

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

ТАРЗИМАНОВА Аида Ильгизовна

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

14.01.05 - кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант –
доктор медицинских наук,
профессор В.И.Подзолков

Москва

2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Естественное течение ФП.....	16
1.2. Факторы риска и предикторы прогрессирования ФП.....	21
1.3. Современная медикаментозная терапия ФП: выбор стратегии лечения.....	31
1.4. Дополнительная терапия в первичной и вторичной профилактике ФП.....	40
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
2.1. Клиническая характеристика обследованных групп	51
2.2. Дизайн исследования.....	68
2.3. Методы обследования больных.....	70
2.3.1. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.....	70
2.3.2. Эхокардиография.....	71
2.3.3. Методика равновесной радиовентрикулографии.....	72
2.3.4. Исследование параметров жесткости сосудистой стенки.....	73
2.3.5. Определение сосудодвигательной функции эндотелия.....	75
2.3.6. Исследование уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия и плазменных концентраций мозгового и предсердного натрийуретических пептидов.....	76
2.4. Статистическая обработка результатов.....	77
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	80
3.1. Структурно-функциональное ремоделирование сердечно- сосудистой системы у больных ФП при различных нозологиях...	80
3.1.1. Показатели эхокардиографии, жесткости сосудистой стенки и функции эндотелия у больных АГ с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения.....	80
3.1.2. Показатели общей и локальной сократимости миокарда,	

липидного спектра и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения	90
3.1.3. Показатели эхокардиографии, биохимических маркеров функции эндотелия и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения.....	99
3.2. Эволюция клинического течения и предикторы прогрессирования ФП при различных нозологиях.....	106
3.2.1. Изменение показателей эхокардиографии, жесткости сосудистой стенки и функции эндотелия у больных АГ с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения при проспективном наблюдении	106
3.2.2. Предикторы прогрессирования ФП у больных АГ.....	109
3.2.3. Изменение общей и локальной сократимости миокарда и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения при проспективном наблюдении	115
3.2.4. Предикторы прогрессирования ФП у больных ИБС.....	118
3.2.5. Изменение показателей эхокардиографии, биохимических маркеров функции эндотелия и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения при проспективном наблюдении.....	125
3.2.6. Предикторы прогрессирования ФП у больных ХСН.....	127
3.3 Влияние стратегии лечения ФП на прогрессирование аритмии....	131
3.3.1. Стратегия ритма и стратегии контроля частоты желудочковых сокращений у больных АГ с рецидивирующей ФП	131
3.3.2. Стратегия ритма и стратегии контроля частоты желудочковых	

сокращений у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП	140
3.3.3. Стратегия ритма и стратегии контроля частоты желудочковых сокращений у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП.....	148
3.4. Дополнительная терапия в первичной и вторичной профилактике ФП.....	155
3.4.1. Ингибиторы АПФ в первичной профилактике ФП.....	155
3.4.2. Ингибиторы АПФ во вторичной профилактике ФП.....	161
3.4.3. Статины в первичной профилактике ФП.....	167
3.4.4. Статины во вторичной профилактике ФП.....	174
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	180
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	211
ВЫВОДЫ	214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	217
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	218
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	221

Введение

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее частота в общей популяции достигает 2% и продолжает увеличиваться [124]. ФП отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом [111]. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ишемического инсульта [13,149,176].

На сегодняшний день можно с уверенностью говорить, что ФП является одним из триггеров сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома ХСН и смертельного исхода [94].

Наиболее часто ФП возникает при различных нозологиях: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН [109]. Механизмы аритмогенеза имеют некоторые закономерности развития и взаимосвязаны с основной патологией сердца [165]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП до конца не изучен.

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 [178]. 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 [129]. Число эпизодов аритмии может варьировать в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет и взаимосвязано с

тяжестью основного заболевания, 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) [110]. К преимуществам тактики контроля ЧЖС при ФП относятся хорошая переносимость препаратов и отсутствие побочных эффектов, недостатком считают сохранение симптомов аритмии [21]. 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 [187]. 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 [22,172,188,190], нет убедительных данных, что их назначение пациентам с пароксизмальной формой ФП уменьшает частоту рецидивов ФП или способствует замедлению прогрессии аритмии в более устойчивые формы.

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 predisposing 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.

Научно-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.

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.

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).

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы доложены на Европейском конгрессе кардиологов (2013 гг.), Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (2013, 2014, 2016 гг.), 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).

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).

Глава 1. Обзор литературы

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике [164]. Ежегодно количество пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы [128, 158, 197, 309].

Распространенность ФП широко варьирует в разных странах: в Швейцарии составляет 0,88%, в США достигает 1,12%, в Португалии - 2,5% [101, 118, 219]. Расчетная распространенность ФП составляет 3,2 на 1000 человек, а общее число случаев ФП в России - около 2,5 млн [39,41]. Во всех странах отмечается непрерывный рост заболеваемости ФП [224]. Ежегодный прирост числа случаев аритмии на 1000 человек в популяции у пациентов в возрасте 45-49 лет составляет 0,4, а у больных в возрасте 60-64 лет увеличивается в два раза [173, 250].

Частота возникновения ФП возрастает с увеличением возраста населения, поэтому часто ее называют «аритмией дедушек» [38]. Популяционные исследования выявили, что распространенность заболевания составляет менее 1% у больных моложе 60 лет и более 6% у пациентов старше 60 лет [45,127]. В возрасте старше 89 лет распространенность ФП несколько уменьшается, что может быть связано с небольшим процентом пациентов старше 89 лет в общей популяции [5, 298]. У мужчин распространенность ФП выше, чем у женщин. Однако женщины достоверно чаще страдают идиопатической формой ФП [34, 278].

За последние десятилетия значительно изменилась структура заболеваемости различными формами ФП [232]. Еще в 60-х годах прошлого века 80% пациентов из общего числа больных с аритмией страдали постоянной формой ФП [202]. В последние 10 лет значительно увеличилось число больных с рецидивирующим течением ФП, что связано с изменением этиологии данного нарушения сердечного ритма [340].

Выделяют «первичную» (идиопатическую) и «вторичную» формы ФП. Распространенность «идиопатической» аритмии у больных с постоянной формой ФП составляет от 6 до 15%, при рецидивирующей форме ФП увеличивается до 30% [68, 145, 270]. Диагноз идиопатической ФП в большинстве случаев ставится на основании исключения патологии сердца или других причин развития аритмии при проведении только рутинных методов обследования больных, выполнение эндомиокардиальной биопсии значительно уменьшает число диагностированных случаев идиопатической формы ФП [50, 105].

Подавляющее большинство больных ФП имеют «вторичную» форму аритмии, возникающую при наличии патологии сердца или заболеваний внутренних органов. В последние годы наиболее частой причиной возникновения ФП считают АГ, при этом отмечается значительное уменьшение пациентов с пороками сердца. В исследовании ALFA было показано, что распространенность ФП значительно увеличивается при появлении выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [195, 328].

Более чем у 20% больных с ФП диагностируют ишемическую болезнь сердца (ИБС) [248]. До настоящего времени остается предметом для дискуссии вопрос: оказывает ли влияние на течение ФП распространенность атеросклероза коронарных артерий и могут ли неосложненные формы ИБС предрасполагать к появлению аритмии.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее частых причин возникновения ФП. У пациентов с ХСН риск развития ФП увеличивает в 5 раз, при этом значительно возрастает риск смерти от тромбоэмболических осложнений [333]. Существует прямая зависимость между стадией недостаточности кровообращения и распространенностью ФП. Так среди больных с ХСН II-III функционального класса по NYHA ФП диагностируют в 30% случаев, а у пациентов с ХСН IV функционального класса в 30-40% [62, 291].

ФП относят к прогностически неблагоприятным нарушениям ритма, так как появление данной аритмии значительно увеличивает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [85,95]. Рост смертности больных с ФП связан с развитием тромбоэмболических осложнений, причиной которых может быть тромбоз левого предсердия или его ушка [25, 112, 150]. Более 20% ишемических инсультов возникают у пациентов с ФП, при этом одинаково часто при пароксизмальной, постоянной или персистирующей форме аритмии [64,70,157,159].

Наряду с увеличением инсультов при ФП наблюдается значительный рост деменции и снижение когнитивной функции, причем данный показатель не имеет зависимости от возраста пациентов и наличия сердечно-сосудистой патологии [46,49,52]. Изменение когнитивной функции при ФП может быть связано с увеличением числа транзиторных ишемических атак в момент пароксизма аритмии [149, 170, 216].

В последние годы значительно вырос интерес к вопросам экономической оценки эффективности лечения ФП, что связано с появлением дорогостоящих методов диагностики и лечения аритмий и увеличением числа госпитализаций [15]. ФП лидирует среди причин госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Более 20% больных с впервые выявленной аритмией нуждаются в повторной госпитализации через месяц после выписки из стационара [34].

Возникновение ФП увеличивает более чем в 2 раза затраты на медицинское обслуживание [297]. К причинам увеличения стоимости лечения больных с ФП относят: многократные госпитализации этих пациентов в течение года, увеличение продолжительности пребывания больных в стационаре, профилактика тромбоэмболических осложнений, проведение электрофизиологических или хирургических методов лечения аритмии.

Стоимость стационарной помощи больным с ФП в Польше, Испании, Нидерландах, Италии и Греции достигает от 1363 до 6465 евро, а в Германии

составляет более 7500 евро в год. Подсчитано, что на лечение ФП в год в США расходуется 6,65 миллиардов долларов, а в таких европейских странах как Италия, Испания, Голландия - 6,2 миллиарда евро [63, 276]. Экономическое бремя ФП в Российской Федерации составляет 53,77 миллиарда рублей в год [15, 34].

Таким образом, большая распространенность ФП в популяции, увеличение риска тромбоэмболических осложнений данной аритмии и ее высокая социальная значимость определяют актуальность проблемы профилактики и лечения ФП.

1.1. Естественное течение фибрилляции предсердий

ФП, как и любое другое нарушение ритма, является лишь симптомом основного заболевания, возникновение данной аритмии значительно ухудшает качество жизни пациентов и прогноз. Длительное персистирование ФП, приводит не только к выраженным изменениям электрофизиологических свойств предсердий, но и способствует аритмогенному ремоделированию сердца [4, 105].

Современная классификация ФП включает 5 форм аритмии - впервые выявленная ФП, персистирующая, длительная персистирующая, пароксизмальная и устойчивая постоянная форма [53,111]. Пароксизмальную и персистирующую относят к рецидивирующей форме ФП [21].

Независимо от продолжительности аритмии любой эпизод ФП, зарегистрированный впервые на ЭКГ, относят к впервые выявленной ФП. При пароксизмальной форме ФП приступ аритмии прекращается самопроизвольно или с помощью кардиоверсии, в большинстве случаев длительность пароксизма составляет менее 48 часов в редких случаях может

достигать 7 суток. Персистирующая форма ФП длится более 7 дней и не прекращается самостоятельно, для восстановления синусового ритма всегда используют медикаментозную или электрическую кардиоверсию. Длительно персистирующую форму ФП диагностируют только в том случае, когда длительность аритмии составляет более одного года и пациенту рекомендована стратегия контроля синусового ритма [152]. Если попытки восстановления и удержания синусового ритма оказались безуспешными и аритмия сохраняется длительное время, у больного диагностируют постоянную форму ФП. С течением времени ФП может переходить из пароксизмальной в персистирующую или постоянную формы [116].

В последние годы было доказано, что существует определенная закономерность при многолетнем течении ФП: от бессимптомных, коротких эпизодов аритмии, до устойчивой постоянной формы ФП, которая предрасполагает к прогрессированию ХСН и значительно ухудшает прогноз пациентов [130]. Продолжительность существования пароксизмальной или персистирующей формы ФП у разных пациентов может варьировать в большом диапазоне от нескольких месяцев до десятилетий.

Более 30% больных с ФП имеют бессимптомное течение аритмии и могут не знать о ней, в этих случаях диагноз ФП устанавливают только при регистрации ЭКГ или Холтеровском мониторинге [175,183]. Кроме того, бессимптомные пароксизмы ФП могут возникать при пароксизмальной или персистирующей форме аритмии [210,290], что определяет длительность назначения антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений [86,192,194,227].

Эволюция течения ФП была продемонстрирована в работе Veasey R.A. и соавт. по данным имплантированных устройств записи ЭКГ для удаленной передачи данных [327]. В исследование было включено 356 пациентов с ФП, средний возраст больных - $79,5 \pm 8,9$ лет, продолжительность наблюдения составила $7,2 \pm 3,1$ год. На момент включения в исследование у 314 (88,2%) пациентов была диагностирована пароксизмальная форма ФП и 42 (11,8%)

больных имели персистирующую форму аритмии. Через несколько лет наблюдения пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 192 (53,9%) больных, персистирующая форма ФП у 77 (21,6%) пациентов, длительно персистирующая и перманентная – у 87 (24,4%) больных. Независимыми предикторами прогрессирования пароксизмальной формы ФП в персистирующую были: мужской пол, увеличение размеров левого предсердия и высокая частота желудочковых сокращений. Авторы сделали вывод, что при многолетнем наблюдении у подавляющего большинства пациентов пароксизмальная форма ФП переходила в персистирующую форму ФП [327].

В работе Im S.I. и соавт. изучались факторы прогрессии ФП из пароксизмальной в персистирующую форму. В исследование включено 434 больных с пароксизмальной формой ФП (средний возраст $71,7 \pm 10,7$ лет, 60% мужчин). У 168 (38,7%) пациентов через $72,7 \pm 58,3$ месяцев наблюдения была диагностирована прогрессия аритмии из пароксизмальной в персистирующую или перманентную форму. Среднее значение прогрессии достигало 10,7% в год. По мнению исследователей, независимыми факторами прогрессии ФП являются индекс массы тела, пожилой возраст, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, фракция выброса левого желудочка, гипертрофия левого желудочка и выраженная митральная регургитация [181].

Проект RecordAF можно считать одним из наиболее масштабных исследований по изучению эволюции естественного течения ФП [129,209,268]. На протяжении 12 месяцев проводилось наблюдение 2137 больных с впервые выявленной ФП. Прогрессирование аритмии наблюдалось у 318(15%) пациентов. Независимыми предикторами прогрессии ФП при проведения многофакторного анализа были: АГ, ХСН и стратегия контроля ЧЖС. Авторы сделали вывод, что длительная антиаритмическая терапия для удержания синусового ритма способствует

сохранению пароксизмальной формы ФП на более продолжительный период [129].

В исследовании Euro Heart Survey on AF изучались факторы прогрессирования аритмии и прогноз пациентов с различными формами ФП. Продолжительность наблюдения составила один год, общее количество обследуемых - 4192 больных [256]. Данные о клиническом состоянии больных были получены путем анализа медицинских карт и бесед с пациентами. На момент включения у 17% больных наблюдалась впервые возникшая ФП, у 28% - пароксизмальная, у 21% – персистирующая, у 27% – перманентная форма ФП.

На протяжении 12 месяцев наблюдения у 20% пациентов с пароксизмальной формой ФП обнаружена прогрессия в персистирующую форму аритмии, а у 30% пациентов с персистирующей формой ФП аритмия трансформировалась в постоянную форму ФП. У 46% больных с впервые выявленной формой ФП рецидивов аритмии не было. Общая смертность у пациентов с постоянной формой ФП составила 8,2%, при сравнении с рецидивирующими формами ФП - 5,7% [256].

В ретроспективном анализе подисследования Euro Heart Survey (2010 год), в который были включены 1219 пациентов с пароксизмальной формой ФП, были обнаружены наиболее значимые факторы прогрессии ФП и предложена шкала риска прогрессирования ФП в постоянную форму [130,271]. Перманентная форма ФП через 12 месяцев наблюдения была диагностирована у 178 (15%) пациентов. Возраст старше 75 лет, ХСН, предшествующая тромбоэмболия или инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и АГ являются основными факторами прогрессии ФП. Была разработана формула шкалы HATCH: $1 \times (\text{hypertension (АГ)}) + 1 \times (\text{age} > 75 \text{ years (возраст} > 75 \text{ лет)}) + 2 \times (\text{stroke or TIA (инсульт или ТЭО)}) + 1 \times (\text{COPD (ХОБЛ)}) + 2 \times (\text{heart failure (ХСН)})$. Значение шкалы HATCH в диапазоне 6-7 определяют высокую вероятность (более 50% случаев) перехода из пароксизмальной формы ФП в постоянную форму в течение

ближайшего года. В заключении авторы отметили, что применение параметров шкалы НАТСН позволит наиболее точно считать вероятность перехода ФП в более устойчивые формы [130].

Противоречивые данные о применении шкалы НАТСН были опубликованы американскими исследователями в 2015 году [178]. На основании регистра американской базы данных пациентов с ФП (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF)) был проведен крупнейший ретроспективный анализ по изучению эволюции клинического течения ФП [269]. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 6235, длительность наблюдения - 18 месяцев. Переход ФП в длительно персистирующую или перманентную формы наблюдался у 1479 (23,7%) пациентов [178].

При анализе результатов исследования было показано, что в группе пациентов, у которых не отмечалась прогрессия ФП (I группа) в 77% случаев была диагностирована пароксизмальная форма ФП, что было достоверно больше при сравнении с группой пациентов, у которых была выявлена прогрессия ФП (II группа) – 70% больных. Группы имели достоверное различие по длительности существования аритмии, частоте приступов ФП и назначению антиаритмических препаратов 41% и 30% ($p < 0,05$) [178].

Для анализа степени риска перехода ФП в более устойчивые формы авторы использовали шкалу НАТСН. Статистическая обработка полученных результатов на большой выборке из 6235 пациентов регистра ORBIT-AF показала, что при значении 5-7 по шкале НАТСН не более 20% пациентов имели эволюцию клинического течения аритмии и появление более стойких форм ФП.

Было доказано, что прогрессия из пароксизмальной в длительно персистирующую или перманентную форму ФП наблюдается в течение 18 месяцев у каждого пятого пациента; возраст, ХСН и высокая ЧЖС являются основными факторами прогрессии ФП; шкала НАТСН имеет небольшую

чувствительность и специфичность в определении риска прогрессирования ФП [178].

Научные исследования позволяют признать, что прогрессия ФП может ухудшать долгосрочный прогноз и клинический статус пациентов. Замедление прогрессии аритмии следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения ФП.

1.2. Факторы риска и предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий

В 2014 году J. Heijman et al. описали модель возникновения и прогрессирования ФП при разных формах аритмии [174]. По мнению авторов существует три основных механизма появления и прогрессирования ФП: генетическая предрасположенность, аритмогенная («ФП-индуцированная») кардиомиопатия и структурное ремоделирование миокарда при различной патологии сердца. Эволюция течения ФП и ее форма зависят от превалирования одного механизма над другим. Так, например, наличие генетической предрасположенности можно считать основной причиной идиопатической ФП в молодом возрасте, прогрессирование аритмии у этих пациентов взаимосвязано с выраженностью аритмогенной кардиомиопатии и появлением сердечно-сосудистых заболеваний.

У большинства больных с пароксизмальной формой ФП, как считает J. Heijman et al., роль генетических факторов в развитии аритмии невелика. Прогрессирование аритмии зависит от возраста и наличия сердечно-сосудистой патологии. Также, по мнению J. Heijman et al, у пациентов с персистирующей ФП трансформацию аритмии в более устойчивые формы определяет наличие сердечно-сосудистых предикторов прогрессирования [174].

Структурное ремоделирование предсердий напрямую взаимосвязано с изменением их электрофизиологических свойств [96]. Молекулярными и клеточными механизмами трансформации аритмии в более устойчивые формы считают увеличение входа ионов калия и уменьшение входящего потока ионов кальция через каналы L-типа [228,233,234], развитие электрической диссоциации между мышечными пучками и локальной неоднородности проведения, что приводит к укорочению рефрактерного периода предсердий и появлению множества небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry) [211,212,225]. Этот субстрат стабилизирует аритмию и значительно снижает вероятность восстановления синусового ритма [293]. Возникает порочный круг – «фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [99,226,337].

Среди доказанных предикторов прогрессирования ФП наиболее значимыми считают: пожилой возраст, ХСН, АГ и пороки клапанов [186,189,235]. К менее изученным предикторам можно отнести: сахарный диабет, ожирение, ИБС, апноэ во время сна и хроническую болезнь почек (ХБП) [37,54,133, 153,294,300].

Возраст признан основным фактором прогрессирования ФП, что было продемонстрировано в исследовании Euro Heart Survey и регистре ORBIT-AF[178]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом: в диапазоне 40-50 лет она составляет 0,5%, а в 80 лет достигает 15%. Отношение рисков появления аритмии находится в диапазоне между 1,1 и 5,9 на каждое десятилетие возраста. К наиболее значимым возрастным изменениям, способствующим трансформации аритмии из пароксизмальной формы ФП в более устойчивые, относят апоптоз кардиомиоцитов предсердий и фиброз [244]. Одновременно происходит жировая и амилоидная инфильтрация синусового узла, что значительно ухудшает его функцию автоматизма и способствует увеличению продолжительности приступа ФП [295].

Диагностика изолированно возрастной формы ФП имеет некоторые сложности, в связи с тем, что пожилые пациенты в большинстве случаев

страдают сердечно-сосудистой патологией, которая может быть основной причиной прогрессирования ФП. Патогенез возникновения и поддержания аритмии в пожилом возрасте обусловлен выраженными инволютивными изменениями анатомических свойств предсердной ткани в виде отложения липофусцина и амилоида в интерстиции миокарда, базофильной дегенерацией и жировой инфильтрации [185, 305]. Известно, что в возрасте старше 60 лет ежегодно 1% миокарда предсердий замещается соединительной тканью [283]. Постепенно крупноволокнистый фиброз распространяется на большом протяжении в предсердиях [23].

Противоположные данные были получены в работе Платонова П.Г. и соавт. (2011) при исследовании эндомиокардиальной биопсии 30 больных с ФП авторы сделали вывод, что структурные изменения предсердий в виде жировой инфильтрации и появления фиброза взаимосвязаны с длительностью персистирования ФП, но не зависят от возраста пациента [273]. У больных с постоянной формой ФП участи фиброза обнаруживались в 2 или 3 раза чаще, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП. В заключении авторы сделали вывод, что анатомические изменения предсердий при ФП возникают при длительном существовании аритмии и не взаимосвязаны с возрастом [273].

Наиболее распространенной причиной возникновения ФП считают АГ, которая диагностируется у 30% больных с данным нарушением ритма [296]. При повышении степени АД и высокой амплитуды пульсового давления риск развития ФП также увеличивается [242]. С другой стороны назначение антигипертензивной терапии и достижение целевых значений АД позволяют предотвратить появление ФП или уменьшить количество рецидивов аритмии.

В нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях была доказана роль АГ как ведущего фактора риска появления ФП [6,191,202]. Так, во Фрамингемском исследовании было показано, что при повышении АД риск возникновения ФП увеличивается в 2 раза [95,217]. По

данным исследования Manitoba Follow Up риск появления ФП у пациентов АГ повышается в 1,42 [202]. Вместе с тем, остается предметом дискуссий вопрос о возможных механизмах аритмогенеза при АГ, не доказаны предикторы прогрессирования ФП у пациентов с АГ [20, 73,218].

Длительное время распространенной точкой зрения была гипотеза о развитии нарушений сердечного ритма у больных с АГ только при появлении гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В исследовании Verdecchia P. и соавт. при исследовании 2482 больных АГ было показано, что риск возникновения ФП возрастал с возрастом и увеличением массы ЛЖ [328]. Многие исследователи полагают, что ГЛЖ – наиболее значимый фактор прогрессии ФП в более устойчивые формы, так как возникающее ремоделирование миокарда при АГ приводит к развитию в последующем гипертрофии и дилатации левого предсердия [90, 281]. Увеличение размера ЛП и значительное повышение массы миокарда предсердий являются наиболее информативными показателями для оценки прогрессии ФП в более устойчивые формы [97,98]. Нет убедительных данных, что уменьшение ГЛЖ может снижать частоту рецидивов ФП.

В работе Kistler P. и соавт. на экспериментальной модели овцы [200] были показаны возможные механизмы, способствующие развитию и прогрессированию ФП при АГ. Исследователи отметили, что при повышении АД регистрировалось уменьшение рефрактерности предсердной ткани, изменение структуры предсердий происходило с появлением гипертрофии предсердий, возникновением фиброза, увеличением синтеза коллагена и развитием цитолиза. При повышении артериального давления происходит структурная адаптация кардиомиоцитов и усиление сократимости миокарда предсердий и желудочков. Наиболее ранние изменения, приводящие к появлению ФП, возникают внутри клеток – разрушение внутриклеточных органелл и нарушение межклеточного взаимодействия кардиомиоцитов [213,215,239]. Появление диастолической дисфункции левого желудочка у

пациентов АГ приводит к дилатации ЛП, формированию распространенного фиброза в предсердиях и возникновению аритмогенных зон [24,142,236,255].

Предсердный фиброз формирует субстрат для развития аритмии и является наиболее вероятным объяснением замедления проведения электрического импульса и повышенной готовности к индукции частых пароксизмов ФП [308]. В работе Gronefeld G.C. и соавт. было установлено, что выраженное образование коллагена I типа и большое распространение интерстициального фиброза в ткани предсердий значительно повышают риск прогрессирования ФП [163].

Форма ФП и частота возникновения пароксизмов аритмии зависят от выраженности ГЛЖ. Пароксизмальная форма ФП наблюдается у больных с умеренной или средней степенью ГЛЖ. Одной из наиболее масштабных работ по изучению частоты возникновения наджелудочковых тахиаритмий у пациентов с АГ было исследование Kunisek J. и соавт. Исследователи доказали, что степень гипертрофии миокарда ЛЖ взаимосвязана с появлением частых пароксизмов аритмий, при этом не было выявлено достоверных различий в появлении ФП при концентрическом и эксцентрическом типах ГЛЖ [205]. В исследовании RIUMA была обнаружена взаимосвязь между появлением новых случаев ФП с массой миокарда ЛЖ и возрастом пациентов [328]. Перманентная форма ФП наблюдалась при выраженной ГЛЖ.

Вместе с тем, среди больных АГ с редкими и кратковременными пароксизмами ФП больше половины пациентов имеют нормальные размеры камер сердца и отсутствие ГЛЖ. Можно предположить, что начальные изменения возбудимости миокарда предсердий при АГ предшествуют формированию ГЛЖ [223].

