin R., Mohammadi L. Statins in secondary prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients // In digest of abstract 27<sup>rd</sup> European meeting on hypertension and cardiovascular protection,2017/ J.Hypertention, 2017- Vol 35- e.suppl 2.- P.e.205

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	РРВГ- равновесная
ААП – антиаритмические препараты	радиовентрикулография
АПФ-ангиотензин-превращающий фермент	СПВ – скорость пульсовой волны
ГБ – гипертоническая болезнь	СР – синусовый ритм
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ДИ – доверительный интервал	ТМЖП ЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка
иАПФ-ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	УО - ударный объем
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФВ – фракция выброса
ИМ – инфаркт миокарда	ФП - фибрилляция предсердий
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ХСН-хроническая сердечная недостаточность
ИМТ – индекс массы тела	ЧСС – частота сердечных сокращений
КДО - конечный диастолический объем	ЧЖС – частота желудочковых сокращений
КДР – конечно-диастолический размер	ЭКГ - электрокардиограмма
КСО - конечный систолический объем	ЭЗВД - эндотелий-зависимая вазодилатация
КСР – конечно-систолический размер	ЭТ – эндотелин
ЛЖ – левый желудочек	ЭхоКГ - эхокардиография
ЛП – левое предсердие	AUC – Area Under the Curve
НР - нарушения ритма	NYHA - New York Heart Assosiation
ОПСС- общее периферическое сопротивление сосудов	Nt-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового пептида-предшественника
ОШ – отношение шансов	Nt-proANP - N-концевой фрагмент предсердного пептида-предшественника
ПА – плечевая артерия	vWf – фактор Виллебранда
ПЖ - правый желудочек	
ПП – правое предсердие	