В последние годы широко обсуждается вопрос о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе ФП. Было доказано, что у пациентов с ФП в предсердной ткани происходит увеличение количества рецепторов ангиотензина II и повышение уровня ангиотензин-

превращающего фермента [241, 335]. Повышение активности рецепторов ангиотензина II дает начало последовательной цепи процессов фосфорилирования с активацией различных протеинкиназ, что приводит к аккумуляции фибробластов, увеличению образования коллагена, гипертрофии и апоптозу кардиомиоцитов предсердий [100, 154, 171].

Различные компоненты РААС могут менять транспорт ионов кальция и натрия через мембрану кардиомиоцита, что приводит к увеличению возбудимости миокарда. Возрастание уровня альдостерона и ангиотензина II приводит к изменению потоков ионов кальция по кальциевым каналам L-типа [140, 261]. Увеличение концентрации ангиотензина II уменьшает транспорт ионов натрия в кардиомиоциты, а также вызывает фосфорилирование белка мембраны CX43, что приводит к нарушению межклеточных взаимодействий кардиомиоцитов [262,306,307,347]. Данные изменения приводят к увеличению возбудимости предсердной ткани и появлению множества волн re-entry, что лежит в основе развития и длительного персистирования ФП. Кроме того, неоспорима роль компонентов РААС в появлении фиброза предсердной ткани [141].

ХСН – один из наиболее значимых факторов риска появления и прогрессирования ФП. У 6-8% пациентов с ХСН ежегодно развивается ФП, при этом частота развития зависит от тяжести ХСН [60,69,75]. По данным многофакторного анализа Cardiovascular Health Study, наличие ХСН увеличивает в 3 раза риск развития ФП [246].

В ряде случаев ХСН может возникать вследствие ФП. Например, появление симптомов сердечной недостаточности при возникновении пароксизма ФП или развитие тахиаритмической кардиомиопатии при длительном персистировании аритмии с высокой ЧЖС [121,122,166, 318]. Тахиаритмическая кардиомиопатия возникает у пациентов с длительной тахикардией при отсутствии структурного заболевания сердца, при этом возможно появление дилатации всех камер сердца [252]. Симптомы

недостаточности кровообращения регрессируют при уменьшении ЧЖС или при длительном удержании синусового ритма [251,303].

Механизм возникновения ФП при ХСН связан с развитием фиброза предсердной ткани, который является отличительной чертой аритмогенного ремоделирования [336]. Предсердный фиброз – многофакторный процесс, возникающий в результате сложных взаимодействий нейрогуморальных и клеточных медиаторов [162]. Триггерами предсердного фиброза считают активацию РААС, воспаление и окислительный стресс [253,349,353].

Структурные изменения в предсердиях пациентов с ФП были выявлены на уровне кардиомиоцитов и внеклеточного матрикса, который включает в себя коллаген типа I и III, фибронектин, ламинин, энтактин и фибромодулин [254, 332]. Ремоделирование внеклеточного матрикса развивается в процессе прогрессирования ХСН [301]. Фиброз предсердий возникает при накоплении фрагментов фибриллярного коллагена, которое происходит при репаративном замещении дегенеративной миокардиальной паренхимы, что способствует интерстициальному растяжению и увеличению размера предсердий [184].

Распространение интерстициального фиброза изменяет межклеточное взаимодействие кардиомиоцитов, что вызывает неоднородные локальные нарушения проводимости, в том числе внутрисердечные блокады [117]. Кроме того, фиброз предсердной ткани может способствовать развитию эктопических водителей ритма и поздних потенциалов в результате неоднородного проведения стимулов [330], а также может привести к колебаниям мембранного потенциала [81]. Фиброз предсердий может изменять однородную активность предсердий в неоднородную, непоследовательную и фрагментированную [132]. Распространение интерстициального фиброза предсердий способствует трансформации пароксизмальной формы ФП в более устойчивые [120].

Роль ХСН как ведущего предиктора прогрессирования ФП из пароксизмальной в более устойчивые формы была продемонстрирована в

исследованиях RecordAF, Euro Heart Survey on AF и ORBIT-AF [129,178,186]. Однако до настоящего времени не определены факторы риска трансформации ФП из пароксизмальной в персистирующую или постоянную форму у пациентов с ХСН. Наиболее значимыми предикторами, влияющими на эволюцию клинического течения аритмии считают ФВ ЛЖ и размер камер сердца, менее изучена роль нейрогуморальных факторов и системы натрийуретических пептидов [88,104,136,155,156].

Несмотря на то, что ИБС является одной из частых причин возникновения ФП, доказать связь ишемии миокарда как предиктора развития аритмии представляется не такой простой задачей. У больных ИБС, подтвержденной при коронарографии, но не имеющих признаков ХСН, вероятность обнаружения ФП составляет всего 0,2–0,8%. В исследовании Coronary Artery Surgical study (2007 г.) при обследовании 18000 пациентов с стабильными формами ИБС было обнаружено, что ФП выявляют в 0,6%, при этом в подавляющем большинстве случаев обнаруживают пароксизмальную форму аритмии [123,243]. ФП при ИБС в отсутствие перенесенного инфаркта представляют как длительный процесс, зачастую связанный с выраженным многососудистым поражением коронарных артерий [326]. Хроническая ишемия миокарда и появление гибернации, оглушения и реперфузионного повреждения, ведет к перегрузке клеток ионами кальция и повышению активности ангиотензина II, который наряду с усилением синтеза коллагена снижает активность металлопротеиназ [257,314]. Значительное фиброзирование миокарда предсердий, замещая погибшую миокардиальную ткань, предотвращает развитие дилатации предсердий, но создает неомогенность электрического проведения и повышает возбудимость ткани предсердий [258].

ФП возникает у 6-10% пациентов с острым инфарктом миокарда. Появление данного осложнения значительно ухудшает прогноз больных. В исследовании Galvão Braga С. и соавт. (2014 г.) было показано, что предикторами начала ФП при инфаркте миокарда являются пожилой возраст,

фракция выброса левого желудочка менее 40% и увеличение размера ЛП [151].

Не вызывает сомнения генез ФП у больных с постинфарктным кардиосклерозом, особенно при наличии тяжелой ХСН, митральной регургитации.

30% больных с ФП страдают поражением клапанного аппарата с развитием самых разнообразных пороков сердца. За последние десятилетия распространенность ревматических пороков сердца значительно уменьшилась [249]. Проведенные эпидемиологические исследования в последние десятилетия не обнаруживают значимого увеличения случаев «клапанной» этиологии ФП в общей популяции. В связи с чем, поражение клапанов сердца не относят к наиболее значимым факторам риска прогрессирования ФП в современной популяции. Заболевания клапанов сердца приводят к перегрузке давлением и объемом предсердий. ФП, связанная с растяжением левого предсердия – это раннее проявление митрального стеноза или недостаточности митрального клапана. ФП развивается также на более поздних стадиях пороков аортального клапана.

В исследовании John B. и соавт. (2008г.) было показано, что одним из наиболее значимым предиктором прогрессии ФП считают митральную регургитацию [189]. Наличие выраженной митральной регургитации приводит к быстрой дилатации ЛП и значительно увеличивает риск трансформации ФП в более устойчивые формы.

Избыточная масса тела и ожирение наблюдается у 25% больных с ФП [42, 322]. В исследовании K.Umetani и соавт. (2007 г) было обследовано 592 пациента без очевидных структурных изменений сердца [321]. Мультивариантный регрессионный анализ показал, что метаболический синдром является значимым фактором риска пароксизмальной ФП, не связанным с размерами левого предсердия или возрастом. По мнению авторов, в основе высокого риска ФП при метаболическом синдроме может лежать алиментарное ожирение. Высокий индекс массы тела и увеличение

эпикардального жира способствует увеличению объема ЛП, что приводит к более длительному персистированию ФП [321].

Апноэ во время сна может быть патогенетическим фактором ФП, так как увеличивает давление в предсердиях и меняет активность вегетативной нервной системы. В исследовании Gamì A. и соавт. (2007г.) было показано, что у 49% больных с синдромом апноэ во время сна имеется высокий риск развития ФП [153].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) встречается у 10-15% больных с ФП [40,167]. В исследовании COPENGAGEN установлена четкая зависимость между выраженностью бронхиальной обструкции и возникновением ФП, которая возникала в 2 раза чаще у пациентов с ОФВ1 менее 60% [103,247]. У пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ наблюдалось более частое прогрессирование ФП к более постоянным формам. По данным исследования ТАКАНАТА, показатель ОФВ1 был независимым фактором риска развития ФП, причем ее распространенность в группе пациентов с ХОБЛ оказалась выше, чем у пациентов с гипертрофией левого желудочка сердца (14,3% против 4,4%) [299]. Из предполагаемых патогенетических механизмов развития ФП у больных с ХОБЛ можно назвать: гипоксию и оксидативный стресс, нарушения гемодинамики и легочную гипертензию, хроническое системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [260, 334].

Более 15% пациентов с ФП имеют хроническую болезнь почек (ХБП) среди пациентов с терминальной почечной недостаточностью распространенность ФП достигает 27% [27,71,76,316,355]. Появление ФП у больных ХБП значительно ухудшает их прогноз [180,193,315,237].

В исследовании ARIC было показано, что появление ХБП увеличивает риск развития ФП в 3 раза, при этом частота появления новых случаев ФП была напрямую взаимосвязана со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [82].

В исследовании Soul Study при обследовании более 200 тысяч пациентов было продемонстрировано, что появление ХБП значительно увеличивает риск возникновения ФП [48,240], вместе с тем сама аритмия также способствует развитию и прогрессированию ХБП. В исходе терминальной почечной недостаточности повышается риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ФП [32,33,102,263]. Возникает порочный круг, где сочетание ФП и ХБП увеличивают риск тромбоэмболических осложнений и смертности [203,343].

В современной медицинской литературе встречаются исследования, посвященные изучению факторов риска развития ФП, однако предикторы прогрессирования аритмии четко не определены. В связи с этим, выявление новых предикторов прогрессирования и изучение их роли в патогенезе ФП представляется весьма актуальным.

1.3. Современная медикаментозная терапия ФП: выбор стратегии лечения

Несмотря на очевидную пользу длительного удержания синусового ритма, результаты практически всех сравнительных исследований не доказали уменьшения смертности или числа тромбоэмболических осложнений при выборе стратегий контроля ритма в лечении пациентов с ФП [55,61,67,107]. В крупных исследованиях AFFIRM, RACE, HOT CAFE, PIAF, AF CHF, STAF не обнаружено преимущества стратегии сохранения синусового ритма или стратегии удержания частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) ЧЖС в долгосрочном прогнозе пациентов с ФП [43, 77, 113, 177, 264, 280, 324,325].

В открытом, многоцентровом, рандомизированном исследовании PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation), куда было включено 252 больных с ФП длительностью от 7 до 360 дней, контроль ЧЖС достигался

назначением дилтиазема в дозе 90 мг два или три раза в день [177]. С целью сохранения синусового ритма назначался амиодарон в суточной дозе 200 мг. Через 12 месяцев наблюдения у 76 из 125 пациентов (61%) в группе контроля ЧЖС наблюдалось уменьшение симптомов по сравнению с 70 из 127 (55%) из группы контроля ритма. Число побочных эффектов антиаритмических препаратов (ААП) и госпитализаций было достоверно меньше в группе контроля ЧЖС, а толерантность к физической нагрузке была больше в группе контроля ритма [177].

В самое большое исследование AFFIRM (The Atrial Fibrillation FollowUp Investigation of Rhythm Management) было включено 4060 пациентов с различными формами ФП [77]. Среднее время наблюдения составило 3,5 года с максимумом в 6 лет. В группе контроля ЧЖС допустимыми препаратами по протоколу были бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем), дигоксин и их комбинация. В группе контроля ритма наиболее часто используемыми препаратами для поддержания синусового ритма являлись амиодарон и соталол. По результатам исследования AFFIRM, при выборе стратегии контроля ритма общая смертность была недостоверно выше, чем при контроле ЧЖС [77].

Исследование RACE (Rate Control versus Electrical Cardioversion For Persistent Atrial Fibrillation Study) включало 522 пациента, которые находились под наблюдением минимум 2 года. Цель данного исследования состояла в сравнении контроля ритма и контроля ЧЖС при лечении больных с рецидивом устойчивой формы ФП после электрической кардиоверсии. По результатам данного исследования было показано, что стратегия контроля ЧЖС не уступала стратегии контроля ритма сердца по эффективности в профилактике сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости [324].

STAF (The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) – рандомизированное, контролируемое пилотное исследование сравнения стратегии контроля ритма и частоты у пациентов с персистирующей ФП [113]. Критерии включения: длительность эпизода ФП более 4 недель, размер

левого предсердия >45 мм, ХСН (класс II–III, NYHA), ФВ ЛЖ $<45\%$. Длительность наблюдения составила 26 мес. Проведенный анализ показал, что сердечно-сосудистая смертность, появление транзиторных ишемических атак и инсульта были сопоставимы и не имели достоверных различий между группами [113].

Все вышеперечисленные исследования убедительно показывают, что нет существенной разницы по показателям общей и сердечно-сосудистой смертности при выборе стратегии контроля ритма или контроля ЧЖС. Данный факт можно объяснить только лишь тем, что современные возможности антиаритмической терапии для профилактики пароксизмов ФП с целью длительного удержания синусового ритма имеют низкую эффективность и достаточно высокий процент нежелательных побочных эффектов [65-67].

Полученные результаты можно объяснить небольшим количеством больных, сохранившим синусовый ритм. К концу наблюдения синусовый ритм в исследовании STAF регистрировался у 38% пациентов, в исследовании RACE - у 39% больных, в исследованиях PIAF и AFFIRM менее чем у 60% пациентов [77,113,324]. Было показано, что длительное сохранение синусового ритма способствовало улучшению качества жизни пациентов и повышению толерантности к физическим нагрузкам. В исследовании AFFIRM у больных, сохранявших синусовый ритм на протяжении многих лет, показатель общей смертности был на 47% ниже, чем у пациентов с ФП [77].

Наиболее масштабным исследованием по сравнению двух стратегий лечения ФП стал мета-анализа R. Ionescu-Ittu и соавт. (2012 г) [182]. В данном исследовании были проанализированы данные 26 130 больных, которые были госпитализированы с диагнозом впервые выявленная ФП. Наблюдение за пациентами составило более 8 лет, больные принимали антиаритмическую терапию для удержания синусового ритма или пульсурежающую терапию. В первые 4 года наблюдений показатель общей

смертности не имел достоверных различий между группами. Однако через 5 лет у пациентов, получавших антиаритмическую терапию и сохранивших синусовый ритм, смертность значительно уменьшалась. По мнению исследователей, стратегия сохранения синусового ритма является более предпочтительной, чем стратегия контроля ЧЖС в долгосрочной перспективе лечения пациентов с ФП [182].

Длительность наблюдения в исследовании RACE составила в среднем 2,3 года, в исследовании AFFIRM - 3,5 года. В мета-анализе R. Ionescu-Ittu и соавт. [182] средняя продолжительность наблюдений составила более 5 лет, максимальная до 8 лет. Вероятно, именно это исследование является первым крупномасштабным наблюдением с достаточной продолжительностью. Еще одним из важных выводов данного мета-анализа было статистически достоверное подтверждение, что длительное сохранение синусового ритма повышает качество жизни пациентов с ФП. В исследованиях RACE, AFFIRM, STAF и PIAF не наблюдалось улучшения качества жизни при сравнении двух стратегий медикаментозного лечения ФП.

Аналогичные результаты были получены С.Г. Канорским и соавт. при использовании стратегии контроля ритма в течение $7,4 \pm 1,6$ лет [29-31]. Авторы показали, что при длительном сохранении синусового ритма у пациентов при назначении антиаритмических препаратов удалось снизить общую смертность, частоту ишемического инсульта и улучшить качество жизни по сравнению с больными, у которых была выбрана стратегия контроля ЧЖС. Раннее начало антиаритмической терапии может предотвращать патологическое ремоделирование ЛП и ограничивать неблагоприятные последствия ФП.

Наиболее сложной задачей является выбор тактики лечения у пациентов с ХСН. Для точного подтверждения того, что контроль ритма в сравнении контролем ЧЖС будет снижать смертность от сердечно-сосудистых причин у больных ХСН и ФП, было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование AF CHF (Atrial Fibrillation

and Congestive Heart Failure) [126]. В исследование включено 1376 пациентов: 682 – в группу контроля ритма, 694 – в группу контроля ЧЖС. Средний возраст пациентов составил 67 лет, 82% были мужчинами, 31% участников имели ХСН III–IV классов по NYHA. Средняя продолжительность наблюдения составила 37 ± 19 месяцев.

Смертность от сердечно-сосудистых причин зафиксирована у 182 пациентов группы контроля ритма и у 175 больных группы контроля ЧЖС (27 против 25%; ОР – 1,06; 95%, ДИ – 0,86–1,30; $p=0,59$). После коррекции по исходным различиям риск достижения первичной конечной точки в группах оставался сопоставимым (ОР – 1,05; 95%ДИ – 0,85–1,29; $p=0,67$). По данным этого исследования сделан вывод, что выбор стратегии контроля ритма у больных ХСН и ФП не привело к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин и важных вторичных исходов в сравнении со стратегией контроля ЧЖС [126].

Результаты исследования NOT SAFE (How to treat chronic AF), построенного по тому же принципу, что и AF CHF, проводилось сравнение двух стратегий лечения у пациентов с ФП и ХСН [264]. Исследование продолжалось более 1,5 лет. Уменьшение функционального класса ХСН наблюдалось у всех пациентов как в группе контроля ЧЖС, так и в группе контроля ритма. Однако толерантность к физической нагрузке достоверно возросла в группе контроля ритма. Кроме того, при длительном удержании синусового ритма было выявлено небольшое увеличение фракции выброса ЛЖ с 29% до 31% [264].

На основании полученных данных при проведении сравнительных клинических исследований было выявлено, что смертность пациентов с ФП, а также развитие сердечно-сосудистых осложнений (в том числе ишемического инсульта) зависит не от выбора тактики лечения аритмии, а от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [138].

Эффективность и безопасность антиаритмических препаратов для сохранения синусового ритма при длительном лечении ФП была оценена в

метаанализе S. Sullivan и соавт. (2012 г.). При анализе 113 публикаций было обнаружено, что эффективность флекаинида и пропафенона - препаратов IC класса и антиаритмических препаратов III класса (амиодарон, дофетилид, дронедазон, соталол) в предотвращении рецидивов ФП достаточно высокая, однако имеется небольшой процент проаритмического действия, что оказывает негативное влияние на качество жизни и прогноз пациентов [310].

Одним из наиболее современных исследований по изучению влияния выбора медикаментозной стратегии лечения ФП на долгосрочный прогноз стал метаанализ D. Caldeira и соавт. (2012 г.), объединивший 8 исследований с участием 7499 пациентов [106]. Результаты мета-анализа не обнаружили существенных различий по уровню смертности и наступлению сердечно-сосудистых осложнений при выборе стратегии контроля ЧЖС в сравнении со стратегией сохранения синусового ритма у больных с ФП. По мнению авторов, при выборе стратегии лечения ФП необходимо учитывать основное и сопутствующие заболевания, наличие сердечно-сосудистых осложнений, возраст и уровень физической активности пациента, переносимость лекарственных препаратов [106].

В мета-анализ S. Chen и соавт. (2012 г.) были включены 7876 пациентов с ФП из 10 рандомизированных исследований [119]. Проводилась оценка влияния стратегии контроля ЧЖС и контроля синусового ритма на сумму осложнений (общая смертность, тромбоэмболические осложнения, возникновение ХСН и кровотечения). В группе контроля ЧЖС общее число осложнений составило 11,47% в год, в группе контроля ритма - 11,03% в год, достоверных различий выявлено не было. При проведении комплексного анализа исследуемых групп, было обнаружено, что у пациентов в возрасте до 65 лет общее число осложнений при приеме пульсурежающей терапии составило 8,74%, а при приеме антиаритмической терапии с целью сохранения синусового ритма 4,80% в год ($p=0,002$). По мнению авторов, для молодых пациентов с ФП стратегия контроля синусового ритма может быть предпочтительной [119].

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что прогрессия ФП от пароксизмальной к постоянной форме аритмии может не только ухудшать клинический статус пациентов, но и негативно влиять на их прогноз. В проект RecordAF (2012г.) были включены 2137 пациентов с недавно возникшей ФП, изучались предикторы прогрессирования аритмии и влияние на прогноз различной стратегии медикаментозного лечения ФП [129]. Прогрессирование ФП было отмечено у 318(15%) больных за 12 месяцев наблюдений. Независимыми предикторами прогрессии ФП по мнению авторов были: ХСН, АГ и назначение стратегии контроля ЧЖС. В заключении авторы отметили, что назначение антиаритмической терапии для сохранения синусового ритма способствует уменьшению прогрессирования аритмии в постоянную форму [129].

Несмотря на то, что стратегия удержания синусового ритма является более сложной и не всегда безопасной, а эффективность антиаритмических препаратов достаточно низкая, тем не менее врачи в большинстве случаев стараются выбрать тактику контроля синусового ритма [131,137]. Более 50% врачей в мире и 63% в России выбирают стратегию контроля ритма как первоначальную в лечении пациентов с ФП [35]. Вместе с тем, стратегия сохранения синусового ритма имеет свои недостатки: большинство антиаритмических препаратов обладают рядом нежелательных побочных эффектов, в ряде случаев их назначение может повысить риск общей смертности; эффективность длительного удержания синусового ритма на протяжении 5-летнего периода наблюдений составляет менее 50%.

Основная цель медикаментозной тактики контроля синусового ритма в лечении пациентов с ФП - уменьшение яркой клинической симптоматики, возникающей во время пароксизмов аритмии. Поэтому выбор антиаритмического препарата проводится индивидуально для каждого больного с обязательной оценкой его безопасности [1,7,18].

При проведении анализа 45 исследований, в который были включены более 12 тысяч пациентов с ФП было показано, что эффективность

удержания синусового ритма при лечении препаратами I и III классов составляет от 30 до 80% [72].

В исследовании AFFIRM побочные эффекты наблюдались достоверно чаще при лечении антиаритмическими препаратами III класса (амиодароном или соталолом) для удержания синусового ритма, чем при приеме препаратов для контроля ЧЖС: желудочковая тахикардия *torsades de pointes* была зарегистрирована у 0,8% и 0,2% больных, остановка кровообращения вследствие брадиаритмий у 0,6 и 0,1% пациентов соответственно [77].

В мета-анализе С. Lafuente-Lafuente и соавт. (2012 г.) при изучении данных 56 рандомизированных исследований, с включением 20 771 пациента с ФП, было получено, что минимальные проаритмическое действие вызывают пропafenон и амиодарон [207]. Хинидин, дизопирамид и соталол могут являться опасными, так как могут вызывать желудочковые аритмии и ухудшать прогноз пациентов.

На протяжении и последних лет проводятся все новые и новые попытки создания универсального антиаритмического препарата с высоким уровнем противорецидивной эффективности и минимальными побочными эффектами. В исследовании Р. Kirchhof и соавт. (2012 г.) проводилась оценка эффективности и безопасности краткосрочной и длительной антиаритмической терапии у пациентов с ФП [196]. На основании полученных электрофизиологических исследований авторы установили, что через 2-4 недели после восстановления синусового ритма потенциал действия кардиомиоцитов предсердий достигает нормальных значений. Исследователи предположили, что длительное назначение антиаритмических препаратов не совсем оправдано и эффект от лечения может быть получен только в первые 4 недели после восстановления синусового ритма. В проводимой работе пациенты с персистирующей формой ФП после успешной кардиоверсии были рандомизированы в три группы: контрольную группу без назначения антиаритмической лекарственной терапии, группу краткосрочного лечения флекаинидом в суточной дозе 200–300 мг в течение

4 недель и длительного лечения флекаинидом на протяжении 6 месяцев. Рецидивы ФП возникали достоверно чаще в группе пациентов, не получавших антиаритмической терапии - 72% больных, при сравнении с группой больных с краткосрочным приемом флекаинида - 46% пациентов и длительным назначением препарата - 39% больных. Авторы сделали вывод, что длительное назначение антиаритмической терапия может предотвращать большую часть рецидивов ФП [341].

Одним из наиболее эффективных антиаритмических препаратов, доступных на сегодняшний день в нашей стране является амиодарон. Однако наличие у данного препарата большого числа органотоксических побочных эффектов при назначении противорецидивной терапии ФП в большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата резерва при неэффективности других антиаритмических средств [11,14,28].

Появление генетических исследований позволили объяснить возникновения различной эффективности антиаритмических препаратов при лечении пациентов с ФП. В исследовании В. Parvez et al. [265] было показано, что эффективность удержания синусового ритма зависит от генотипических особенностей пациентов. Возникающие генные мутации могут изменять проницаемость ионных каналов и снижать эффективность антиаритмических препаратов, что указывает на возможность индивидуального подбора лечения с учетом генетического полиморфизма [36].

Накопленные данные пока не позволяют говорить о радикальном изменении стратегии ведения больных с ФП. Очевидна необходимость проведения исследований для сравнения эффективности катетерной аблации или новых безопасных антиаритмических препаратов и стратегии контроля ЧЖС в профилактике тяжелых сердечно-сосудистых исходов.

1.4.Дополнительная терапия в первичной и вторичной профилактике ФП

В настоящее время доказано, что некоторые группы лекарственных препаратов, не обладающих непосредственными антиаритмическими свойствами, могут уменьшать появление новых случаев ФП или снижать частоту ее рецидивирования [304]. Данное направление лечения получило название «upstream» или «дополнительная» терапия, в дословном переводе «не лежащая в рамках привычной антиаритмической терапии». К этой группе препаратов относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), статины, антагонисты альдостерона и полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Все эти лекарственные средства могут воздействовать на патогенетические механизмы ФП, поэтому в отличие от антиаритмической терапии, которая носит в большей степени симптоматический характер в лечении ФП, «upstream терапия» может называться патогенетической [312,313].

Одним из современных и перспективных направлений в лечении ФП является использование лекарственных препаратов, снижающих активность РААС [84,292]. Соответствующий раздел впервые появился в новых рекомендациях по диагностике и лечению ФП. Доказана ведущая роль компонентов РААС в развитии самых разнообразных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Исследования последних лет позволяют с уверенностью утверждать, что активация ключевых компонентов РААС оказывает пагубное влияние на возбудимость предсердной ткани. Результаты множества проведенных исследований показали, что снижение активности ангиотензина II и блокада РААС могут снизить число впервые выявленных случаев ФП и уменьшить количество рецидивов аритмии [10,12].

В некоторых рандомизированных исследованиях были продемонстрированы противofiброзные и антиаритмические свойства иАПФ и БРА при ФП. Применение этих лекарственных препаратов способствует уменьшению выраженности фиброза и гипертрофии

предсердий, изменения функции ионных каналов, активации медиаторов окислительного стресса и усиления воспаления, что в конечном счете уменьшает аритмогенное действие ангиотензина II.

Эффективность назначения БРА и иАПФ в первичной профилактике ФП у больных АГ была оценена во многих клинических исследованиях. Достоверное снижение новых случаев ФП при назначении блокаторов рецепторов к ангиотензину выявлено исследованиях LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) и VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) [331,289]. При этом, в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease), CAPP (Captopril Prevention Project) и STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2) статистически значимых различий в возникновении новых эпизодов ФП при назначении иАПФ или БРА не обнаружено [168, 169, 282, 348].

Различные результаты, полученные в данных исследованиях, вероятно связаны с тем, что пациентам назначались препараты разных групп, а также выборка обследованных больных имела существенные отличия. В исследованиях STOP-2 и CAPP проводилась оценка эффективности иАПФ, в исследовании LIFE пациентам был назначен лозартан, а исследовании VALUE – вальсартан. Исследования HOPE, TRANSCEND, CAPP и STOP-2 проводились на общей популяции, в исследовании LIFE наблюдались пациенты с АГ, имеющие ГЛЖ.

Одной из возможных причин низкой эффективности иАПФ в первичной профилактике ФП, которая была обнаружена в исследованиях STOP-2 и CAPP, может быть низкий процент пациентов с ГЛЖ в наблюдаемой выборке. Антиаритмический эффект БРА и иАПФ в первичной профилактике ФП вероятно связан с органопротективными свойствами данных препаратов, поэтому их применение наиболее оправдано у больных АГ с ГЛЖ.

В исследованиях CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) и Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) была продемонстрирована эффективность иАПФ и БРА во вторичной профилактике ФП у пациентов с ХСН [139, 231, 329].

В исследование SOLVD были включены больные с тяжелой ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка, длительность наблюдения составила 3 года наблюдения. У больных, которым проводилась терапия эналаприлом, число новых случаев ФП было в 4 раза ниже, чем у пациентов, получавших плацебо. Наблюдалась зависимость между снижением риска возникновения ФП и значениями ФВ ЛЖ [329].

Назначение валсартана в исследовании Val-HeFT значительно уменьшало появление новых случаев ФП, аналогичные результаты были получены в исследовании CHARM при лечении кандесартаном. Лечение иАПФ или БРА пациентов с ХСН приводило к снижению числа новых случаев ФП на 44%, что позволяет рекомендовать использование этих препаратов в первичной профилактике ФП у пациентов с недостаточностью кровообращения [139, 231, 329].

Эффективность иАПФ в первичной профилактике ФП у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, изучалась в исследованиях GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico-3) и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation). В исследовании TRACE назначение трандолаприла больным после инфаркта миокарда приводило к достоверному уменьшению новых случаев ФП [267]. Диаметрально противоположные результаты наблюдений оказались в исследовании GISSI-3, прием лизиноприла не уменьшал появление новых случаев ФП в течение 6 недель после острого инфаркта миокарда [272]. Необходимо отметить, что в исследовании GISSI-3 более 80% пациентов имели нормальные значения ФВ ЛЖ, в то время как в исследовании TRACE были включены пациенты с тяжелой ХСН. Результаты многоцентровых исследований дают основание

предполагать, что назначение иАПФ и БРА позволяет значительно уменьшить число новых случаев ФП у больных с ХСН.

В настоящее время остается актуальным вопрос вторичной профилактики ФП препаратами, блокирующими активность РААС. У больных с персистирующей формой ФП оценивалась эффективность иАПФ и БРА во вторичной профилактике аритмии после проведения кардиоверсии. Большинство работ, проведенные за последние десятилетия, доказывают статистически достоверное уменьшение рецидивов ФП после фармакологической кардиоверсии при назначении БРА или иАПФ [47,206].

В работе Ueng et al. (2003г.) было показано, что назначение эналаприла к стандартной антиаритмической терапии амиодароном после электрической кардиоверсии уменьшает число рецидивов ФП [320]. Madrid A.H. et al. (2002 и 2004г.) оценивали эффективность ирберсартана во вторичной профилактике ФП. В группе пациентов, получавших ирберсартан в сочетании с амиодароном, наблюдалось меньшее число эпизодов ФП при сравнении с контрольной группой [229-230]. Van den Berg et al. (1995 г.) доказали, что назначение лизиноприла достоверно уменьшает риск повторных пароксизмов ФП у пациентов с ХСН [323].

В исследованиях Grecu et al. (2007г.) и Belluzzi et al. (2009г.) было показано, что у больных с персистирующей формой ФП назначение иАПФ к стандартной антиаритмической терапии после кардиоверсии позволяет значительно дольше удерживать синусовый ритм [161, 93]. Tveit et al. (2007г.) изучали эффективность кандесартана во вторичной профилактике ФП. Исследователи доказали, что больные, получавшие кандесартан, имели значительно меньшее число пароксизмов ФП [319].

Применение иАПФ или БРА у больных АГ с персистирующей формой ФП позволяет не только достигнуть целевых значений АД, но и уменьшить число рецидивов ФП, по сравнению с атенололом или амлодипином. Некоторые авторы отмечают высокую эффективность применения иАПФ

или БРА у пациентов с АГ без ГЛЖ с пароксизмальной или персистирующей формой ФП [91, 288].

В исследовании GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico–Atrial Fibrillation) было продемонстрировано, что назначение валсартана в суточной дозе 320 мг в дополнение к стандартной антиаритмической терапии не уменьшает число рецидивов ФП в течение 1 года наблюдения. Также не обнаружено достоверной разницы в частоте приступов ФП при приеме иАПФ и БРА. Одним из недостатков проводимого исследования GISSI-AF можно назвать прием иАПФ в контрольной группе, что могло уменьшить у этих пациентов частоту пароксизмов ФП [135].

В трех работах Fogari et al. (2006г, 2008г) и исследовании Yin et al. (2006г.) был отмечен антиаритмический эффект иАПФ и БРА у больных с пароксизмальной ФП [146-148, 348]. Авторы показали, что применение препаратов, блокирующих РААС, достоверно уменьшает число рецидивов ФП и необходимость в приеме нагрузочных доз антиаритмических препаратов.

В исследовании J-RHYTHM II была оценена эффективность кандесартана во вторичной профилактике аритмии у больных АГ с пароксизмальной ФП. Авторы не обнаружили достоверного влияния терапии кандесартаном по сравнению с амлодипином на частоту и продолжительность рецидивов ФП. Всем больным, включенным в исследование, проводилось ежедневное мониторирование ЭКГ по телефону. Также не было отмечено влияния кандесартана на степень прогрессии ФП в постоянную форму в течение 1 года - 8% и 14% соответственно. По данным ретроспективных анализов иАПФ и БРА не снижали частоту рецидивов ФП после аблации легочных вен [344].

В настоящее время имеется недостаточно данных, позволяющих однозначно рекомендовать использование иАПФ и БРА исключительно для профилактики ФП. Антиаритмические эффекты препаратов этих групп

наиболее очевидны у пациентов, имеющих факторы риска ФП: АГ, ГЛЖ или ХСН.

В последние годы активно обсуждается роль воспаления в патогенезе развития и персистирования ФП. В рандомизированных исследованиях было отмечено увеличение плазменных концентраций гомоцистеина, С-реактивного белка и воспалительных цитокинов у пациентов с впервые выявленной и пароксизмальной формой ФП [57,59]. Профилактический эффект статинов при ФП связывают с улучшением обмена липидов; улучшением эндотелиальной функции; противовоспалительным, антиоксидантным действием; изменением текучести мембран и проводимости ионных каналов [284-287, 266]. Статины принимают участие в регуляции активности металлопротеиназ, что может играть важную роль в развитии структурного ремоделирования при ФП [204]. На животных моделях ФП статины подавляли электрическое и структурное ремоделирование предсердий и препятствовали развитию аритмии.

Однако, несмотря на большое количество экспериментальных исследований, доказывающих положительное влияние статинов в первичной профилактике ФП [143,214,222,354], нет убедительных данных, что их назначение пациентам с пароксизмальной формой ФП уменьшает частоту рецидивов ФП или способствует замедлению прогрессии аритмии в более устойчивые формы [58,80,144].

В работе Reilly S.N. и соавт. было показано уменьшение развития новых случаев ФП на 20% у пациентов с ХСН при назначении статинов [275]. Противоречивы результаты работ, изучающих влияние статинов в первичной профилактике ФП при лечении пациентов с ИБС, острым коронарным синдромом или АГ [8,277]. В исследовании Santangeli P. и соавт. (2010г) было показано, что назначение статинов может уменьшать появление пароксизмов ФП на 57% у больных с постоянным водителем ритма. Однако недостатком работы можно считать небольшое число пациентов, включенных в данное исследование [284].

Одним из наиболее перспективных направлений при назначении статинов в первичной профилактике ФП можно считать их протективных эффект в послеоперационном периоде у пациентов ИБС. В исследовании ARMYDA-3 назначение статинов приводило к снижению частоты послеоперационной ФП [266]. Однако в нескольких крупных ретроспективных исследованиях не было отмечено снижение частоты развития ФП после операций; более того, указывали даже на их аритмогенные свойства. Наиболее масштабным исследованием по изучению роли статинов в послеоперационном периоде стал мета-анализ 3 рандомизированных и 10 наблюдательных исследований на большой выборке пациентов. Результаты мета-анализа показали, что назначение статинов в послеоперационном периоде достоверно снижает число новых случаев ФП, при этом была обнаружена зависимость антиаритмического эффекта статинов от назначаемой дозы препаратов.

В работе F. Rader и соавт. в 2011 г. было показано, что раннее назначение статинов в послеоперационном периоде способствует профилактике ФП [274]. В исследование было включено 200 больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования или коррекцию клапанной патологии. Пациенты были разделены на две группы: больные первой группы принимали статины, пациенты во второй группе нет. Пароксизмы ФП в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 36 (18%) пациентов, при этом в первой группе только у 4 (7,7%) пациентов, а во второй у 32 (28%) [274].

Назначение статинов в профилактике ФП является предметом дискуссии и имеет ряд сторонников и их оппонентов. Наиболее крупный метаанализ по изучению аторвастатина в первичной и вторичной профилактике ФП был опубликован Yang Q. и соавт. в 2014 году [345]. Мета-анализ включал 18 рандомизированных исследований, целью которых было изучить влияние терапии аторвастатином на развитие и рецидивирование ФП, общее количество пациентов составило 9952 больных. В 10

исследованиях оценивался эффект аторвастатина в первичной профилактике ФП, 8 исследований было посвящено изучению вторичной профилактики аторвастатина на частоту рецидивирования ФП.

Результаты мета-анализа показали, что в первичной профилактике аторвастатин уменьшает риск развития новых случаев ФП в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования (АКШ) (ОШ=0,44, доверительный интервал 0,29-0,68, $p=0,0002$), но не влияет на развитие новых приступов ФП у пациентов без предшествующих коронарных вмешательств (ОШ=0,97, доверительный интервал 0,59-1,58, $p=0,89$). Во вторичной профилактике ФП аторвастатин не уменьшал частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии и не влиял на количество приступов при назначении антиаритмических лекарственных препаратов [345].

Данные, подтверждающие эффективность статинов в первичной или вторичной профилактике ФП (за исключением послеоперационной), недостаточны для того, чтобы дать однозначные рекомендации. В настоящее время нет однозначного мнения клиницистов по поводу выбора препарата, интенсивности или длительности лечения статинами.

Экспериментальные работы последних лет доказывают, что при появлении ФП наблюдается увеличение уровня альдостерона в плазме крови [10]. В тоже время известно, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск развития ФП в 12 раз больше, чем у больных с эссенциальной АГ [317]. Применение спиронолактона в опытах на собаках подавляло развитие фиброза предсердий и препятствовало развитию индуцируемой ФП.

В мета-анализе Lui T. И соавт. (2016 г.) были опубликованы результаты 5 клинических исследований, оценивающих применение антагонистов альдостерона в первичной профилактике ФП. Общее количество пациентов, включенных в мета-анализ составило 3640 пациентов. Авторы сделали вывод, что применение антагонистов альдостерона

уменьшает риск развития ФП на 31% у пациентов ХСН. При сравнении эффектов спиронолактона и эплеренона было установлено, что эплеренон превосходит спиронолактон в первичной профилактике ФП [220].

Исследований, изучающих роль антагонистов альдостерона во вторичной профилактике ФП не проводилось, однако результаты экспериментальных работы дают основание полагать, что спиронолактон снижает частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии у пациентов с АГ и легкой дисфункцией ЛЖ [351]. В настоящее время продолжаются несколько исследований с применением эплеренона и спиронолактона [12,208,346,311].

Одним из трендов современной кардиологии является применение препаратов полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в профилактике аритмий. ПНЖК являются универсальными компонентами мембран, оказывая на них стабилизирующее действие, снижают флюоресцентную анизотропию мембран и окислительный стресс, подавляют вызванное растяжением укорочение рефрактерного периода сердца.

Доказано, что ПНЖК влияют на проницаемость натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов и изменяют возбудимость кардиомиоцитов [44]. В экспериментальных работах на собаках, применение ПНЖК, приводило к уменьшению индукции ФП при электрокардиостимуляции. В биоптатах предсердий наблюдалось снижение экспрессии белков коннексинов 40 и 43 [245]. В исследовании Н. Mavrakіs и соавт. (2006г.) было обнаружено увеличение рефрактерности предсердной ткани и затруднение индуцирования ФП после инфузии ПНЖК больным с пароксизмальной формой ФП [238].

Результаты рандомизированных клинических исследований с применением ПНЖК оказались противоречивыми. Так, в исследованиях Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study и Cardiovascular Health Study при назначении к стандартной терапии ПНЖК наблюдалось достоверное

снижение риска развития ФП на 30-35%, однако в других исследованиях эти данные не подтвердились [286, 287].

Неоднозначны результаты применения ПНЖК для профилактики ФП после операции коронарного шунтирования. В работе Calo L., и соавт. (2005 г.) было показано, что назначение ПНЖК после шунтирования коронарных артерий в дополнение к стандартному лечению снижало риск развития новых случаев ФП на 58% [108]. В исследовании S.Nodari и соавт. (2006 г.) прием ПНЖК приводил к снижению частоты развития ФП. У больных, принимавших ПНЖК на протяжении 6 месяцев после электрической кардиоверсии, пароксизмы ФП были отмечены только в 13%, в контрольной группе аналогичный показатель составил 40% [259].

Данные об эффективности ПНЖК во вторичной профилактике ФП ограничены и противоречивы. В настоящее время нет надежных фактов, позволяющих дать какие-либо рекомендации по применению ПНЖК для первичной или вторичной профилактики ФП.

Резюме

Таким образом, в современной медицинской литературе имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению естественного течения ФП у пациентов АГ, ИБС и ХСН. Нет единого мнения о причинах прогрессирования ФП в более устойчивые формы, не определены предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях. Противоречивы данные о применении дополнительной терапии в первичной и вторичной профилактике ФП. Дальнейшее уточнение этих данных и создание унифицированного алгоритма выбора тактики ведения пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП необходимо для оптимизации лечения больных с ФП.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1 Клиническая характеристика обследованных групп

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии №2 лечебного факультета (зав. кафедрой – заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Подзолков) ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко П.В.) на базе Университетской клинической больницы №4.

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 мониторингировании 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; анемию; заболевания щитовидной железы; ожирение III степени; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания; злоупотребление алкоголем.

Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента согласно требованию п. 4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованием ВОЗ и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на

людях (1993). Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике (протокол №07-15 от 15.07.2015 года).

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. Распределение пациентов по исследуемым группам иллюстрирует рисунок 1.

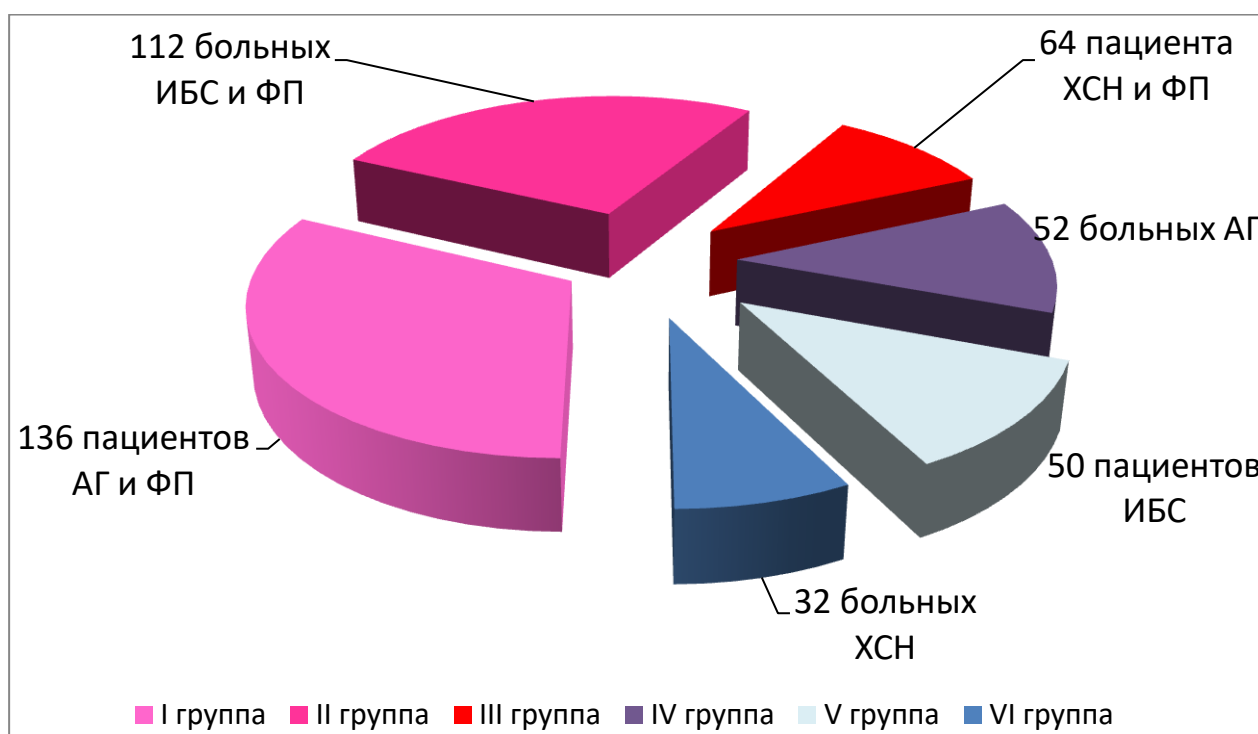


Рисунок 1. Распределение пациентов по исследуемым группам

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). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При сравнении больных АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) с пациентами АГ без нарушений сердечного ритма (НР) (IV группа) достоверных отличий по возрасту и полу выявлено не было. Возраст больных I группы находился в пределах от 34 до 61 года (в среднем $56,2 \pm 4,9$ лет), у пациентов IV группы от 35 до 65 лет (средний возраст $55,8 \pm 3,8$ года). Среди больных I группы было 80(59%) женщин и 56(41%) мужчин, при сравнении с пациентами IV группы 27(52%) и 25(48%) соответственно.

АГ 1 степени была диагностирована у 20(15%) больных I группы и 7(13%) IV группы, 2 степень - у 41(30%) и 15(29%), 3 степень - у 75(55%) и 30(58%) пациентов соответственно. Степень повышения АД иллюстрирует рисунок 2.

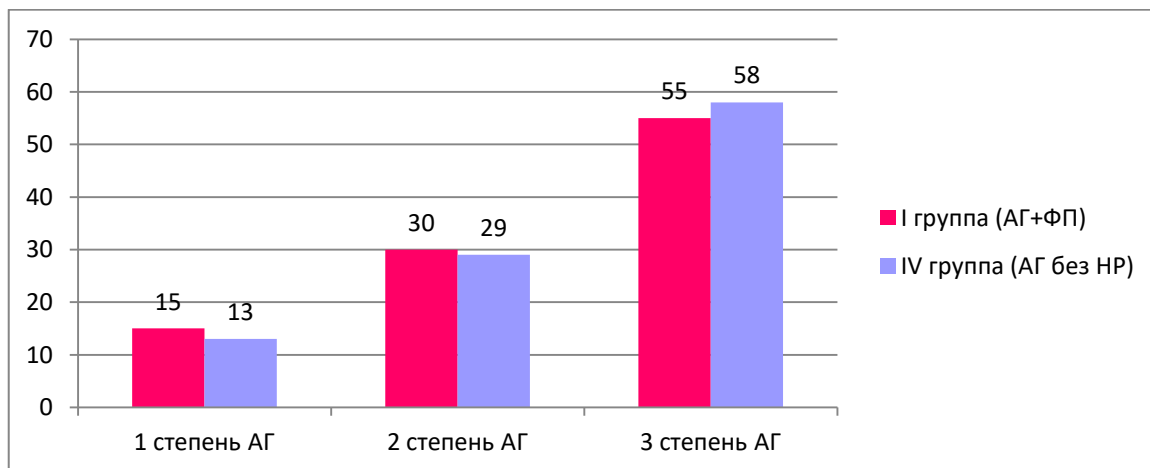


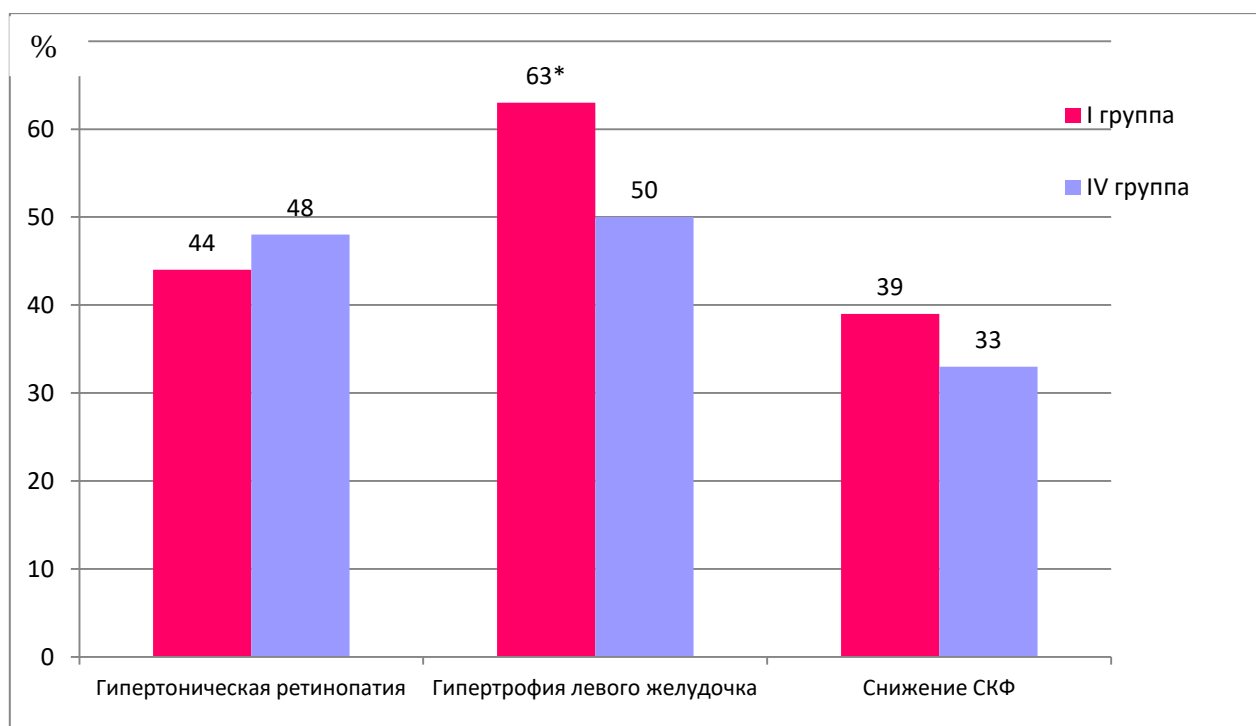
Рисунок 2. Степень повышения АД у больных I и IV группы

Таблица 1.

Клиническая характеристика основных групп (I-III) и групп сравнения (IV-VI)

Клиническая характеристика	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	p _{I-IV}	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	p _{II-V}	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без НР)	p _{III-VI}
Количество пациентов	136	52		112	50		64	32	
Средний возраст, лет	56,2±4,9	55,8±3,8	0,3	66,4±3,3	67,1±2,9	0,2	69,4±3,9	70,3±2,8	0,1
Женщины	80(59%)	27(52%)	0,1	72(64%)	27(54%)	0,1	26(41%)	14(44%)	0,08
Мужчины	56(41%)	25(48%)	0,09	40(36%)	23(46%)	0,09	38(59%)	18(56%)	0,07
АГ	136(100%)	52(100%)	0,5	40(36%)	20(40%)	0,08	22(34%)	10(31%)	0,1
ИБС:	-	-	-	112(100%)	50(100%)		64(100%)	32(100%)	
стенокардия напряжения I-III ф.к.				91(81%)	48(96%)	0,1	32(50%)	12(38%)	0,2
ИМ в анамнезе	-	-	-	25(22%)	5(10%)	0,03	44(69%)	24(75%)	0,07
ХСН (НУНА)									
I-II	25(18%)	12(23%)	0,2	40(36%)	20(40%)	0,1	-	-	-
III-IV	-	-		-	-	-	64(100%)	32(100%)	0,5
ОНМК в анамнезе	5(4%)	1(2%)	0,04	4(4%)	1(2%)	0,07	4(6%)	1(3%)	0,06
ХОБЛ	4(3%)	2(4%)	0,1	5(4%)	2(4%)	0,3	2(3%)	1(3%)	0,1
Сахарный диабет	20(15%)	15(23%)	0,09	15(13%)	5(10%)	0,1	7(11%)	3(10%)	0,2

Большинство пациентов, включенных в исследование, имели различные поражения органов-мишеней. Гипертоническая ретинопатия была диагностирована у 60(44%) больных I группы и 25(48%) пациентов IV группы. ГЛЖ по данным эхокардиографии была обнаружена у 85 (63%) пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП и 26 (50%) больных группы сравнения. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Кокрофта-Голта, менее 60 мл/мин/1.73 м² наблюдалось у 40 (39%) пациентов I группы и 17 (33%) больных IV группы. Распространенность поражения органов-мишеней представлена на рисунке 3.



**p<0,05*

Рисунок 3. Поражение органов-мишеней у пациентов I и IV группы

При сравнении поражения органов-мишеней в исследуемых группах было обнаружено, что ГЛЖ выявлялась достоверно чаще у больных АГ с рецидивирующей формой ФП, чем у пациентов с изолированной АГ без нарушений сердечного ритма ($p<0,05$).

Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых событий была сопоставима у больных I и IV группы. Курильщиками были 29 (12%) пациентов АГ с ФП и 8 (15%) больных группы сравнения; семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний имели 102 (75%) и 43 (83%) больных, сахарный диабет диагностирован у 20(15%) и 15(23%) больных соответственно. Ожирение встречалось гораздо чаще у пациентов группы сравнения (IV группа) – 14(27%) больных, чем в основной группе – 25(18%) пациентов. Большинство больных, включенных с исследование, имели более двух факторов риска (ФР), что определяет высокий риск сердечно-сосудистых событий. При сравнении общего числа факторов риска достоверных различий между группами выявлено не было. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний иллюстрирует рисунок 4.

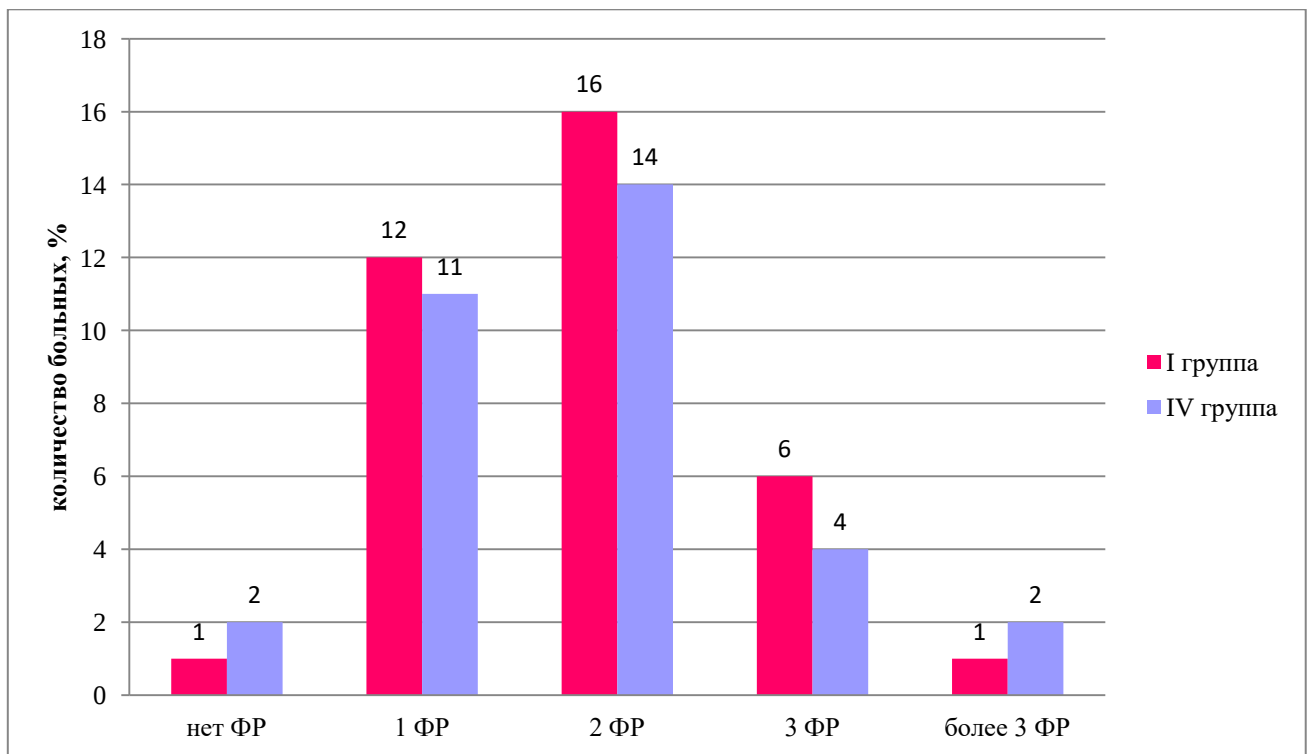


Рисунок 4. Распространенность факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний у больных I и IV группы

ОНМК в анамнезе встречалось достоверно чаще в группе АГ с рецидивирующей формой ФП - 5(4%) больных, чем в группе АГ без НР - 1(2%) пациентов ($p<0,05$). ХОБЛ диагностирована у 4(3%) и 2(4%) больных соответственно.

ХСН диагностирована у 25(18%) пациентов I группы и 12(23%) больных IV группы: I ф.к. НУНА страдали 10(7%) и 6(12%) пациентов; II ф.к. - 15 (11%) и 6(12%) больных соответственно. Достоверных различий между группами выявлено не было (рисунок 5).

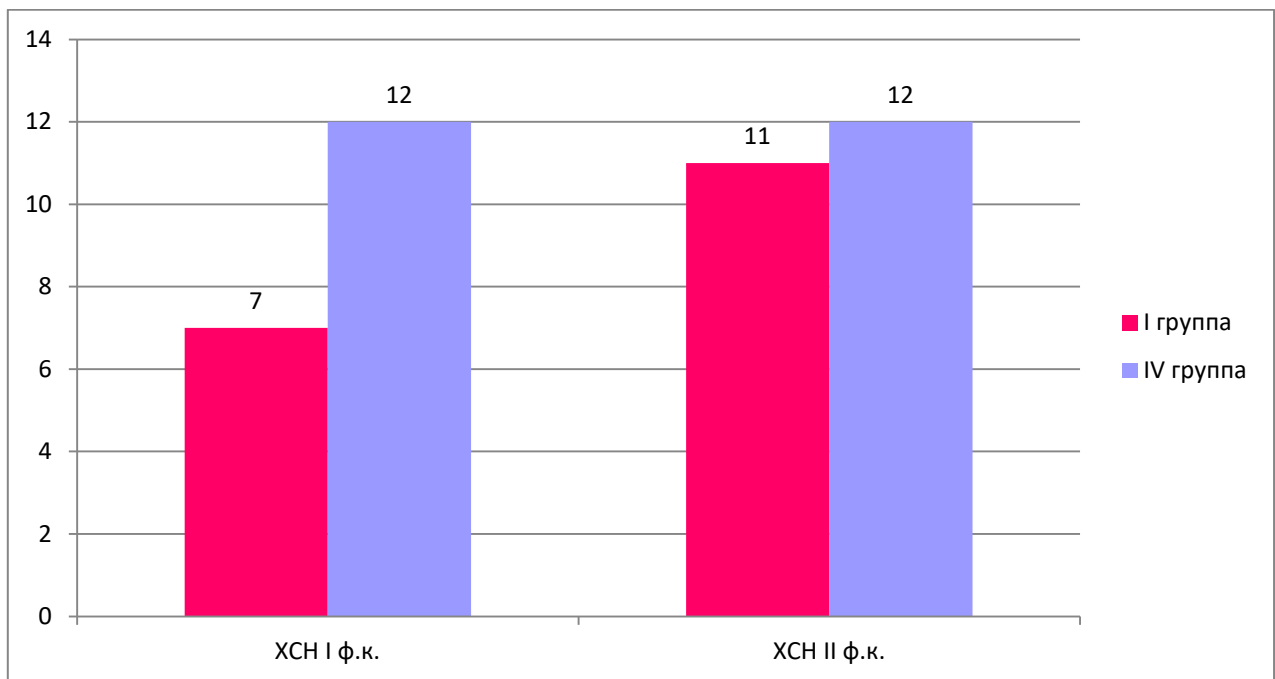


Рисунок 5. Распределение больных I и IV группы по степени тяжести ХСН

Группа больных ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) была сопоставима по полу и возрасту с группой больных ИБС без НР (V группа). Средний возраст больных во II группе составил $66,4 \pm 3,3$ лет, в V группе $67,1 \pm 2,9$ лет. Среди пациентов II группы было 72(64%) женщин и 40(36%) мужчин, в V группе – 27(54%) женщин и 23(46%) мужчин. АГ была диагностирована у 40(36%) больных II группы и 20(40%) V группы, из которых: 2 степень повышения АД имели 23(21%) и 11(22%) больных, 3 степень - 17(15%) и 10(20%) пациентов соответственно, что иллюстрирует рисунок 6.

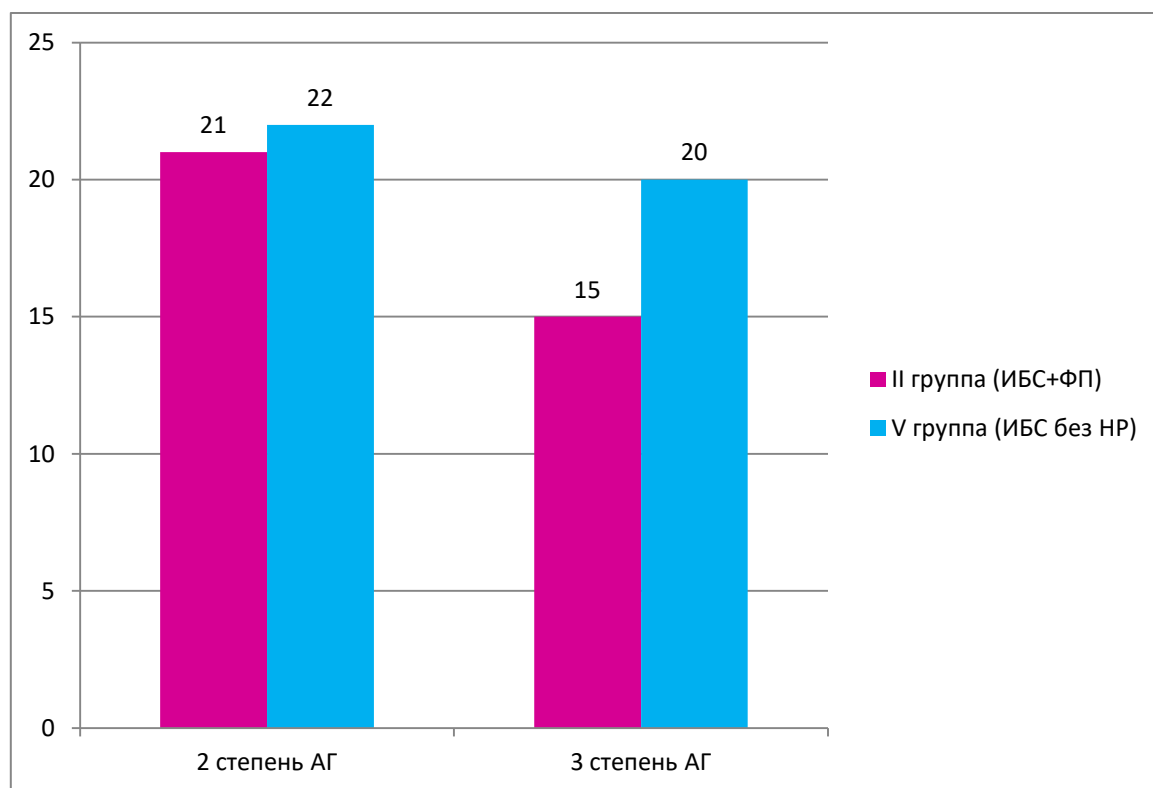


Рисунок 6. Степень повышения АД у пациентов II и V групп

Стенокардия напряжения была диагностирована у 91(81%) пациентов II группы и 48(96%) больных V группы. I ф.к. стенокардии напряжения был обнаружен у 3(3%) пациентов II группы и 1(2%) больного V группы; II ф.к. – у 44(39%) и 27(54%) пациентов; III ф.к. – у 44(39%) и 20(40%) больных соответственно, достоверных различий между группами выявлено не было. Инфаркт миокарда в анамнезе достоверно чаще встречался у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП - 25(22%) пациентов, чем в группе больных ИБС без НР - 5(10%) пациентов ($p < 0,05$), что иллюстрирует рисунок 7.

ОНМК в анамнезе имели 4(4%) больных II группы и 1(2%) пациентов V группы; ХОБЛ диагностирована у 5(4%) и 2(4%) больных; сахарный диабет - у 15(13%) и 5(10%) пациентов; ожирение - у 19(17%) и 7(14%) больных соответственно, различия были недостоверны.

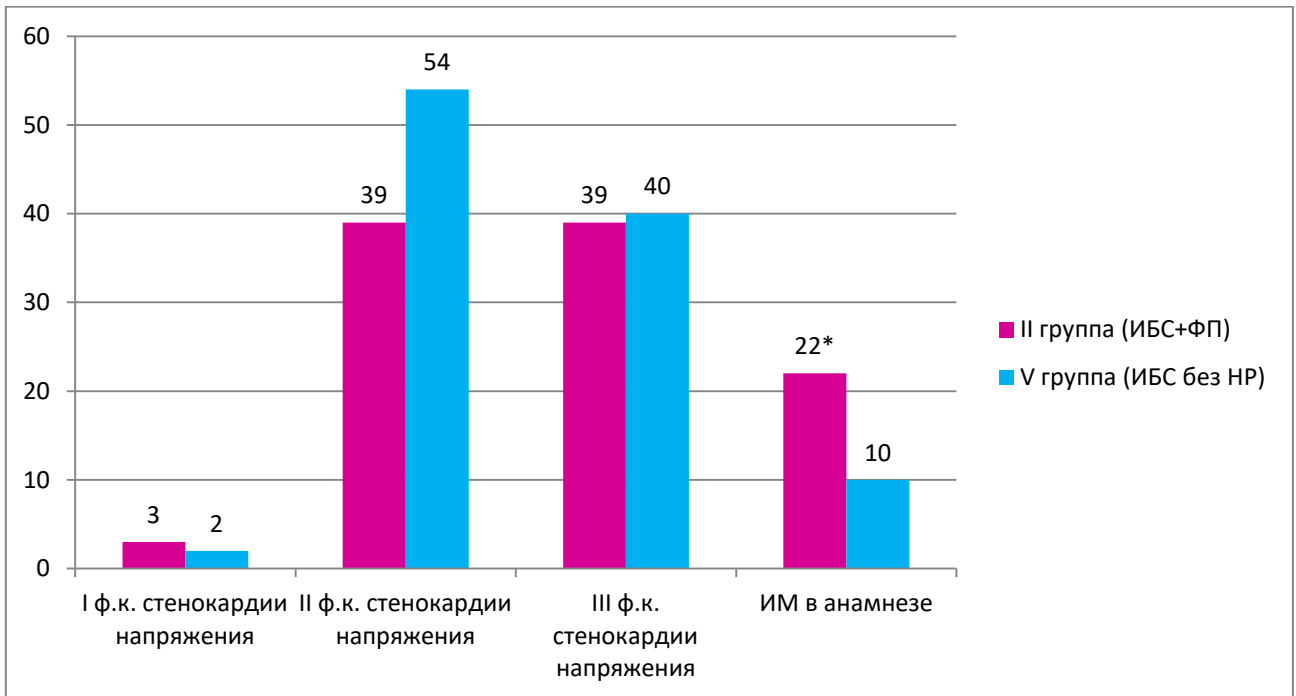


Рисунок 7. Распределение больных II и V групп по степени тяжести ИБС

ХСН диагностирована у 40(36%) больных II группы и 20(40%) пациентов V группы: I ф.к. NYHA выявлен у 10(9%) и 5(10%) больных; II ф.к. – у 30(26%) и 15(30%) пациентов соответственно, достоверных различий между группами не было (рисунок 8).

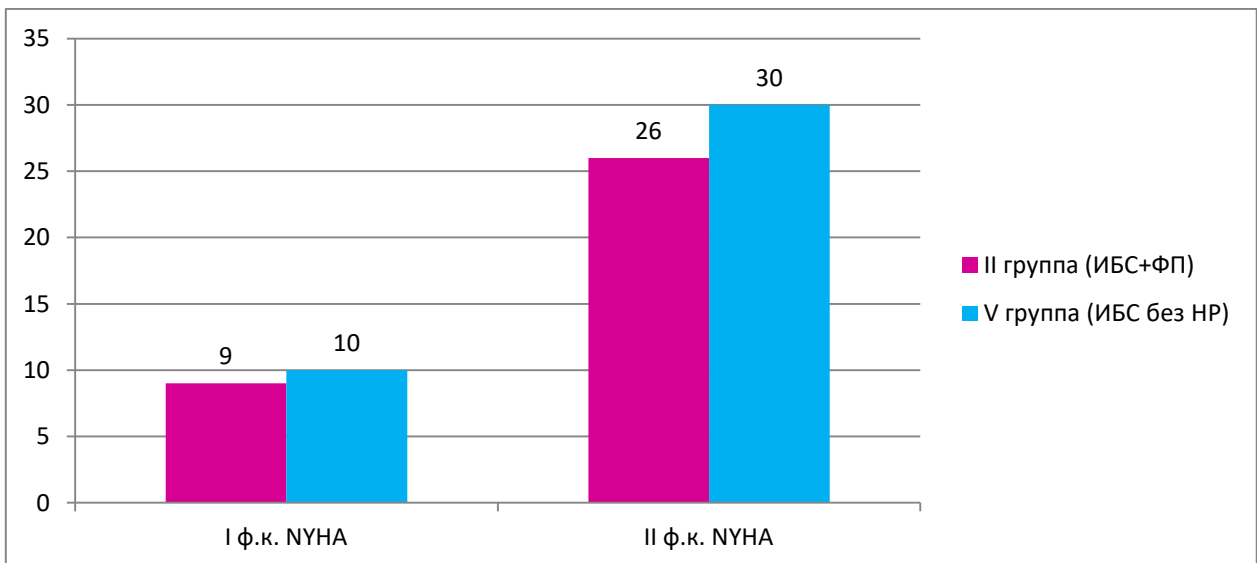


Рисунок 8. Распределение больных II и V групп по тяжести ХСН

Группа больных с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП (III группа) была сопоставима по всем основным клиническим характеристикам с соответствующей группой сравнения (VI группой). Средний возраст пациентов III группы составил $69,4 \pm 3,9$ лет, больных VI группы – $70,3 \pm 2,8$ лет. Соотношение женщин и мужчин составило 26(41%) и 38(59%) в III группе; 14(44%) и 18(56%) в VI группе.

АГ была диагностирована у 22(34%) больных III группы и 10(31%) VI группы, при этом 8(12%) и 4(12%) пациентов соответственно имели 2 степень повышения АД, 14(22%) и 6(19%) больных - 3 степень АГ, что иллюстрирует рисунок 9.

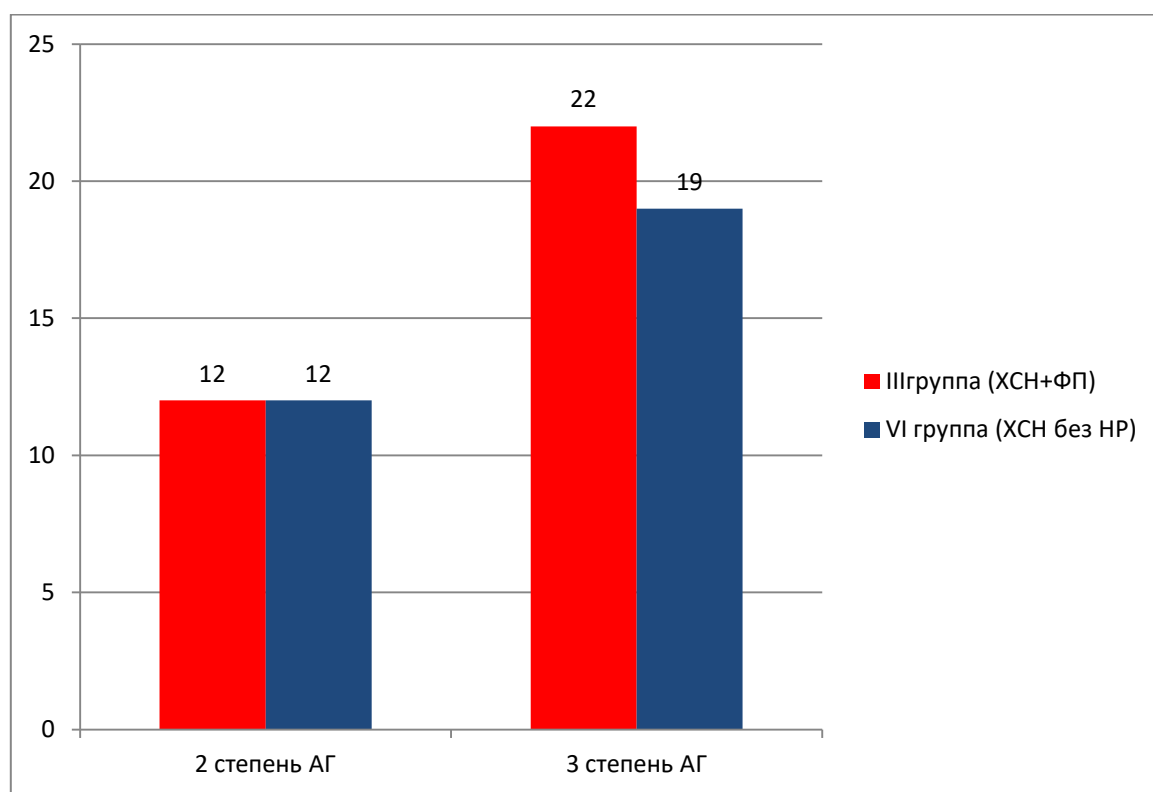


Рисунок 9. Степень повышения АД у пациентов III и VI групп

Все больные III группы и VI группы страдали ИБС: стенокардия напряжения была диагностирована у 32(50%) пациентов III группы и 12(38%) больных VI группы, инфаркт миокарда в анамнезе имели 44(69%) и 24(75%) пациентов соответственно (рисунок 10).

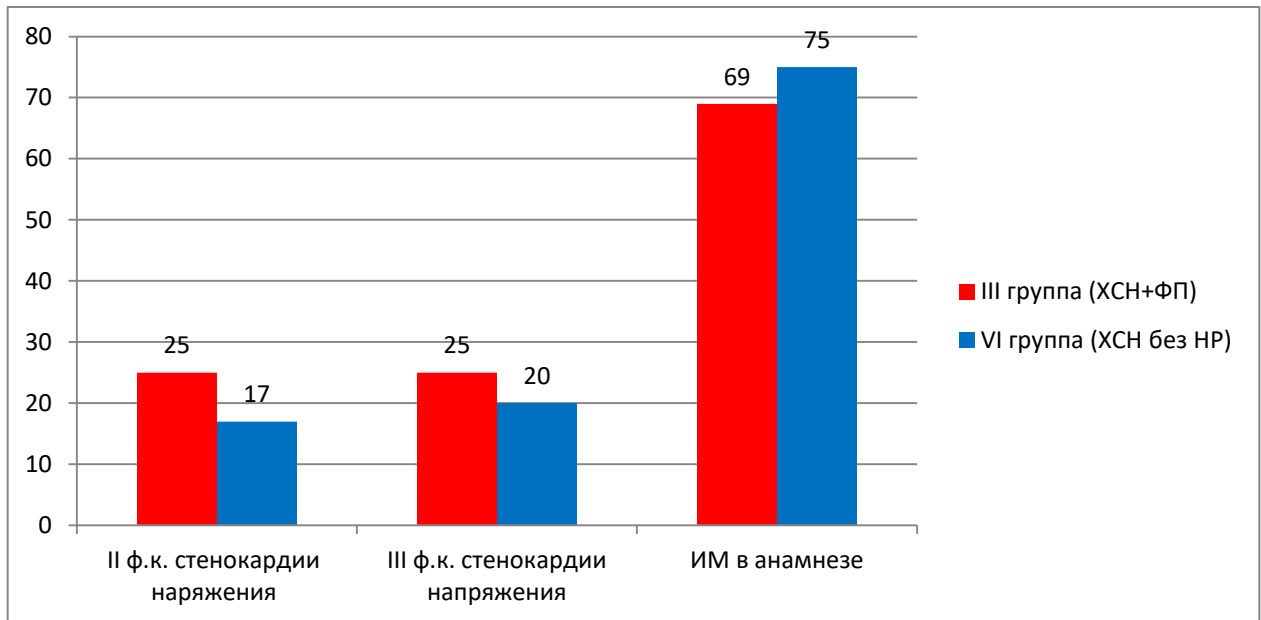


Рисунок 10. Распределение больных III и VI групп по тяжести ИБС

Достоверных различий между группами по распространенности ХОБЛ, сахарного диабета, ожирения выявлено не было. ОНМК в анамнезе имели 4(6%) больных III группы и 1(3%) пациентов VI группы. ХСН диагностирована у 64(100%) больных III группы и 32(100%) пациента VI группы: III ф.к. NYHA выявлен у 32(50%) и 17(53%) больных; IV ф.к. – у 32(50%) и 15(47%) пациентов соответственно, достоверных различий между группами не было (рисунок 11).

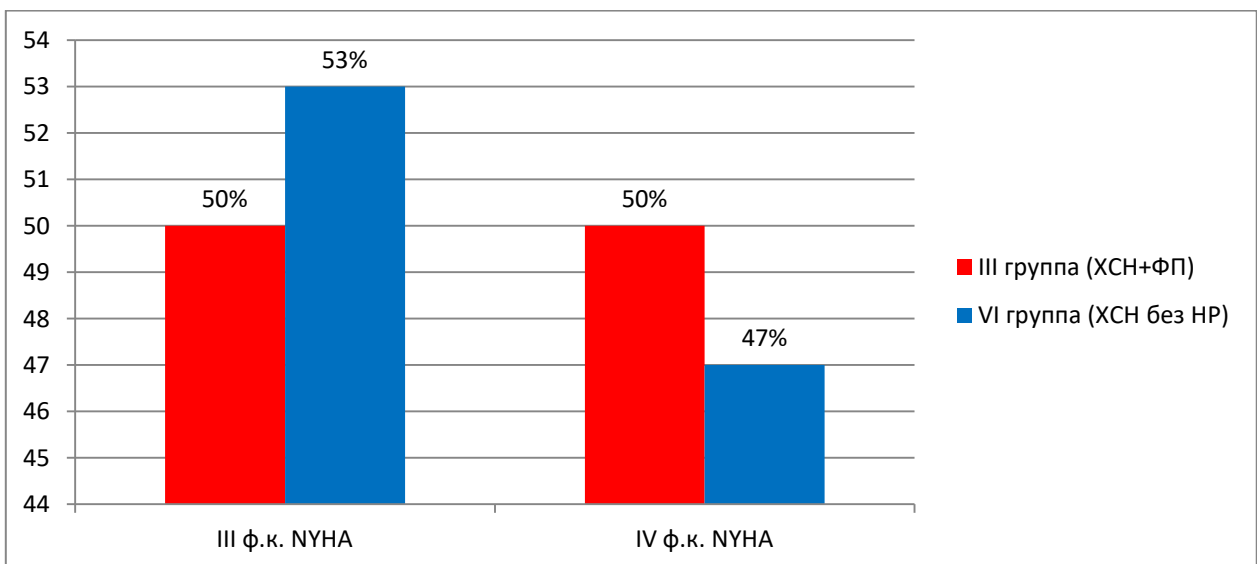


Рисунок 11. Распределение больных III и VI групп по тяжести ХСН

Больные I, II и III групп страдали рецидивирующей формой ФП. Длительность существования ФП не имела достоверных отличий и составила $1,9 \pm 0,9$ лет в I группе, $2,1 \pm 0,5$ лет во II группе и $2,5 \pm 0,3$ лет в III группе. Частота возникновения пароксизмов ФП у пациентов АГ колебалась от 3 раз в неделю до 1 раза в 3 месяца и составила в среднем $2,7 \pm 1,0$ эпизода в месяц, а соотношение пароксизмальной к персистирующей форме ФП - 30(22%)/106(78%). В группе больных ИБС приступы ФП возникали в среднем с частотой $2,5 \pm 1,0$ эпизодов в месяц, 20(18%) больных страдали пароксизмальной формой ФП и 92 (82%) пациентов - персистирующей формой аритмии. Все пациенты с тяжелой ХСН - 64(100%) больных имели персистирующую форму ФП с частыми рецидивами $3,1 \pm 1,0$ эпизода в месяц, у 25(39%) диагностирована длительно персистирующая форма ФП, продолжающаяся более 1 года. Аритмический анамнез больных с рецидивирующей формой ФП представлен в таблице 2.

Таблица 2.

Аритмический анамнез пациентов I, II и III группы

	I группа	II группа	III группа	$p_{I-II}/p_{II-III}/p_{I-III}$
Длительность ФП, годы	$1,9 \pm 0,9$	$2,1 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,3$	0,2/0,1/0,2
Частота пароксизмов ФП, эпизодов в месяц	$2,7 \pm 1,0$	$2,5 \pm 1,0$	$3,1 \pm 1,0$	0,1/0,02/0,01
Пароксизмальная/персистирующая форма ФП	30(22%)/106(78%)	20(18%)/92(82%)	-/ 64(100%)	0,09/-/- 0,06/0,01/0,002

Для оценки степени тяжести клинических симптомов аритмии использовался недавно предложенный индекс Европейской ассоциацией сердечного ритма (индекс EHRA). Данный показатель предполагает анализ только симптомов, которые связаны с ФП и проходят или уменьшаются после

восстановления синусового ритма или эффективного контроля ЧСС. Значения индекса EHRA в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Значение индекса EHRA в I, II и III группах

Индекс EHRA	Группа I	Группа II	Группа III	$p_{I-II}/p_{II-III}/p_{I-III}$
EHRA I	30(22%)	25(22%)	12(19%)	0,5/0,5/0,2
EHRA II	32(24%)	28(25%)	15(23%)	0,1/0,08/0,09
EHRA III	38(28%)	39(35%)	17(27%)	0,07/0,09/0,2
EHRA IV	36(26%)	20(18%)	20(31%)	0,2/0,07/0,06

При сравнении индекса EHRA в исследуемых группах достоверных различий выявлено не было. I класс шкалы EHRA был диагностирован у 30(22%) больных I группы, у 25(22%) пациентов II группы и 12(19%) больных III группы; II класс EHRA у 32(24%), 28(25%) и 15(23%); III класс у 38(28%), 39(35%) и 17(27%); IV класс у 36(26%), 20(18%) и 20(31%) больных соответственно.

Одним из наиболее важных показателей прогноза у больных с ФП является оценка риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и оценка риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Среднее значение баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у пациентов III группы было достоверно выше и составило $3,6 \pm 0,9$ баллов, при сравнении с пациентами I группы - $2,1 \pm 0,7$ баллов и больными II группы – $2,5 \pm 0,9$ баллов. Среднее значение баллов по шкале HAS-BLED было также достоверно выше в III группе – $2,4 \pm 0,6$, чем в I и во II группах – $1,7 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,3$ баллов соответственно (рисунок 12). Пациенты ХСН и рецидивирующей формой ФП имели более высокий риск возникновения тромбоэмболических осложнений и кровотечений, чем больные АГ с ФП и пациенты ИБС с ФП.

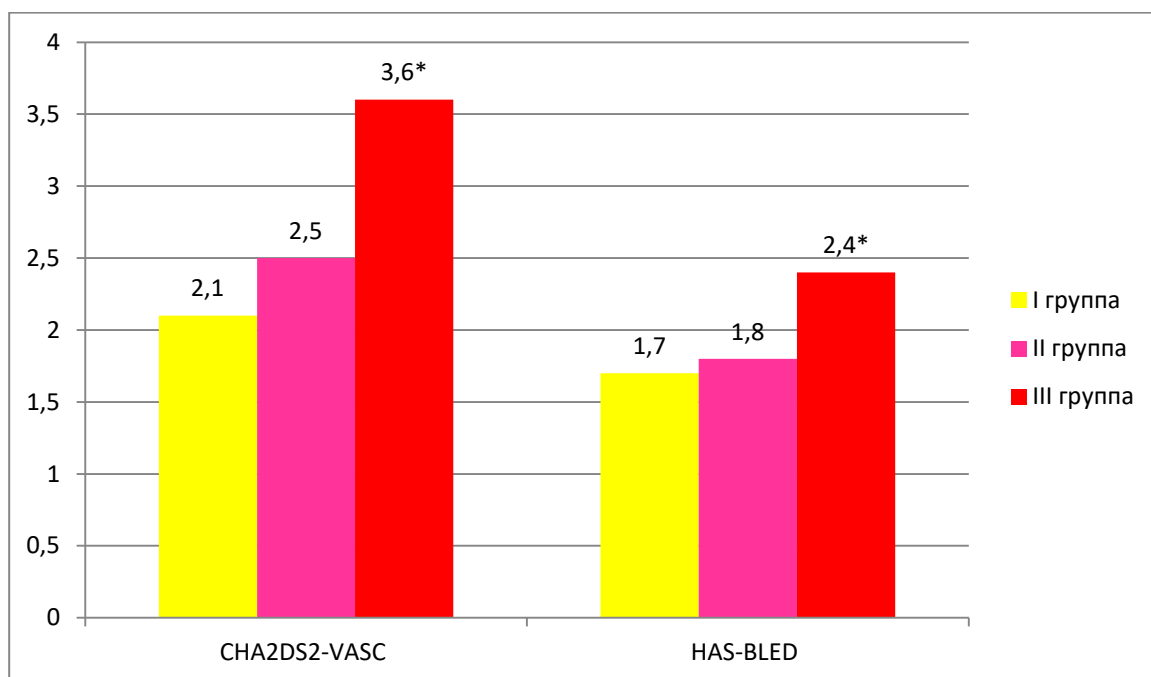


Рисунок 12. Средние значения баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED в I, II и III группе

Все больные, включенные в исследование, получали медикаментозное лечение, что представлено в таблице 4. Для лечения АГ назначались ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты кальция, диуретики и бета-блокаторы. Большинство пациентов, включенных в исследование, получали комбинацию 2 и более гипотензивных препаратов.

Ингибиторы АПФ принимали 79(58%) больных I группы и 24(46%) пациентов IV группы; 36(32%) больных II группы и 21(42%) пациента V группы; 52(81%) больных III группы и 27(84%) пациентов VI группы. БРА получали соответственно 27(20%) и 2(10%) больных I и IV группы; 11(10%) и 4(8%) пациентов II и V группы; 12(19%) и 5(16%) больных III и VI группы. 31(23%) больной I группы и 12(23%) пациентов IV группы; 7(6%) больных II группы и 4(8%) пациентов V группы использовали антагонисты кальция. Достоверной разницы между соответствующими парами групп выявлено не было.

Таблица 4.

Лекарственная терапия, проводимая в исследуемых группах

Группа лекарственных препаратов	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	pI-IV	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	pII-V	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без НР)	pIII-VI
Антигипертензивные препараты и диуретики									
Ингибиторы АПФ	79(58%)	24(46%)	0,2	36(32%)	21(42%)	0,09	52(81%)	27(84%)	0,3
Блокаторы рецепторов ангиотензина	27(20%)	2(10%)	0,04	11(10%)	4(8%)	0,1	12(19%)	5(16%)	0,08
Антагонисты кальция	31(23%)	12(23%)	0,3	7(6%)	4(8%)	0,2	-	-	-
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	38(28%)	17(33%)	0,1	10(9%)	6(12%)	0,1	24(38%)	12(38%)	0,08
Петлевые диуретики	-	-	-	-	-	-	32(50%)	20(63%)	0,07
Антагонисты альдостерона	-	-	-	-	-	-	55(86%)	29(91%)	0,2
Бета-блокаторы	74(54%)	5(10%)	0,02	75(67%)	45(90%)	0,01	48(75%)	27(85%)	0,3
Антитромботические препараты									
Ацетилсалициловая кислота	5(4%)	8(15%)	0,04	10(9%)	47(94%)	0,004	9(21%)	23(72%)	0,002
Варфарин	75(55%)	-	-	56(50%)	-	-	25(60%)	4(13%)	0,003
НОАК	25(18%)	-	-	21(19%)	-	-	6(14%)	-	-

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики принимали 38 (28%) пациентов I группы и 17(33%) больных IV группы; 10(9%) пациентов II группы и 6(12%) больных V группы; 24(38%) пациентов III группы и 12(38%) больных VI группы. Петлевые диуретики и антагонисты альдостерона назначались только больным с тяжелой ХСН (III и VI группа).

Бета-адреноблокаторы использовали 74(54%) больных АГ с ФП и 5(10%) пациентов АГ без НР ($p<0,05$); 75(67%) больных ИБС с ФП и 45(90%) пациентов ИБС без НР ($p<0,05$); 48(75%) ХСН с ФП и 27(85%) больных ХСН без НР. Достоверных отличий между соответствующими парами групп выявлено не было

Для профилактики тромбоэмболических осложнений пациенты с аритмией получали терапию антикоагулянтами. Терапия варфарином назначалась 75(55%) пациентам I группы, 56(50%) больным II группы и 25(60%) пациентам III группы. Значение международного нормализованного отношения (МНО) у всех пациентов, принимавших варфарин, находилось в пределах от 2,0 до 3,0. Новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этаксилат или ривароксабан) получали 25(18%) больных I группы, 21 (19%) пациентов II группы и 18(28%) больных III группы. Ацетилсалициловую кислоту получали достоверно чаще пациенты групп сравнения (IV,V и VI групп), чем больные с ФП.

Для профилактики пароксизмов ФП больным I, II и III группы назначалась антиаритмическая терапия (таблица 5). Антиаритмические препараты IC класса (этализин, аллапинин или пропafenон) принимали 31(23%) пациент АГ с рецидивирующей формой ФП. Больным II и III групп антиаритмические препараты IC класса не назначались.

Таблица 5.

Антиаритмическая терапия, проводимая пациентам I, II и III групп

Антиаритмический препарат	I группа	II группа	III группа	$p_{I-II}/p_{II-III}/p_{I-III}$
Антиаритмические препараты IC класса	31(23%)	-	-	-
Соталол	17(13%)	26(23%)	-	0,03/-/-
Амиодарон	31(23%)	30(27%)	30(47%)	0,09/0,1/0,03
Бета-адреноблокаторы	74(54%)	75(67%)	48(75%)	0,01/-/0,007
Верапамил	3(2%)	-	-	-
Дигоксин	-	-	14(22%)	-

Соталол получали 17(13%) больных I группы и 26(23%) пациентов II группы, пациентам III группы терапия соталолом не проводилась ($p < 0,05$). Амиодарон принимали 31(23%) больных I группы, 30(27%) пациентов II группы и 30(47%) больных III группы.

Для контроля ЧЖС пациентам назначались бета-адреноблокаторы, верапамил или дигоксин. Бета-адреноблокаторы достоверно чаще получали пациенты II и III групп – 95(85%) и 48(75%) больных, при сравнении с больными I группы – 74(54%) пациентов. Часть больных принимали комбинацию антиаритмических препаратов IC класса с бета-адреноблокаторами или антиаритмических препаратов III класса с бета-адреноблокаторами. Верапамил для контроля ЧЖС принимали 3(2%) больных I группы. Дигоксин принимали только 14(22%) пациентов с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП.

2.2 Дизайн исследования

Проспективное наблюдение за больными проводилось с сентября 2010 по июнь 2016 год (средняя продолжительность наблюдения составила 60 ± 3 месяцев) и включало выполнение каждые 3 месяца телефонных контактов с пациентами, ежегодное проведение 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 13.

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).

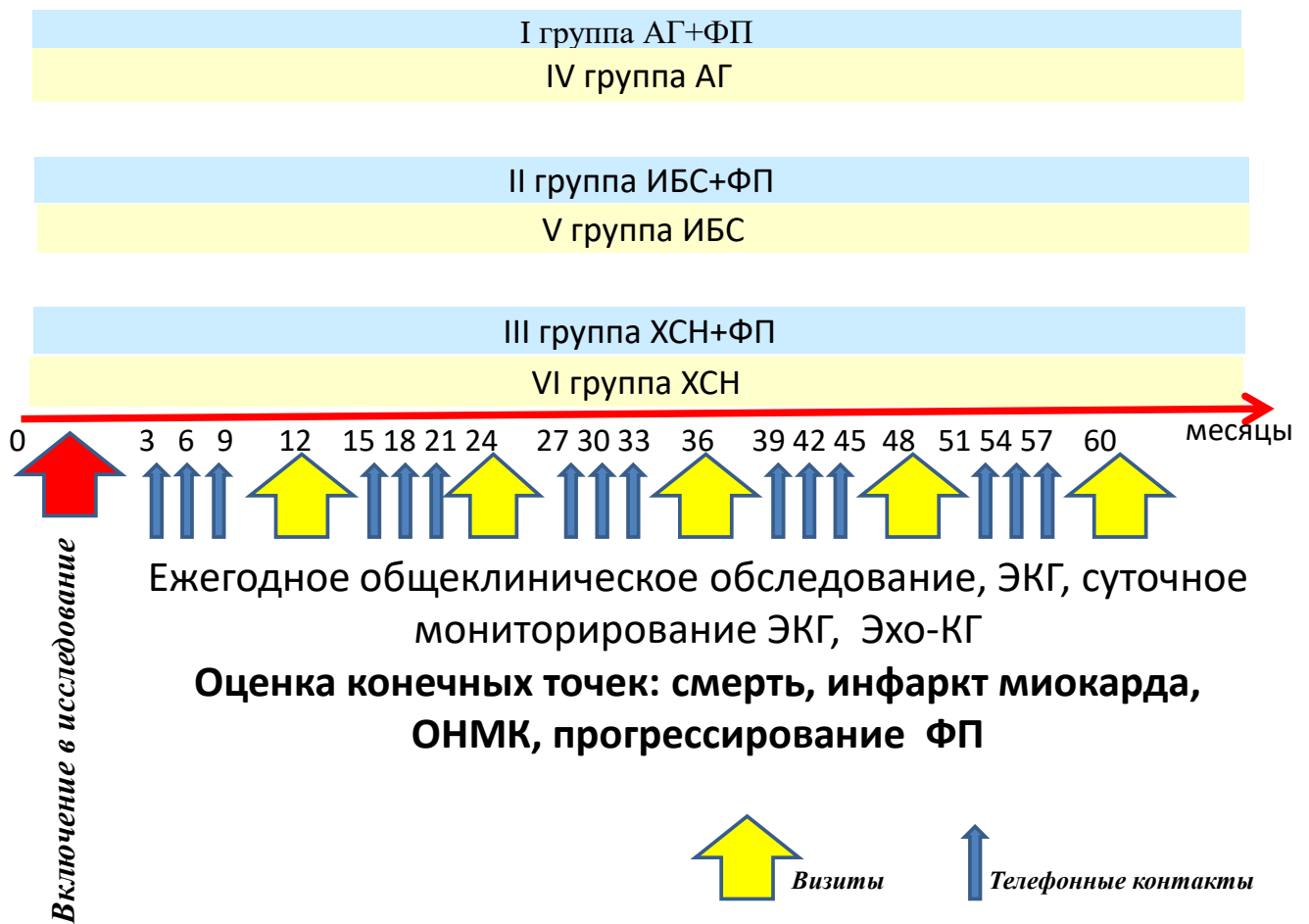


Рисунок 13. Дизайн исследования

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).

2.3 Методы обследования больных

2.3.1.Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнялось для определения средней суточной частоты сердечных сокращений, регистрации нарушений ритма и проводимости и вариабельности ритма сердца на длинных промежутках времени проводили с использованием 3-х канального регистратора CardioMEM CM 3000 фирмы «Getemed» (Германия). Система анализа данных – программа CardioDay.

Результаты анализа включали данные о наличии нарушений ритма сердца и проводимости, ЧСС, ишемических изменений сегмента ST, вариабельности сердечного ритма, трансторакального импеданса. Оценивались следующие параметры вариабельности сердечного ритма: стандартное отклонение интервала RR (standard deviation, SDNN, мс), стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты (standard deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, мс), процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (percentage of successive intervals differing by more than 50 ms, pNN50), корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent normal R-R intervals, rMSSD), высокочастотные (High Frequency - HF), низкочастотные (Low Frequency - LF) спектральные показатели и индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF [3,51]. Нормативные значения параметров вариабельности сердечного ритма приведены в таблице 6.

Таблица 6.

Нормативы значений параметров вариабельности сердечного ритма

Показатель	Нормальные значения
SDNN, мс	141±38
SDANN, мс	127±34

RMSSD, мс	27±11
PNN50, %	10±9,5
LF мс ²	1170±416
HF мс ²	975±203
LF/HF	1,5-2,0

2.3.2 Эхокардиография

Сократительную функцию сердца оценивали с помощью эхокардиографии на аппарате «Siemens» (Германия), датчиком с частотой 3,74 МГц. Использовались стандартные позиции из парастернального доступа. В М- и В- модальных режимах изучали следующие показатели:

- фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ, N>40%);
- передне-задний конечно-диастолический размер левого предсердия (норма менее 4,0 см);
- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, норма 3,8-5,6 см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ, норма 2,5-3,6 см);
- ударный объем (УО, норма 60-100 мл)
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС ЛЖ, норма менее 1,1см);
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП ЛЖ, норма менее 1,1см).
- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), Масса миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux B.R. ReichekN.:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДРЛЖ} + \text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДРЛЖ}^3] - 13,6(\text{г}).;$$
- индекс массы миокарда, г/м² (ИММЛЖ). Индекс массы миокарда (ИММЛЖ) определяли как отношение показателя массы миокарда к площади поверхности тела. Общепринятыми критериями диагностики явной ГЛЖ

являются значения ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин и 115 г/м² на площадь поверхности тела у мужчин.

- соотношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения (Е/А).

По результатам проведенной эхокардиографии определялся тип ремоделирования ЛЖ [56]. Деление на типы ремоделирования ЛЖ осуществлялось с использованием значений относительной толщины стенок (ОТС) и ИММЛЖ. Расчет ОТС проводился по формуле: $ОТС = (ТМЖП + ТЗСЛЖ) / КДР$.

Нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась при ОТС <0,42 и нормальных значениях ИММЛЖ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ было диагностировано при ОТС ≥0,42 и нормальном ИММЛЖ; эксцентрическая ГЛЖ при ОТС <0,42 и увеличении ИММЛЖ; концентрическая ГЛЖ при ОТС ≥0,42 и увеличении ИММЛЖ.

2.3.3 Методика равновесной радиовентрикулографии

Для оценки сократительной функции миокарда выполнялась равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ) по стандартной методике. Информация регистрировалась с помощью гамма-камеры BASICAM (фирма «Siemens», ФРГ) и системы обработки данных «Рада Голд+». Пациентам с ФП РРВГ выполнялась во время сохранения синусового ритма.

После регистрации исходных значений РРВГ проводилась повторная оценка сократительной функции миокарда через 30 минут после сублингвального приема 1 мг нитроглицерина.

Нормальные значения РРВГ представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Диапазон нормальных значений параметров сократительной функции миокарда ЛЖ по данным РРВГ

Показатели	Значения
Фракция выброса ЛЖ, %	Более 55
Ударный объем ЛЖ, мл	80-100
КДО ЛЖ, мл	120-150
КСО ЛЖ, мл	40-60
Наполнение за 1/3 диастолы ЛЖ, %/с	22-40
Выброс за 1/3 систолы ЛЖ, %/с	15-30
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, %/с	280-400
Максимальная скорость изгнания ЛЖ, %/с	280-400
Средняя скорость изгнания ЛЖ, %/с	150-250
Вклад предсердия в диастолу ЛЖ, %	20-25

2.3.4 Исследование параметров жесткости сосудистой стенки

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, который характеризует величину отраженной волны.

Обследование проводили в положении пациента сидя, после 10-минутного отдыха, в ранние утренние часы. В течение 1 часа перед обследованием пациента просили воздержаться от курения, употребления кофеин-содержащих напитков. Пережимную измерительную манжету накладывали на левое плечо; середина манжеты находилась на уровне четвертого межреберья, середина приемной манжеты – над проекцией плечевой

артерии; нижний край манжеты – на 2,5 см выше локтевой ямки. Рука опиралась на твердую поверхность, лежала спокойно и без напряжения.

Согласно инструкции по применению анализатора производилась регистрация 3 осциллограмм с интервалом не менее 2 минут. В течение всего периода измерений пациент не делал резких движений, не разрешается разговаривать.

Далее полученные данные подвергались компьютерной обработке с помощью прилагаемого к анализатору программного пакета.

Анализировались следующие показатели:

- Линейная скорость кровотока (СКЛ), см/сек – скорость продвижения крови по сосуду с определенным просветом, определяющаяся УО, величиной пульсового АД и растяжимостью сосудистой стенки. Повышение значения свидетельствует о снижении площади поперечного сечения сосуда и повышении объемной скорости выброса ЛЖ.

- Скорость пульсовой волны (СПВ), см/сек – характеристика упруго-вязкого состояния сосуда и его тонуса. Она зависит от растяжимости сосудов и от соотношения толщины сосудистой стенки к его радиусу. Чем ригиднее и толще сосуд, тем больше скорость пульсовой волны. Повышенное значение свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки и высоком тонусе гладкой мускулатуры. Показатели ниже нормы характеризуют снижение упругого сопротивления сосудистой стенки и сосудистого тонуса. Нормальное значение СПВ у здоровых лиц не должно превышать 10 м/сек.

- Податливость сосудистой системы или системная податливость (ПОДСС), мл/мм рт.ст. – ответная, согласованная с АД, пропускная способность артериального русла крупных артерий. ПОДСС определяется как отношение изменения объема к изменению давления: УО/пульсовое АД.

Повышение значения свидетельствует об увеличении жесткости сосудистой стенки.

- Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), дин/см/с^{-5} .
Определяет общую величину просвета прекапиллярного русла, степень тонического напряжения стенки артериол. Повышенное значение свидетельствует о несоответствии просвета прекапиллярного русла минутному объему крови и повышении тонуса капилляров.

2.3.5 Определение сосудодвигательной функции эндотелия

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D. Celermajer (1992) [114]. 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). Триплексный режим сканирования (В режим, цветное доплеровское картирование потока и спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с линейным датчиком с частотой 7 МГц предусматривали измерение внутрисосудистого диаметра плечевой артерии. Параметры установки (место локации, частота сканирования, параметры аппаратного расчета) остались постоянными на протяжении исследования.

Обследование проводилось утром натощак в положении пациента на спине после 15-минутного отдыха при температуре воздуха в помещении 22°C. Плечевая артерия лоцировалась в продольном разрезе на 2-5 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли в области между внутренней (по отношению к просвету сосуда поверхностью интимы) передней и задней стенкой сосуда. Параллельно проводился мониторинг скоростных показателей в просвете сосуда.

Затем выполнялась функциональная проба с реактивной гиперемией: на плечо выше области измерения накладывалась пневматическая манжета и накачивалась до отметки 200 мм рт. ст. Фаза окклюзии составляла 5 минут. Измерение диаметра артерии выполнялось исходно и повторно в течение минуты сразу после сдувания манжеты.

Сосудодвигательная функция эндотелия изучалась путем определения динамики кровотока в плечевой артерии и изменения ее диаметра в состоянии покоя и во время реактивной гиперемии. Степень расширения сосуда выражалась в проценте прироста его диаметра по отношению к исходному. Согласно общепринятым стандартам нормальная реакция плечевой артерии соответствует увеличению ее диаметра после декомпрессии более чем на 10%. Снижение значений показателя ЭЗВД плечевой артерии менее 10% свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия.

2.3.6 Исследование уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия и плазменных концентраций мозгового и предсердного натрийуретических пептидов

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. Забор крови осуществлялся в ранние утренние часы, натощак, из кубитальной вены в вакуумные контейнеры, содержавшие цитрат натрия (3,2%) или ЭДТА-напыление. Через 30 минут кровь центрифугировали со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 15 минут, полученную плазму переливали в транспортную пробирку.

В дальнейшем приготовление и хранение плазмы крови выполнялось в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкциях к наборам реактивов. Исследование уровня биохимических маркеров дисфункции эндотелия проводилось по методике «ELISA» с использованием микропланшетного фотометра Anthos 2020 (Biochrom Ltd, Великобритания), промывающего устройства для микропланшетов Anthos Fluido 2 (Biochrom Ltd, Великобритания), автоматического иммуноферментного планшетного анализатора Personal Lab TM (Adaltis, Италия) (550 нм).

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.

Для исследования уровня уровней NT-proBNP и NT-proANP применялся иммуноферментный набор 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.

2.4 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. Для переменных с правильным распределением данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения; для переменных с неправильным распределением – в виде медианы и интерквартильного интервала (в скобках указаны значения 25 и 75 перцентилей). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^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). По величине коэффициента корреляции (R) оценивалась сила связи: $R \geq 0,7$ – сильная, R от 0,3 до 0,7 – средняя и $R \leq 0,3$ – слабая. Направленность корреляционной связи определялась по знаку коэффициента корреляции. Для выявления связи между несколькими независимыми переменными использовался множественный линейный регрессионный анализ.

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. Для этих показателей рассчитывался относительный риск (ОР). Несколько независимых прогностических факторов прогрессии ФП объединялись в одну формулу в модели множественной регрессии Кокса. Для данной формулы также определялся ОР.

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) с доверительным интервалом (ДИ) 95%, чувствительности с 95% ДИ, специфичности с 95% ДИ, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя оценивалась как статистически значимая при условии, если нижняя граница 95%ДИ величины AUC составляла более 0,5. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Глава 3. Результаты исследования

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

3.1.1. Показатели эхокардиографии, жесткости сосудистой стенки и функции эндотелия у больных АГ с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения

Структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) и больных АГ без нарушений сердечного ритма (IV группа) оценивалось при выполнении Эхо-КГ. Все больные I и IV групп имели нормальные значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), конечного диастолического и конечного систолического объема левого желудочка (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), что представлено в таблице 8.

Таблица 8.

Показатели эхокардиографии у больных I и IV группы

Показатели	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	P _{I-IV}
Фракция выброса ЛЖ, %	65,4±4,3	66,1±3,99	0,28
КДР ЛЖ, см	4,8±0,7	4,5±0,6	0,19
КСР ЛЖ, см	3,3±0,6	3,2±0,9	0,15
ТЗС ЛЖ, см	1,4±0,2	1,2±0,1	0,02*
ТМЖП, см	1,4±0,2	1,2±0,1	0,04*
ОТС	0,46±0,1	0,41±0,1	0,002*
ИММ ЛЖ г/м ²	134,4±21,8	121,4±15,2	0,001*
Передне-задний размер ЛП, см	4,5±0,2	3,9±0,3	0,002*
Е/А	0,8±0,27	1,01±0,23	0,004*

*- $p < 0,05$

ТЗС ЛЖ и ТМЖП были достоверно больше у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП, при сравнении с больными АГ без нарушений

сердечного ритма ($p<0,05$). Достоверное увеличение ОТС наблюдалось у пациентов I группы - $0,46\pm0,1$ при сравнении с аналогичным показателем в IV группе - $0,41\pm0,1$ ($p<0,05$). ИММ ЛЖ был также достоверно выше у пациентов I группы - $134,2\pm21,8$ г/м², при сравнении с больными IV группы $121,4\pm15,2$ г/м² ($p<0,05$), что характеризует большую степень ГЛЖ у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП.

В исследуемых группах были выделены следующие типы ГЛЖ: концентрическая ГЛЖ обнаружена у 55 (40%) больных I группы и 18 (35%) больных IV группы; эксцентрическая ГЛЖ диагностирована у 15(11%) и 4(8%) пациентов; концентрическое ремоделирование ЛЖ - у 15(11%) и 4(8%) пациентов соответственно (рисунок 14).

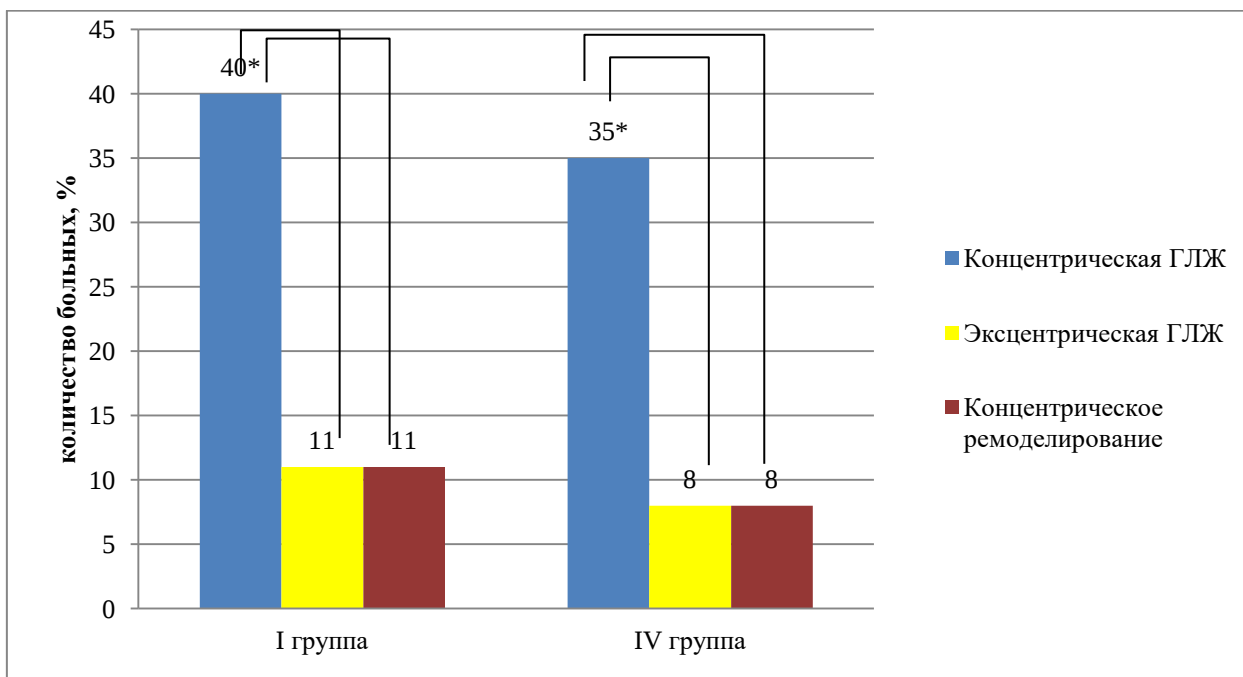


Рисунок 14. Распространенность различных типов ГЛЖ у пациентов I и IV группы

Концентрическая ГЛЖ выявлялась достоверно чаще, чем эксцентрическая ГЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ как в I, так и в IV группах.

Размер ЛП у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП был достоверно больше – $4,5\pm0,2$ см, чем у больных АГ без нарушений сердечного ритма $-3,9\pm0,3$ ($p<0,05$). При этом значения соотношения Е/А у

пациентов I группы было менее 1,0, что характеризует появление диастолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки пациентам I и IV групп выполнялась объемная компьютерная осцилометрия плечевой артерии. Больным АГ с рецидивирующей формой ФП исследование проводилось только при сохранении синусового ритма (таблица 9).

Таблица 9.

Показатели объемной компьютерной осцилометрии плечевой артерии у больных I и IV группы

Показатели жесткости сосудистой стенки	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	p _{I-IV}
Скорость кровотока линейная, см/сек	36,1±12	36,9±9	0,1
Скорость пульсовой волны, см/сек	1135,7±111,2	845,8±189,7	0,01*
Податливость сосудистой стенки, мл/мм.рт.ст.	1,23±0,23	1,65±0,34	0,07
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин*с ⁵ /см	1425,6±234,9	1187,9±287,3	0,02*

*- $p < 0,05$

При исследовании ригидности сосудистой стенки было выявлено достоверное увеличение показателя СПВ - 1135,7±111,2 см/сек у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП при сравнении с больными АГ без нарушения сердечного ритма - 845,8±189,7 см/сек ($p < 0,05$). Среднее значение ОПСС у больных I группы было достоверно большим и составило 1425,6±234,9 дин*с⁵/см, чем у пациентов IV группы - 1187,9±287,3 дин*с⁵/см ($p < 0,05$). Увеличение СПВ и ОПСС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП свидетельствуют о повышении жесткости сосудистой стенки как проявление поражения органов-мишеней при гипертонической болезни.

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 15 и 16.

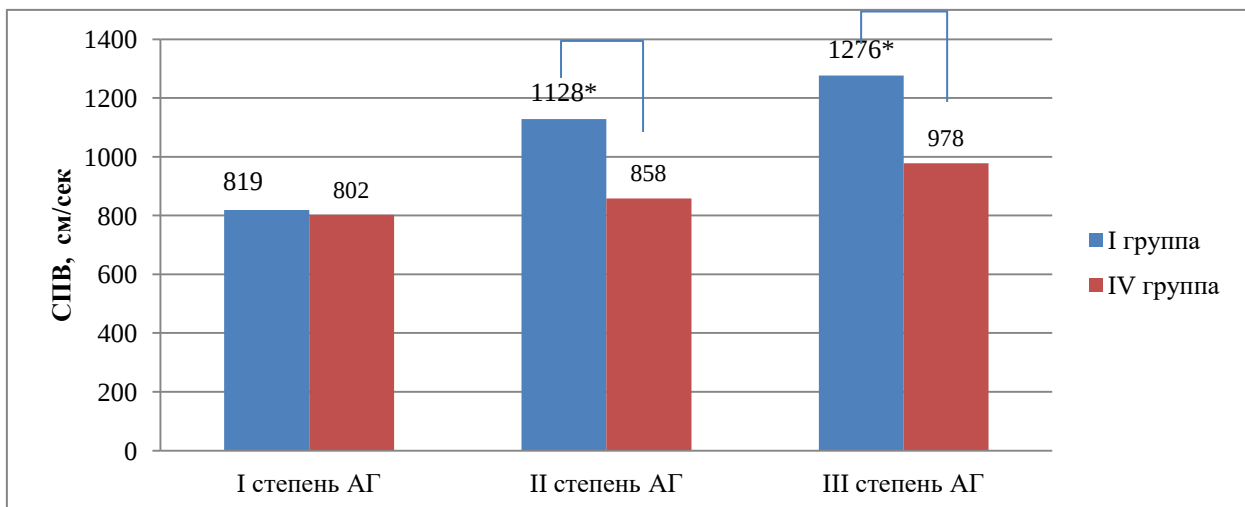


Рисунок 15. Значение СПВ при различной степени АГ у больных I группы и IV группы

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.

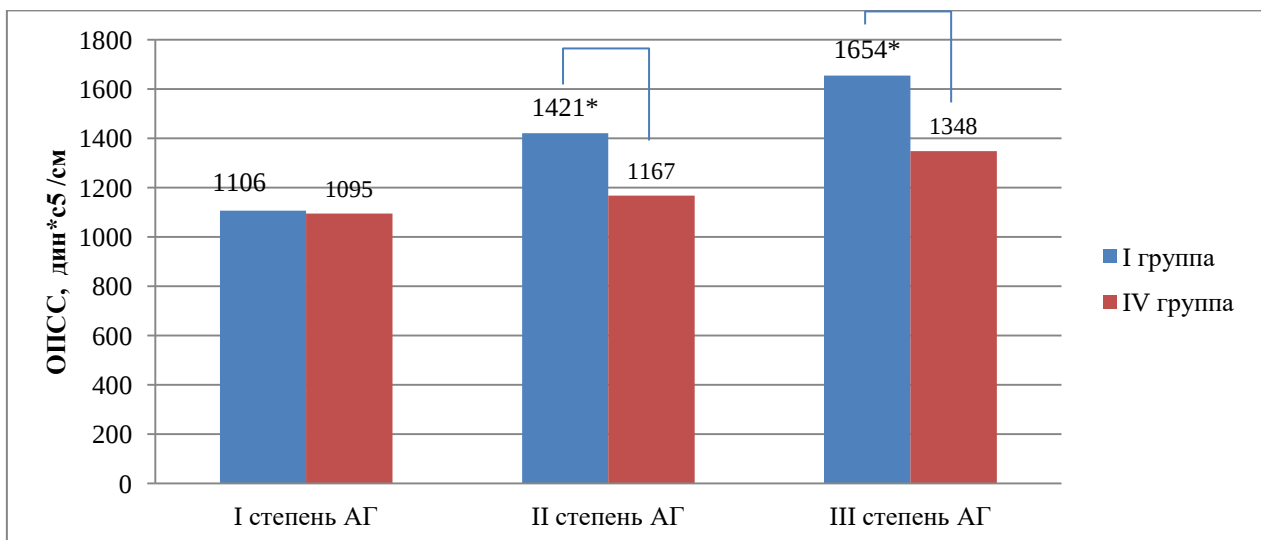


Рисунок 16. Показатели ОПСС при различной степени АГ у больных I группы и группы сравнения

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.

При изучении анамнеза больных I и IV групп было установлено, что длительность АГ была достоверно больше у больных АГ с рецидивирующей формой ФП и составила $12,6 \pm 3,4$ лет, при сравнении с больными АГ без нарушений сердечного ритма – $6,7 \pm 4,5$ лет. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между продолжительностью АГ и СПВ (рисунок 17).

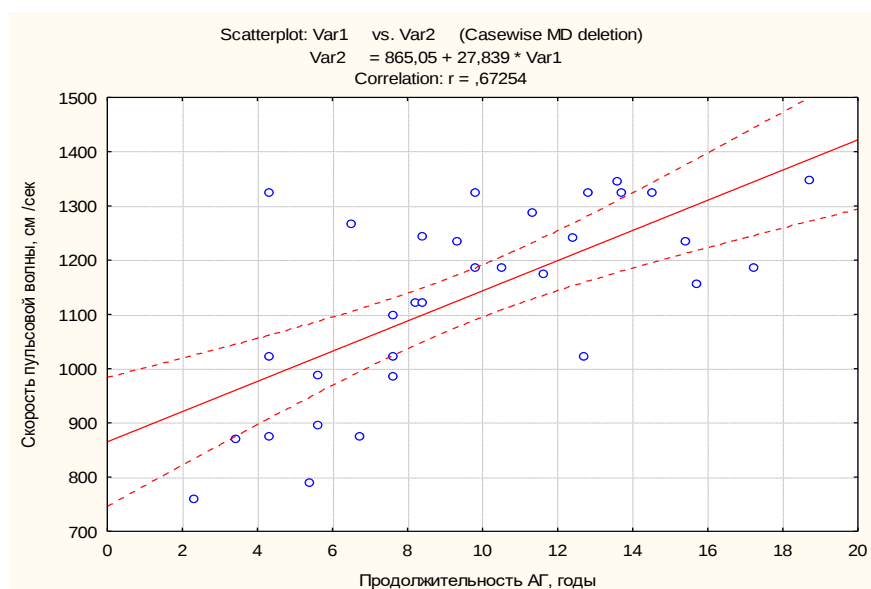


Рисунок 17. Корреляционная связь между продолжительностью АГ и СПВ у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

Таким образом, 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.

Для оценки изменений сосудодвигательной функции эндотелия выполняли ЭЗВД плечевой артерии. Исходные значения диаметра плечевой артерии были сопоставимы и составили $4,1 \pm 0,5$ мм у больных I группы и $4,0 \pm 0,4$ мм у пациентов IV группы. Через 60 секунд после декомпрессии наблюдалось увеличение диаметра плечевой артерии до $4,3 \pm 0,3$ мм и $4,6 \pm 0,2$ мм соответственно. ЭЗВД плечевой артерии у больных АГ с

рецидивирующей формой ФП составила в среднем $5,8 \pm 0,3\%$, у пациентов АГ без нарушений сердечного ритма ЭЗВД плечевой артерии составила $12,5 \pm 0,9\%$, ($p < 0,05$, таблица 10).

Таблица 10.

Показатели эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных I и IV групп

Параметры	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	p_{I-IV}
Линейная скорость кровотока, см/сек	$38,9 \pm 12,5$	$37,4 \pm 13,8$	0,06
Диаметр плечевой артерии до компрессии, мм	$4,1 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,4$	0,12
Диаметр плечевой артерии на 60 секунде после компрессии, мм	$4,3 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,2$	0,07
ЭЗВД, %	$5,8 \pm 0,3$	$12,5 \pm 0,9$	0,001*

*- $p < 0,05$

Для оценки влияния уровня повышения АД на сосудодвигательную функцию эндотелия нами были проанализированы изменения ЭЗВД плечевой артерии у пациентов I и IV групп при различной степени повышения АД (рисунок 18).

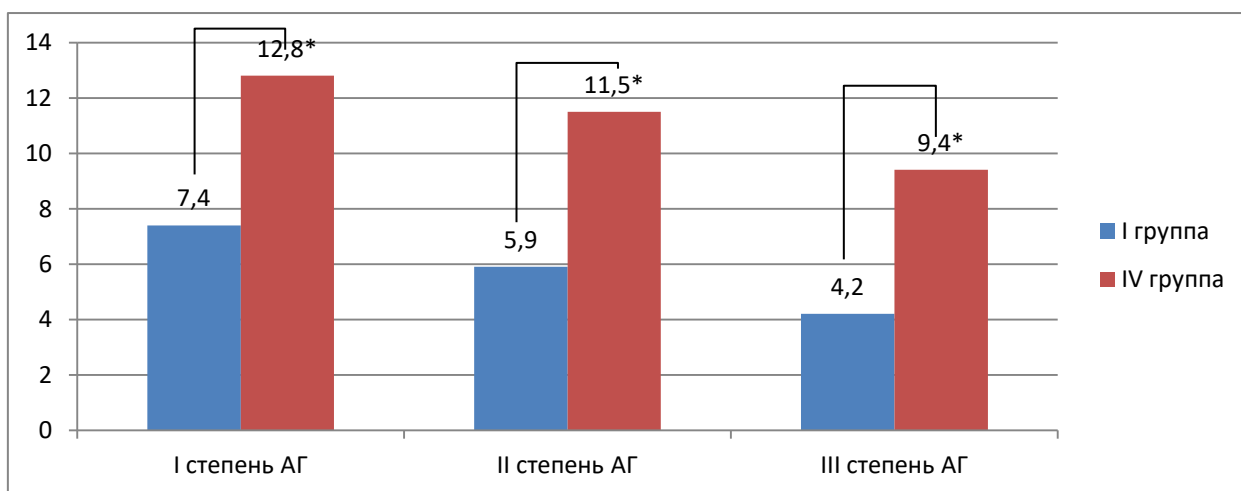


Рисунок 18. Сравнение показателей ЭЗВД плечевой артерии у больных I и IV групп при различной степени АГ

ЭЗВД плечевой артерии была достоверно ниже в группе больных АГ с рецидивирующей формой ФП, чем у пациентов АГ без нарушений сердечного ритма и не зависела от степени повышения АД. Средние значения ЭЗВД плечевой артерии при I степени АГ составили $7,4 \pm 0,9\%$ в I группе и $12,8 \pm 1,1$ в IV группе ($p < 0,05$); при II степени АГ – $5,9 \pm 0,6\%$ и $11,5 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$), при III степени – $4,2 \pm 0,8\%$ и $9,4 \pm 0,3\%$ соответственно ($p < 0,05$). Нами не обнаружена зависимость между продолжительностью АГ и состоянием сосудодвигательной функции эндотелия.

У всех пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали в первые несколько суток после восстановления синусового ритма. При проведении корреляционно-регрессионного анализа у пациентов I группы выявлена обратная зависимость между продолжительностью пароксизма ФП и ЭЗВД плечевой артерии ($r = -0,8247$, $p < 0,05$). Полученная зависимость доказывает неблагоприятное 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. Больным АГ с рецидивирующей формой ФП исследование проводилось после восстановления синусового ритма. Значение биохимических маркеров функции эндотелия представлено в таблице 11.

Таблица 11.

Биохимические маркёры функции эндотелия у больных I и IV группы при различной степени АГ

Показатель	I группа (АГ+ФП)	IV группа (АГ без НР)	p_{I-IV}
Эндотелин, фмоль/л			
Среднее значение по группе	$0,85 \pm 0,32$	$0,79 \pm 0,27$	0,3
АГ I степени	$0,65 \pm 0,2$	$0,62 \pm 0,3$	0,1

АГ II степени	0,84±0,4	0,87±0,4	0,2
АГ III степени	0,98±0,3	0,94±0,2	0,1
Коллаген-связывающая активность фактора Виллебранда ЕД/дл			
Среднее значение по группе	134±13	84±11	0,03*
АГ I степени	95±7	78±6	
АГ II степени	132±8	82±6	
АГ III степени	152±6	91±6	

*- $p < 0,05$

Концентрация ЭТ находилась в пределах нормальных значений и составила 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: при I степени АГ составили $0,65 \pm 0,2$ и $0,62 \pm 0,3$ фмоль/л; при II степени АГ - $0,84 \pm 0,4$ и $0,87 \pm 0,4$ фмоль/л; при III степени АГ - $0,98 \pm 0,3$ и $0,94 \pm 0,2$ фмоль/л соответственно.

Среднее значение коллаген-связывающей активности vWf у больных I группы было достоверно выше - 134 ± 13 ЕД/дл, чем у пациентов IV группы - 84 ± 11 ЕД/дл ($p < 0,05$) и не зависело от степени повышения АГ. При I степени АГ коллаген-связывающая активность vWf у больных АГ с рецидивирующей формой ФП составила 95 ± 7 ЕД/дл, у больных АГ без нарушений сердечного ритма - 78 ± 6 ЕД/дл; при II степени АГ значения показателя были 132 ± 8 ЕД/дл и 82 ± 6 ЕД/дл; при III степени АГ - 152 ± 6 ЕД/дл и 91 ± 6 ЕД/дл соответственно.

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: $r=0,59041$, $p<0,05$ (рисунок 19).

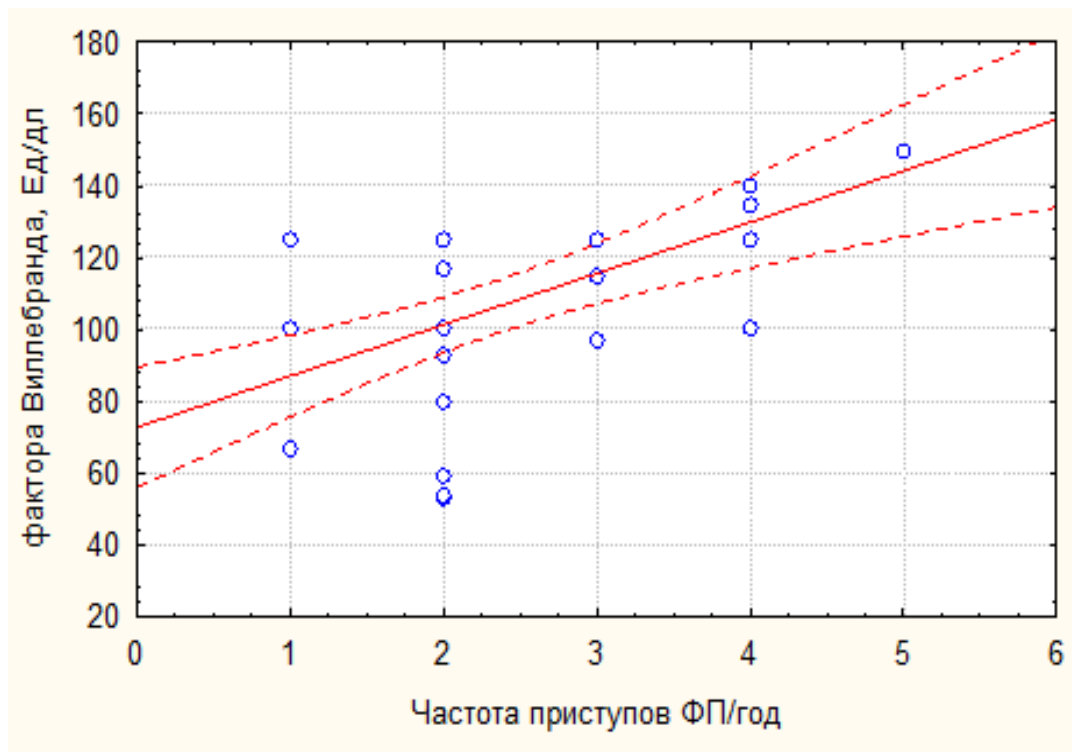


Рисунок 19. Корреляционная связь между частотой приступов ФП и коллаген-связывающей активностью vWf у пациентов I группы

Полученная зависимость доказывает значение ФП в становлении и прогрессировании дисфункции эндотелия у больных АГ. Увеличение частоты приступов аритмии предрасполагает к повреждению эндотелия, высвобождению протромбогенных факторов и активации компонентов свертывающей системы крови, что значительно повышает риск тромбозных осложнений.

У 32(24%) пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП проведено исследование биохимических маркеров эндотелия во время пароксизма ФП и после восстановления синусового ритма. Плазменные концентрации ЭТ у больных I группы находились в пределах нормальных значений во время пароксизма ФП - $0,91 \pm 0,16$ фмоль/л и достоверно не изменялись после восстановления синусового ритма - $0,86 \pm 0,11$ фмоль/л. Коллаген-связывающая активность vWf во время пароксизма ФП у пациентов I группы

была достоверно выше - 167 ± 21 ЕД/дл, чем после восстановления синусового ритма 101 ± 12 ($p < 0,05$, таблица 12).

Таблица 12.

Изменение концентрации коллаген-связывающей активности vWf и ЭТ во время пароксизма ФП и после восстановления синусового ритма у больных I группы

Показатель	Во время пароксизма ФП	После восстановления синусового ритма	p
Эндотелин, фмоль/л	$0,91 \pm 0,16$	$0,86 \pm 0,11$	0,4
Коллаген-связывающая активность фактора Виллебранда ЕД/дл	167 ± 21	101 ± 12	0,01*

*- $p < 0,05$

Повышение коллаген-связывающей активности vWf во время пароксизма ФП свидетельствует о ведущей роли аритмии в инициации и поддержании дисфункции эндотелия у пациентов АГ.

Таким образом, у больных АГ с рецидивирующей формой ФП наблюдалось увеличение размеров ЛП, СПВ, ОПСС и повышение коллаген-связывающей активности vWf при сравнении с пациентами АГ без нарушений сердечного ритма. Изменение показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов I группы было взаимосвязано с увеличением степени АГ и ее продолжительностью. Возрастание коллаген-связывающей активности vWf у больных АГ с рецидивирующей формой ФП зависело от частоты появления пароксизмов аритмии.

3.1.2. Показатели общей и локальной сократимости миокарда, липидного спектра и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения

При проведении эхокардиографии пациентам ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) и больным ИБС без нарушений сердечного ритма (V группа) было обнаружено, что ФВ ЛЖ находилась в пределах нормальных значений и не имела достоверных различий – $56,3 \pm 3,8\%$ и $61,2 \pm 5,3\%$ соответственно. КСР ЛЖ у больных II группы составил $3,5 \pm 0,9$ см, у пациентов V группы – $3,3 \pm 0,5$ см; КДР ЛЖ - $4,5 \pm 0,7$ мл и $4,3 \pm 0,5$ см; ударный объем ЛЖ - $68,3 \pm 15,8$ мл и $70,1 \pm 17,9$ мл соответственно (таблица 13).

Таблица 13.

Показатели эхокардиографии у больных II и V групп

Показатели	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	P_{II-V}
Фракция выброса ЛЖ, %	$56,3 \pm 3,8$	$61,2 \pm 5,3$	0,09
КДР ЛЖ, см	$4,5 \pm 0,7$	$4,3 \pm 0,5$	0,08
КСР ЛЖ, см	$3,5 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,5$	0,07
ТЗС ЛЖ, см	$1,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	0,5
ТМЖП, см	$1,1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$	0,5
ОТС	$0,37 \pm 0,1$	$0,39 \pm 0,1$	0,3
ИММ ЛЖ $г/м^2$	$117,7 \pm 13,2$	$115,2 \pm 11,3$	0,4
Передне-задний размер ЛП, см	$4,7 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,1$	0,009*
Е/А	$0,8 \pm 0,19$	$1,1 \pm 0,16$	0,02*

*- $p < 0,05$

ИММ ЛЖ во II группе составил $117,7 \pm 13,2$ $г/м^2$, в V группе - $115,2 \pm 11,3$ $г/м^2$ и не имел достоверных различий. ТЗС ЛЖ и ТМЖП составили в среднем 1,1 см как у больных II группы, так и у пациентов V группы. Выраженной ГЛЖ у больных II и V групп выявлено не было.

У пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП выявлено значимое увеличение передне-заднего размера ЛП до $4,7 \pm 0,2$ см, при сравнении с больными ИБС без нарушений сердечного ритма $3,7 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$). Индекс диастолической дисфункции миокарда (соотношение Е/А) у больных II группы составил $0,8 \pm 0,19$ и был значительно меньше при сравнении с аналогичным показателем в V группе - $1,1 \pm 0,16$.

Митральная регургитация наблюдалась достоверно чаще у 72(64%) больных II группы, чем у пациентов V группы 22(44%) ($p < 0,05$). Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ в виде зон гипокинеза и акинеза были обнаружены у 28(25%) и 5(10%) больных соответственно ($p < 0,05$), что представлено на рисунке 20.

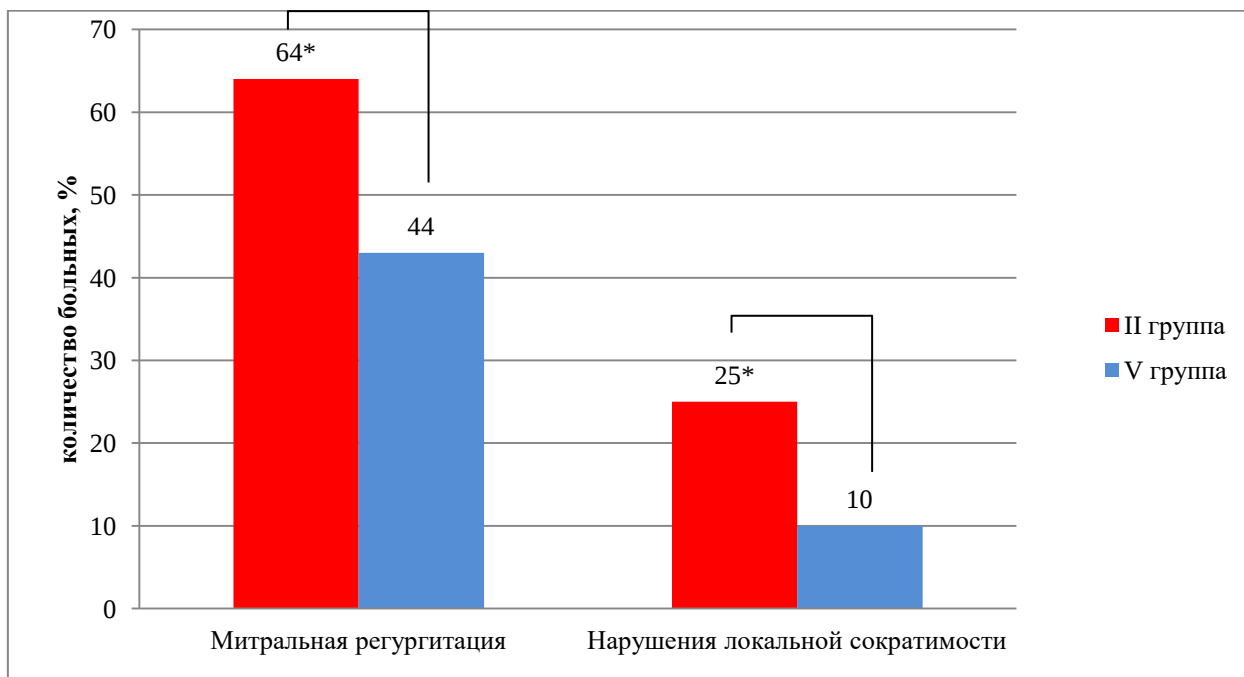


Рисунок 20. Распространенность митральной регургитации и нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ у пациентов II и V групп

Изменения локальной сократимости миокарда были взаимосвязаны с частотой перенесенного инфаркта миокарда: в группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП инфаркт миокарда в анамнезе был диагностирован у 25(22%) пациентов, а в группе больных ИБС без нарушений сердечного ритма - у 5(10%) пациентов.

Всем пациентам с ишемической болезнью сердца для оценки общей и локальной сократимости миокарда была выполнена РРВГ, пациентам с рецидивирующей формой ФП исследование проводилось после восстановления синусового ритма. Результаты исследования представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Показатели РРВГ у пациентов II и V групп

Показатели	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	P _{II-V}
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*

*- $p < 0,05$

ФВ ЛЖ по данным РРВГ у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП составила 58,3±6,5%, у пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма - 60,8±4,7%; КДО ЛЖ 136,3±21,7мл и 135,4±18,7 мл; КСО ЛЖ 60±13,6мл и 55±12,4мл; ударный объем 76,3±12,4мл и 80,4±13,6мл соответственно, достоверных различий выявлено не было.

В группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП были диагностированы изменения диастолической функции миокарда, которые проявлялись снижением показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и

максимальной скорости наполнения ЛЖ. Максимальная скорость наполнения левого желудочка у больных II группы составила $225,3 \pm 43,2\%$ /с, у пациентов V группы - $301,3 \pm 54,8\%$ /с; наполнение за 1/3 диастолы ЛЖ - $18,3 \pm 4,2\%$ и $29,7 \pm 5,6\%$ соответственно, различия были достоверны ($p < 0,05$).

Скоростные показатели систолической функции миокарда: выброс за 1/3 систолы ЛЖ, максимальная скорость изгнания ЛЖ и средняя скорость изгнания ЛЖ находились в пределах нормальных значений и были сопоставимы у пациентов II и V групп. Средние значения выброса за 1/3 систолы составили $21,7 \pm 7,3\%$ во II группе и $25,5 \pm 4,5\%$ в V группе; максимальной скорости изгнания ЛЖ $312,6 \pm 34,7\%$ /с и $320,4 \pm 32,7\%$ /с; средней скорости изгнания ЛЖ $183,4 \pm 29,7\%$ /с и $197,6 \pm 27,4\%$ /с соответственно. Достоверных отличий между группами выявлено не было.

У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП было диагностировано значительное уменьшение показателя вклада предсердия в диастолу ЛЖ $16,6 \pm 3,4\%$ при сравнении с пациентами ИБС без нарушений сердечного ритма $28,4 \pm 5,3\%$. Снижение вклада предсердия в диастолу ЛЖ свидетельствует об ухудшении сократительной функции ЛП у пациентов с рецидивирующей формой ФП.

При проведении РРВГ у пациентов II и V группы обнаружены изменения локальной сократимости, что представлено в таблице 15.

Таблица 15.

Показатели локальной сократимости миокарда ЛЖ у пациентов II и V групп

Показатели	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	p_{II-V}
Нормокинез	502 (56%)	280 (70%)	0,004*

Гипокинез	215 (24%)	80 (20%)	0,1
Акинез	179 (20%)	40 (10%)	0,0006*

*- $p < 0,05$

Всего было проанализировано 896(100%) сегментов у больных II группы и 400(100%) сегментов у пациентов V группы, из которых зоны с нормальной сократимостью выявлены в 502 (56%) и 280(70%) сегментах, зоны гипокинеза в 215 (24%) и 80(20%) сегментах, количество akinетичных сегментов составило 179(20%) и 40(10%) соответственно. 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.

Для оценки обратимости зон гипокинеза пациентам была проведена острая лекарственная проба с нитроглицерином НГ. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при приеме НГ наблюдалось небольшое увеличение зон нормокинеза с 502(56%) до 541(60%), незначительное уменьшение зон гипокинеза с 215(24%) до 180(20%) и зон акинеза - 179(20%) и 175(19,5%) соответственно. У больных II группы достоверных изменений локальной сократимости миокарда при приеме НГ выявлено не было (рисунок 21).

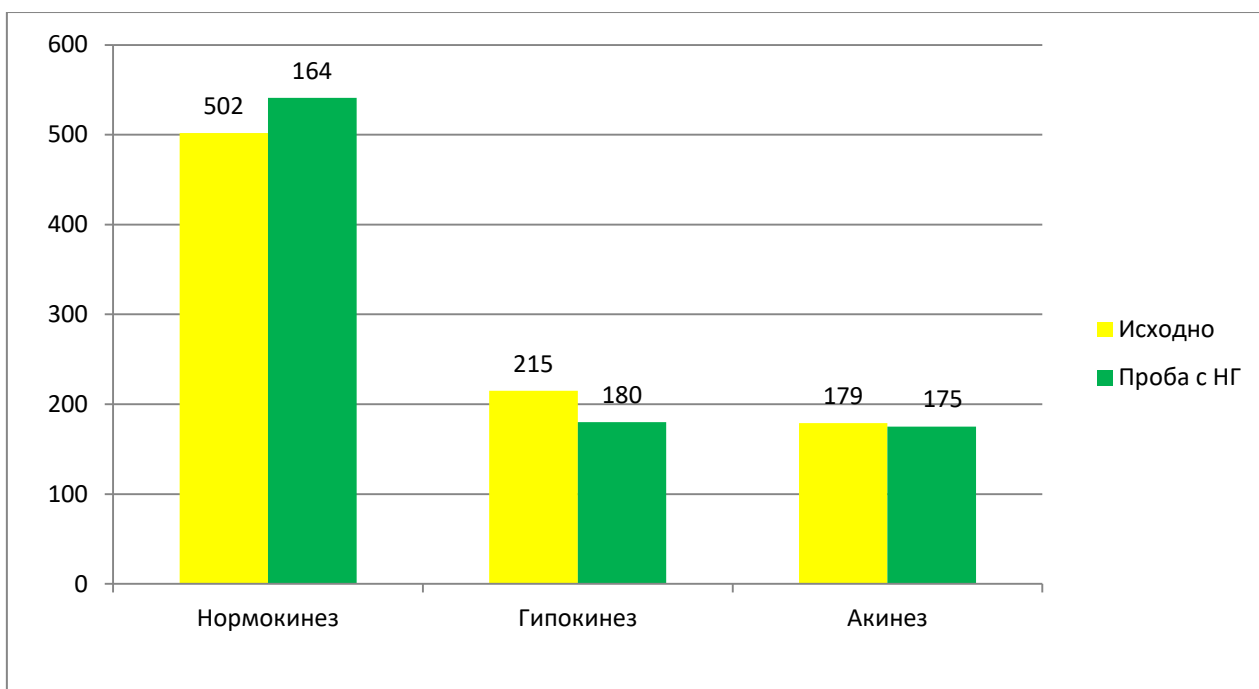
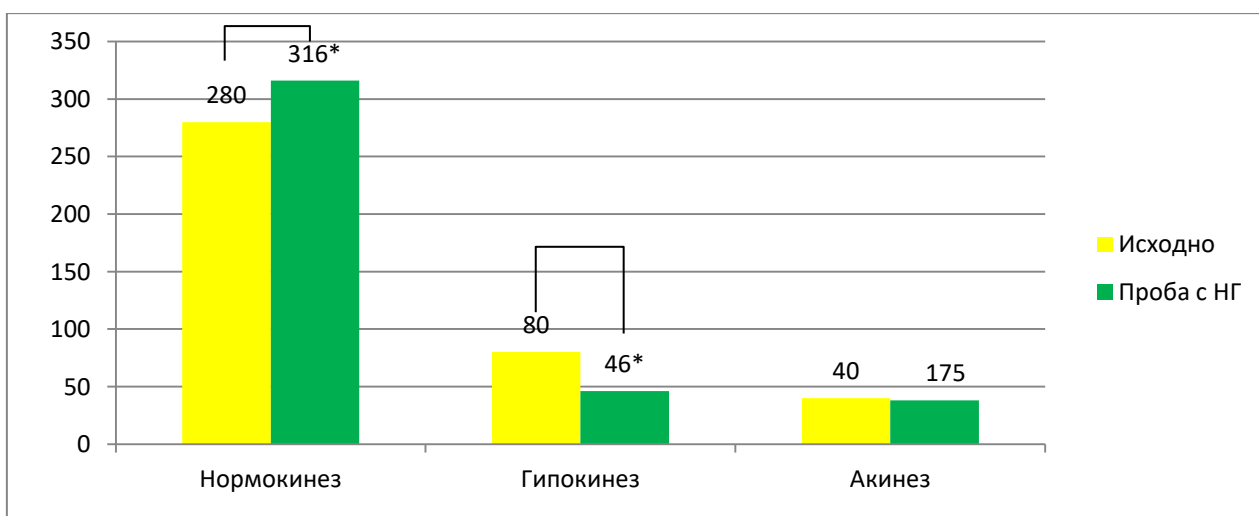


Рисунок 21. Изменение локальной сократимости миокарда у больных II группы в условиях острой лекарственной пробы с НГ

В группе пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма при проведении острой лекарственной пробы с НГ происходило достоверно значимое возрастание числа нормокинетических сегментов с 280 (70%) до 316 (79%) ($p < 0,05$) за счет снижения количества зон гипокинеза с 80 (20%) до 46 (11,5%) ($p < 0,05$), число зон акинеза достоверно не изменялось 40 (10%) и 38 (9,5%), что иллюстрирует рисунок 22.



*- $p < 0,05$

Рисунок 22. Изменение локальной сократимости миокарда у больных V группы в условиях острой лекарственной пробы с НГ

Пациентам II и V групп проводилось исследование показателей липидного обмена (таблица 16).

Таблица 16.

Показатели липидного обмена у больных II и V групп

Показатель	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	p _{II-V}
Общий холестерин, ммоль/л	5,9±1,5	6,0±2,1	0,09
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,3	3,8±0,2	0,08
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,3±0,1	0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,1±0,2	1,9±0,1	0,09
Индекс атерогенности	2,3±0,7	2,1±0,6	0,09

Уровень общего холестерина (ХС) плазмы крови составил 5,9±1,5 ммоль/л у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП и 6,0±2,1 ммоль/л у больных группы сравнения, ХС ЛПНП – 3,6±0,3 ммоль/л и 3,8±0,2 ммоль/л, ХС ЛПВП - 1,4±0,1 ммоль/л и 1,3±0,1 ммоль/л, триглицеридов 2,1±0,2 ммоль/л и 1,9±0,1 ммоль/л соответственно. Статины принимали 72(64%) пациентов II группы и 35(70%) больных V группы. Достоверных различий по показателям липидного обмена между группами выявлено не было.

Всем больным II и V групп определялись показатели мозгового (NT-proBNP) и предсердного (NT-proANP) натрийуретических пептидов в плазме крови. Пациентам ИБС с рецидивирующей формой ФП забор крови производился после восстановления синусового ритма. Средние значения Nt-proBNP и NT-proANP представлены в таблице 17.

Таблица 17.

Значения Nt-proBNP и NT-proANP у пациентов II и V групп

Показатель	II группа (ИБС+ФП)	V группа (ИБС без НР)	p _{II-V}
Nt-proBNP, пг/мл	147,9±12,6	108,3±11,5	0,0003*
NT-proANP, нмоль/л	16,3±0,7	9,4±0,4	0,0001*

*- $p < 0,05$

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

Уровень Nt-proBNP был взаимосвязан с тяжестью ХСН: у больных с I функциональным классом ХСН значения показателя во II группе составили $128,5 \pm 11,8$ пг/мл, в V группе – $100,6 \pm 11,4$ пг/мл; у пациентов со II функциональным классом – $153,8 \pm 12,3$ пг/мл и $124,2 \pm 10,8$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Наиболее высокие значения показателя наблюдались у больных II группы с инфарктом миокарда в анамнезе – $279,4 \pm 12,7$ пг/мл.

Для изучения взаимосвязей между уровнем Nt-proANP и размером ЛП у пациентов II группы был проведен корреляционный анализ.

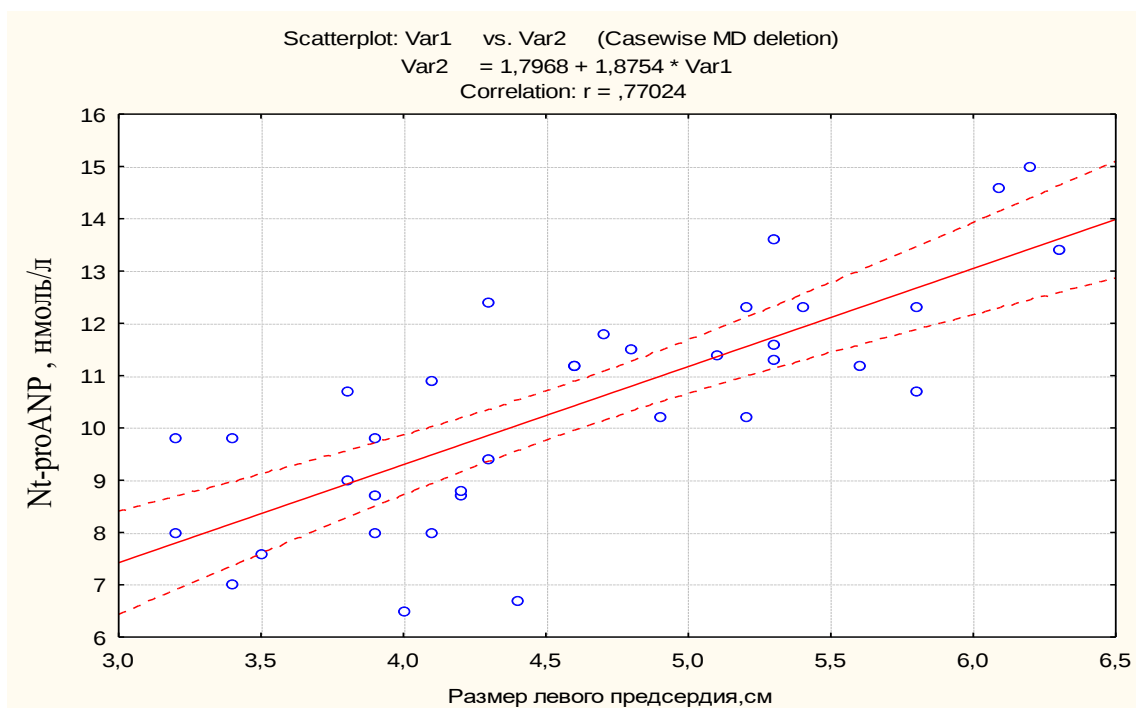


Рисунок 23. Корреляционная связь между передне-задним размером левого предсердия и концентрацией предсердного натрийуретического пептида у пациентов II группы

Выявлена положительная зависимость умеренной силы между передне-задним размером ЛП и концентрацией предсердного натрийуретического пептида у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП: $r=0,77$ ($p<0,05$) (рисунок 23) .

Продолжительность приступа ФП была взаимосвязана с уровнем NT-proANP. У пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП была выявлена положительная прямая зависимость умеренной силы между продолжительностью пароксизма ФП и концентрацией NT-proANP в плазме крови $r=0,83$ ($p<0,05$) (рисунок 24).

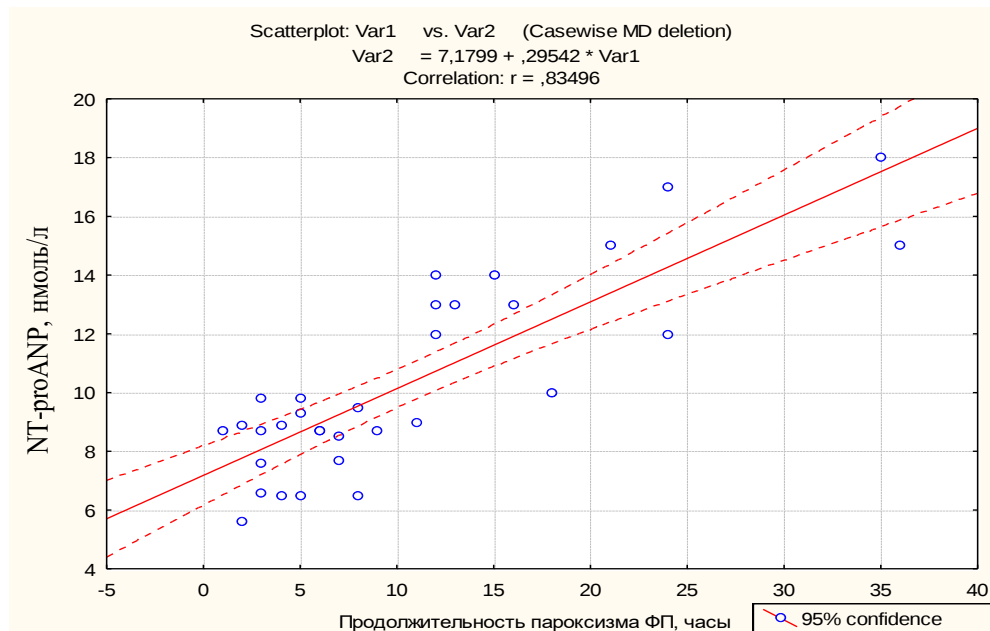


Рисунок 24. Корреляционная связь между продолжительностью пароксизма ФП и концентрацией предсердного натрийуретического пептида у пациентов II группы

У 43(38%) пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП проведено исследование Nt-proBNP и NT-proANP во время пароксизма ФП и после восстановления синусового ритма. Значения Nt-proBNP во время пароксизма ФП у больных II группы составили $401,3 \pm 12,1$ пг/мл и достоверно снижались после восстановления синусового ритма – $105,9 \pm 11,6$ пг/мл. NT-proANP во время пароксизма ФП был достоверно выше - $19 \pm 0,1$ нмоль/л, чем после восстановления синусового ритма $9,3 \pm 0,2$ нмоль/л ($p<0,05$, таблица 18).

Таблица 18.

Изменение концентрации Nt-proBNP и NT-proANP во время пароксизма ФП и после восстановления синусового ритма у больных II группы

Показатель	Во время пароксизма ФП	После восстановления синусового ритма	p
Nt-proBNP, пг/мл	401,3±12,1	105,9±11,6	0,001*
NT-proANP, нмоль/л	19±0,1	9,3±0,2	0,03*

*- $p < 0,05$

Повышение Nt-proBNP и NT-proANP во время пароксизма ФП вероятно связаны с пагубным влиянием ФП на изменение сократительной функции миокарда. Нерегулярный ритм и высокая ЧЖС в момент пароксизма ФП способствуют перерастяжению предсердий и выбросу натрийуретических пептидов.

Таким образом, у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при сравнении с пациентами ИБС без нарушений сердечного ритма обнаружено увеличение размеров ЛП. Количество зон акинеза у пациентов II группы было достоверно больше, чем у больных V группы. Плазменные концентрации Nt-proBNP и Nt-proANP у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП были значительно выше, чем у больных ИБС без нарушений сердечного ритма. Возрастание и Nt-proANP было взаимосвязано с длительностью пароксизма ФП и размером ЛП.

3.1.3. Показатели эхокардиографии, биохимических маркеров функции эндотелия и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения

Наиболее выраженные изменения сократительной функции миокарда были обнаружены при проведении эхокардиографии пациентам ХСН с рецидивирующей формой ФП (III группа) и больным ХСН без нарушений

сердечного ритма (VI группа). Значения ФВ ЛЖ были менее 50%, но не имели достоверных различий между группами – $39,2 \pm 3,6\%$ и $42,1 \pm 3,9\%$ соответственно. Все пациенты III и VI групп имели большие размеры камер сердца. КСР ЛЖ у больных III группы составил $4,5 \pm 0,1$ см, у пациентов VI группы - $4,3 \pm 0,1$; КДР ЛЖ - $6,1 \pm 0,2$ см и $5,8 \pm 0,2$ см соответственно. У пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП выявлено выраженное увеличение размера ЛП до $5,1 \pm 0,1$ см, при сравнении с больными ХСН без нарушений сердечного ритма $4,3 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$, таблица 19).

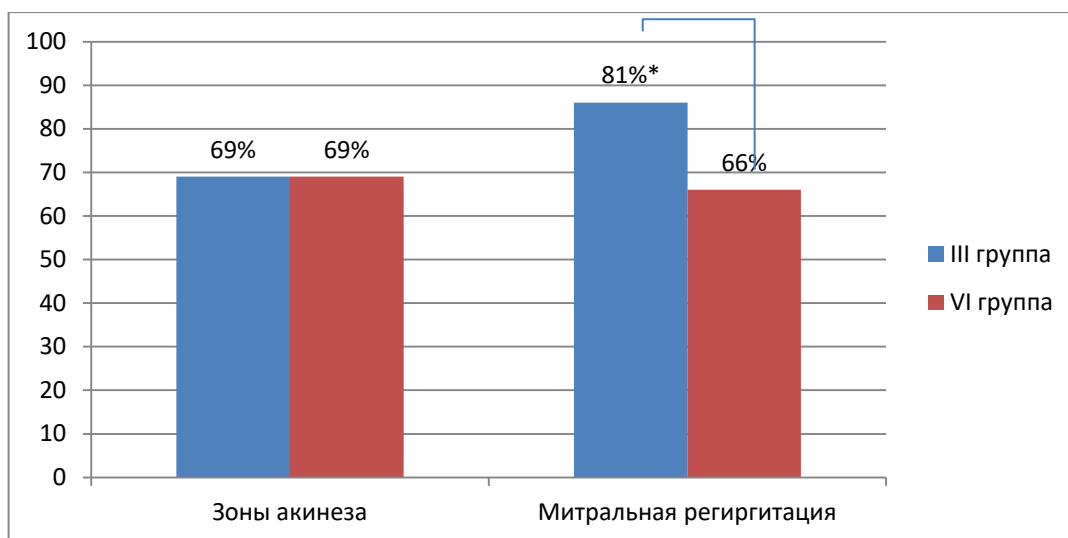
Таблица 19.

Показатели эхокардиографии у больных III и VI групп

Показатели	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без ФП)	P_{III-VI}
Фракция выброса ЛЖ, %	$39,2 \pm 3,6$	$42,1 \pm 3,9$	0,06
КДР ЛЖ, см	$6,1 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,2$	0,07
КСР ЛЖ, см	$4,5 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1$	0,08
ИММ ЛЖ г/м ²	$171,5 \pm 9,7$	$169,7 \pm 6,9$	0,06
Передне-задний размер ЛП, см	$5,1 \pm 0,1^*$	$4,3 \pm 0,1$	0,003*

*- $p < 0,05$

Пациенты III и VI групп не имели достоверных различий по величине ГЛЖ, ИММ ЛЖ $171,5 \pm 9,7$ г/м² и $169,7 \pm 6,9$ г/м² соответственно. Нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ в виде зон акинеза были обнаружены у 44(69%) пациентов III группы и 22(69%) больных VI группы, различия были недостоверны. Митральная регургитация различной степени выраженности наблюдалась достоверно чаще в группе ХСН с рецидивирующей формой ФП - 52(81%) больных, чем в группе сравнения - 21(66%) пациентов ($p = 0,01$, рисунок 25).



*- $p < 0,05$

Рисунок 25. Распространенность зон акинеза и митральной регургитации у больных III и VI групп.

У 22(34%) пациентов III группы и 10(30%) больных VI группы выявлено увеличение систолического давления легочной артерии, что свидетельствует о наличии легочной гипертензии.

Лабораторное обследование пациентов ХСН включало общий анализ и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD. Значения лабораторных показателей пациентов III и VI групп представлены в таблице 20.

Таблица 20.

Лабораторные показатели пациентов III и VI групп

Показатели	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без НР)	P_{III-VI}
Гемоглобин, г/л	122,5±12,3	124,7±10,6	0,09
Гематокрит, %	34,1±2,9	36,7±2,6	0,1
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	3,9±0,3	4,1±0,2	0,07
Общий холестерин, моль/л	4,7±0,3	5,1±0,4	0,08
Креатинин, мкмоль/л	129,4±11,2	121,5±10,6	0,06
СКФ, мл/мин/1.73м2	63,3±20,1	67,6±16,7	0,07

Протеинурия, г/л	0,2±0,02	0,06±0,03	0,003*
СРБ, мг/дл	4,5±0,3	2,5±0,3	0,004*

*- $p < 0,05$

Исследуемые группы были сопоставимы по уровню гемоглобина, гематокрита и эритроцитов. У 5(8%) пациентов III группы и 2(4%) больных VI группы была диагностирована железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Значение общего холестерина плазмы крови были ниже нормы, но не имели достоверных различий у пациентов III и VI групп.

Поражение почек одинаково часто выявлялось у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП, чем у пациентов ХСН без нарушений сердечного ритма. Уровень креатинина плазмы крови составил $129,4 \pm 11,2$ мкмоль/л у пациентов III группы и $121,5 \pm 10,6$ мкмоль/л у пациентов VI группы. Средний уровень СКФ $63,3 \pm 20,1$ и $67,6 \pm 16,7$ мл/мин/1.73м² соответственно. Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1.73м² зафиксировано у 25(39%) пациентов III группы и 7(21%) больных VI группы.

У больных ХСН с рецидивирующей формой ФП выявлены более высокие значения СРБ и протеинурии, чем у пациентов ХСН без нарушений сердечного ритма.

Всем больным III и VI групп определялись показатели NT-proBNP и NT-proANP в плазме крови (таблица 21).

Таблица 21.

Значения Nt-proBNP и NT-proANP у пациентов III и VI групп

Показатель	III группа (ХСН+ФП)	VI группа (ХСН без НР)	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*

*- $p < 0,05$

Уровень Nt-proBNP у больных III группы был значительно выше нормальных значений и достоверно больше, чем у пациентов VI группы -

1250,5±12,3 пг/мл и 804,3±11,4 пг/мл соответственно ($p<0,05$). Средние значения Nt-proANP у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП составили 20,3±0,7 нмоль/л, что было значительно больше, чем у больных ИБС без нарушений сердечного ритма - 11,2±0,6 нмоль/л соответственно ($p<0,05$).

Уровень Nt-proBNP был взаимосвязан с тяжестью ХСН: у больных с III функциональным классом ХСН значения показателя в III группе составили 1120,1±13,7 пг/мл, в VI группе – 1289,7±12,8 пг/мл; у пациентов со IV функциональным классом – 687,8±12,8 пг/мл и 817,1±13,5 пг/мл соответственно ($p<0,05$).

У пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП была выявлена положительная прямая сильная зависимость между продолжительностью персистирования ФП и концентрацией NT-proANP в плазме крови $r=0,75$ ($p<0,05$), что иллюстрирует рисунок 26.

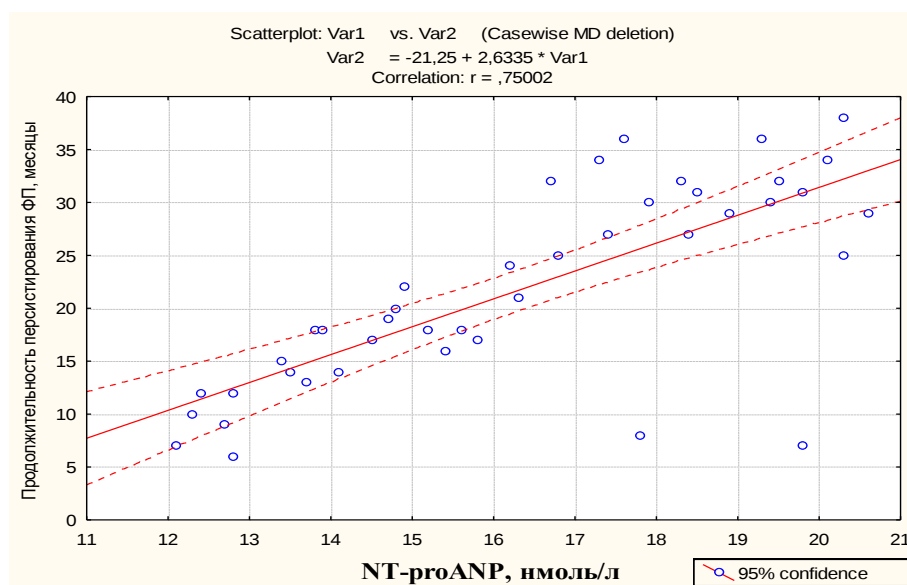


Рисунок 26. Корреляционная связь между продолжительностью персистирования ФП и концентрацией NT-proANP у пациентов III группы

Пациентам III и VI группы определялись концентрации коллаген-связывающей активности фактора Виллебранда (vWf). Среднее значение коллаген-связывающей активности vWf у больных ХСН с рецидивирующей

формой ФП было достоверно выше - 176 ± 23 ЕД/дл, чем у пациентов ХСН без нарушений сердечного ритма - 114 ± 19 ЕД/дл ($p < 0,05$). При III функциональном классе ХСН коллаген-связывающая активность vWf у больных III группы составила 156 ± 17 Ед/дл, у пациентов VI группы - 98 ± 12 Ед/дл; при IV функциональным классом ХСН значения показателя были 187 ± 18 Ед/дл и 128 ± 10 Ед/дл соответственно, что иллюстрирует рисунок 27.

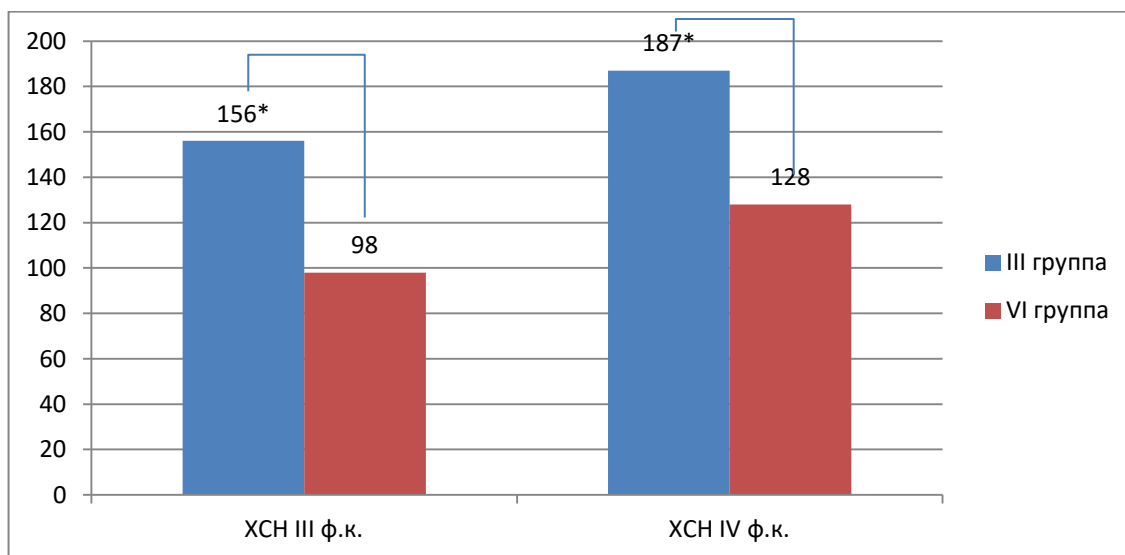


Рисунок 27. Значение коллаген-связывающей активности vWf у больных III и VI групп

У пациентов III группы была выявлена положительная прямая зависимость умеренной силы между продолжительностью персистирования ФП и коллаген-связывающей активностью vWf $r=0,65$ ($p < 0,05$, рисунок 28).

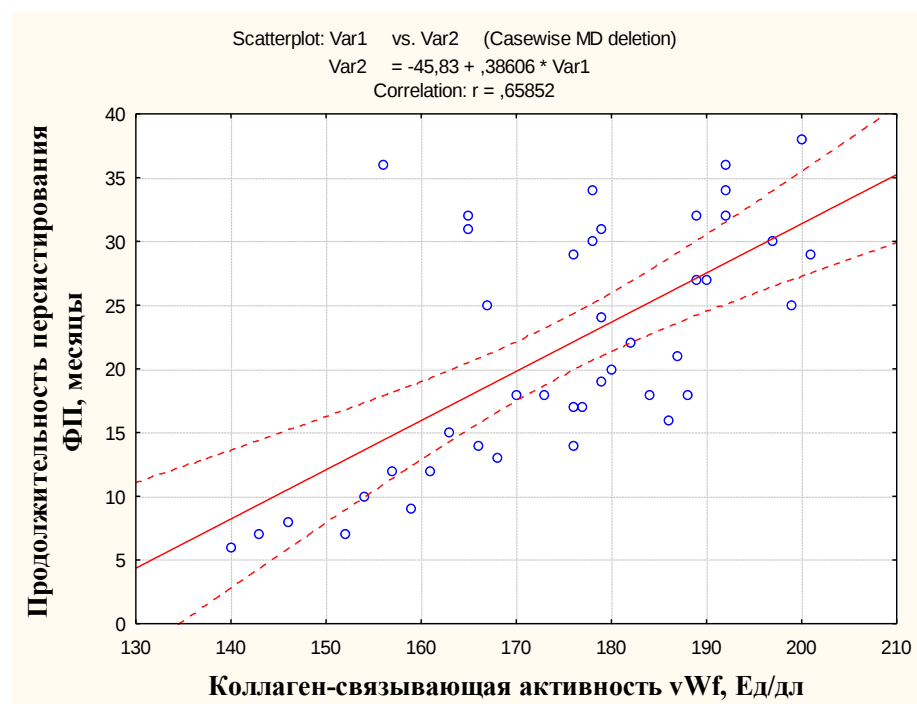


Рисунок 28. Корреляционная связь между продолжительностью персистирувания ФП и коллаген-связывающей активностью vWf у больных III группы

Таким образом, у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при сравнении с пациентами ХСН без нарушений сердечного ритма были выявлены достоверное увеличение полости ЛП и распространенности митральной регургитации. Плазменные концентрации Nt-proBNP, Nt-proANP и коллаген-связывающей активности vWf у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП были значительно выше, чем у больных группы сравнения и были взаимосвязаны с продолжительностью персистирувания ФП.

3.2. Эволюция клинического течения и предикторы прогрессирования ФП при различных нозологиях

3.2.1. Изменение показателей эхокардиографии, жесткости сосудистой стенки и функции эндотелия у больных АГ с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения при проспективном наблюдении

За 60 ± 3 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые осложнения выявлялись достоверно чаще у больных АГ с рецидивирующей формой ФП – 21 (15%) пациентов, чем у больных АГ без нарушений сердечного ритма – 5 (10%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). Показатель общей смертности в I группе составил 5(4%) пациентов, что было значительно выше при сравнении с IV группой – 1(2%) больных. При этом из 5(4%) умерших в I группе, у 4(3%) смерть наступила от сердечно-сосудистых событий, в IV группе сердечно-сосудистая смертность составила 1(2%) пациента. Нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 5(4%) больных I группы и 1(2%) пациента IV группы, нефатальный ишемический инсульт - у 6(5%) и 1(2%) больных, новые случаи ИБС: стенокардия напряжения различных функциональных классов была обнаружена у 5(4%) и 2(4%) пациентов соответственно, что представлено в таблице 22.

Таблица 22.

Распространенность сердечно-сосудистых событий в I и IV группе при
проспективном наблюдении

Сердечно-сосудистые осложнения	АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа)	АГ без нарушений сердечного ритма (IV группа)	P_{I-IV}
Общая смертность	5(4%)	1(2%)	0,002*
Смертность от сердечно-сосудистых причин	4(3%)	1(2%)	0,003*
Нефатальный инфаркт миокарда	5(4%)	1(2%)	0,001*
Появление новых случаев ИБС	5(4%)	2(4%)	0,1
Нефатальный ОНМК	6(5%)	1(2%)	0,001*

* $p < 0,05$

Для оценки выживаемости и сердечно-сосудистых событий больных I и IV группы были построены кривые выживаемости Каплана-Майера (рисунок 29).

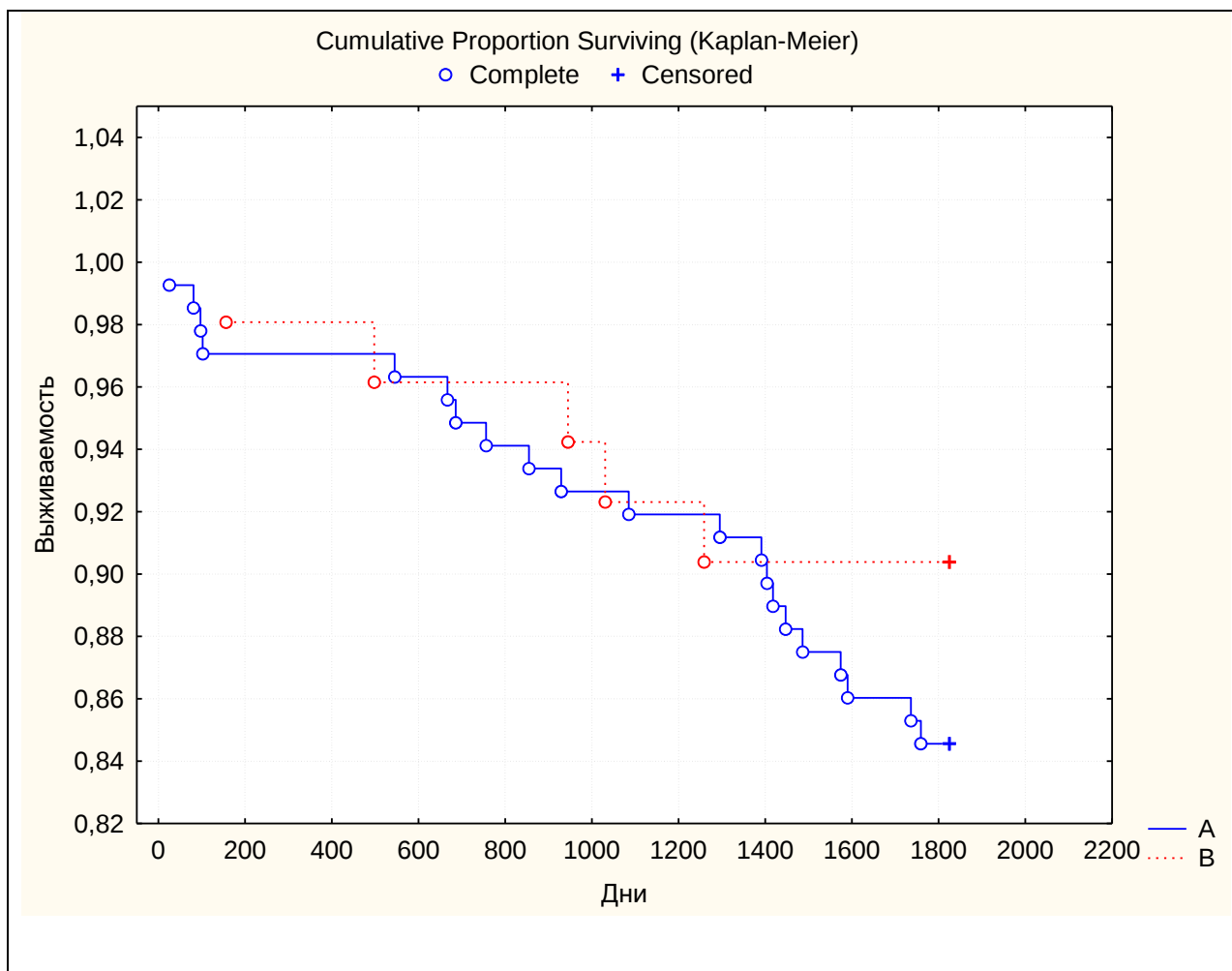


Рисунок 29. Суммарная частота возникновения сердечно-сосудистых событий в I и IV группе за 5-летний период наблюдения.

Частота возникновения сердечно-сосудистых событий за 5-летний период наблюдения у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП была достоверно больше, чем у больных АГ без нарушений сердечного ритма ($p < 0,05$). Прогрессирование основного заболевания при проспективном наблюдении отмечалось как у пациентов I группы, так и больных IV группы. У 27(19,9%) больных АГ с рецидивирующей формой ФП и 10(19,2%) пациентов группы сравнения было обнаружено повышение риска сердечно-сосудистых событий.

При проведении повторной эхокардиографии через 60 ± 3 месяцев

наблюдения показатели ФВ ЛЖ, УО ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ оставались в пределах нормальных значений как у больных АГ с рецидивирующей формой ФП, так и у пациентов группы сравнения. Было выявлено достоверное увеличение ИММ ЛЖ как в I группе, так и в IV группе пациентов. У пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП отмечалось достоверное увеличение размера ЛП с $4,5 \pm 0,2$ см до $5,5 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$), у больных АГ без нарушений сердечного ритма размер ЛП достоверно не изменялся.

При исследовании ригидности сосудистой стенки через 5 лет проспективного наблюдения было выявлено достоверное увеличение показателя СПВ в обеих группах: у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП значение СПВ возрастало с $1135,7 \pm 111,2$ см/сек до $1387,4 \pm 102,8$ см/сек ($p = 0,0002$), у больных АГ без нарушения сердечного ритма - с $845,8 \pm 189,7$ см/сек до $1287 \pm 156,4$ см/сек ($p = 0,008$).

Повторное обследование пациентов в исследуемых группах обнаружило достоверное уменьшение ЭЗВД плечевой артерии в группе сравнения с $12,5 \pm 0,9\%$ до $7,6 \pm 0,8\%$ ($p = 0,004$), у больных АГ с рецидивирующей формой ФП значимых изменений данного показателя не было – с $4,8 \pm 0,3\%$ до $3,9 \pm 0,5\%$ ($p = 0,1$).

Исследование в динамике биохимических маркеров дисфункции эндотелия выявило повышение концентрации ЭТ в обеих группах: у пациентов I группы с $0,85 \pm 0,32$ фмоль/л до $0,98 \pm 0,34$ фмоль/л ($p = 0,006$), у больных IV группы с $0,79 \pm 0,27$ фмоль/л до $0,97 \pm 0,21$ фмоль/л ($p = 0,004$). Коллаген-связывающая активность vWf через 5 лет наблюдения увеличилась достоверно только у больных АГ с рецидивирующей формой ФП с 134 ± 13 ЕД/дл до 156 ± 12 ЕД/дл ($p = 0,0002$), у пациентов АГ без нарушений сердечного ритма значение коллаген-связывающей активности vWf достоверно не менялось – с 84 ± 11 ЕД/дл до 95 ± 17 ЕД/дл.

Таким образом, повторное обследование больных в исследуемых группах выявило достоверное увеличение ИММ ЛЖ, возрастание СПВ и

повышение плазменной концентрации ЭТ, что наблюдалось как у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП, так и у пациентов АГ без нарушений ритма. Значимое увеличение размера ЛП и увеличение коллаген-связывающей активности vWf было обнаружено через 5 лет наблюдения только у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП и не наблюдалось в группе сравнения. Ухудшение сосудодвигательной функции эндотелия отмечалось через 5 лет только у пациентов АГ без нарушений сердечного ритма.

3.2.2. Предикторы прогрессирования ФП у больных АГ

За 5 лет наблюдения прогрессирование ФП было отмечено у 62 (46%) пациентов I группы. Для выявления наиболее значимых предикторов прогрессирования аритмии проведен ретроспективный анализ пациентов I группы. Выбыло из исследования 10(8%) больных. В зависимости от клинического течения ФП были сформированы 2 подгруппы больных: в Ic подгруппу вошли пациенты АГ с рецидивирующей формой ФП, у которых за 5 лет наблюдения не было выявлено прогрессирования аритмии, в Ip подгруппу - пациенты с прогрессированием ФП, у которых выявлено увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 месяца; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП (таблица 23).

При ретроспективном анализе было выявлено, что пациенты АГ с прогрессированием ФП были старше больных, у которых не отмечалось прогрессирования аритмии, средний возраст составил $54,1 \pm 5,3$ в Ic группе и $60,6 \pm 2,1$ лет в Ip группе ($p=0,0001$). Пациенты Ic и Ip групп были сопоставимы по полу.

Пациенты Ip группы не имели достоверных различий по степени АГ при сравнении с больными Ic группы. При этом исследуемые группы были сопоставимы по длительности существования АГ. Средняя продолжительность АГ у всех пациентов была больше 10 лет и составила $12,5 \pm 3,1$ лет в Ic группе, $13,0 \pm 2,9$ лет в Ip группе.

ХСН была диагностирована у 10(16%) больных Ic группы и 16(24%) пациентов Ip группы. Число больных с СД было сопоставимо в исследуемых группах. ИМТ не имел достоверных отличий у больных Ic и Ip групп.

Таблица 23.

Клиническая характеристика больных Ic и Ip группы на момент включения в исследование

Клиническая характеристика	Пациенты АГ без прогрессирования ФП (Ic группа)	Пациенты АГ с прогрессированием ФП (Ip группа)	p
Количество пациентов	64	62	
Средний возраст, лет	54,1±5,3	60,6±2,1	0,0001*
Мужчины	29(45%)	27(44%)	0,1
Женщины	35(55%)	35(56%)	
АГ			
1 степень	13(20%)	12(20%)	0,08
2 степень	24(38%)	20(32%)	0,09
3 степень	27(42%)	30(48%)	0,07
Длительность АГ, годы	12,5±3,1	13,0±2,9	0,1
ХСН	10(16%)	15(24%)	0,07
Сахарный диабет	10(16%)	10(16%)	0,1
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1±4	31,2±4	0,2

*- $p < 0,05$

По данным эхокардиографии было обнаружено, что ФВ ЛЖ, КСР ЛЖ и КДР ЛЖ не имели достоверных отличий в Ic и Ip группах (таблица 24).

У пациентов АГ с прогрессированием ФП передне-задний размер ЛП был достоверно больше, чем у больных АГ без прогрессирования аритмии 5,2±0,2 см и 4,3±0,2 см ($p=0,0002$). ИММ ЛЖ также был достоверно больше в группе с прогрессированием аритмии и составил 138±18,7 г/м² и 129,8±13,4 г/м² соответственно.

Таблица 24.

Показатели эхокардиографии у больных Ic и Ip групп на момент включения в исследование

Показатель	Пациенты АГ без прогрессирования ФП (Ic группа)	Пациенты АГ с прогрессированием ФП (Ip группа)	p
ФВ ЛЖ, %	66,4±4,3	63,2±3,4	0,08
КДР ЛЖ, см	4,6±0,8	4,8±0,7	0,09
КСР ЛЖ, см	3,2±0,6	3,3±0,6	0,09
ИММ ЛЖ, г/м ²	129,8±13,4	138±18,7	0,003*
Передне-задний размер ЛП, см	4,3±0,2	5,2±0,2	0,0002*

*- $p < 0,05$

Достоверное увеличение показателей СПВ и ОПСС было выявлено у пациентов АГ с прогрессированием ФП при сравнении с больными АГ без прогрессирования аритмии. Среднее значение показателя СПВ составило 989,8±214,6 см/сек в Ic группе и 1236,5±143,6 см/сек в Ip группе ($p=0,006$), ОПСС 1367,2±176,8 дин*с⁵/см и 1564,9±217,3 *с⁵/см соответственно ($p=0,004$, таблица 25).

Таблица 25.

Показатели жесткости сосудистой стенки у больных Ic и Ip групп на момент включения в исследование

Показатели	Пациенты без прогрессирования ФП (Ic группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (Ip группа)	p
Скорость кровотока линейная, см/сек	36,4±7	35,9±6	0,09
Скорость пульсовой волны, см/сек	989,8±214,6	1236,5±143,6	0,006*
Податливость сосудистой стенки, мл/мм.рт.ст.	1,18±0,32	1,45±0,32	0,09
Общее	1367,2±176,8	1564,9±217,3	0,004*

периферическое сопротивление сосудов, дин*с ⁵ /см			
---	--	--	--

*- $p < 0,05$

Снижение упруго-эластических свойств артерий при АГ нарушает их демпфирующую функцию, что приводит увеличению СПВ и ОПСС. Рост данных показателей характеризует повышение жесткости сосудистой стенки, что способствует ремоделированию миокарда и прогрессированию ФП у больных АГ.

При анализе изменений сосудодвигательной функции эндотелия было обнаружено, что ЭЗВД плечевой артерии в Ic и Ip группах были ниже нормы и не имели достоверных различий (рисунок 30).

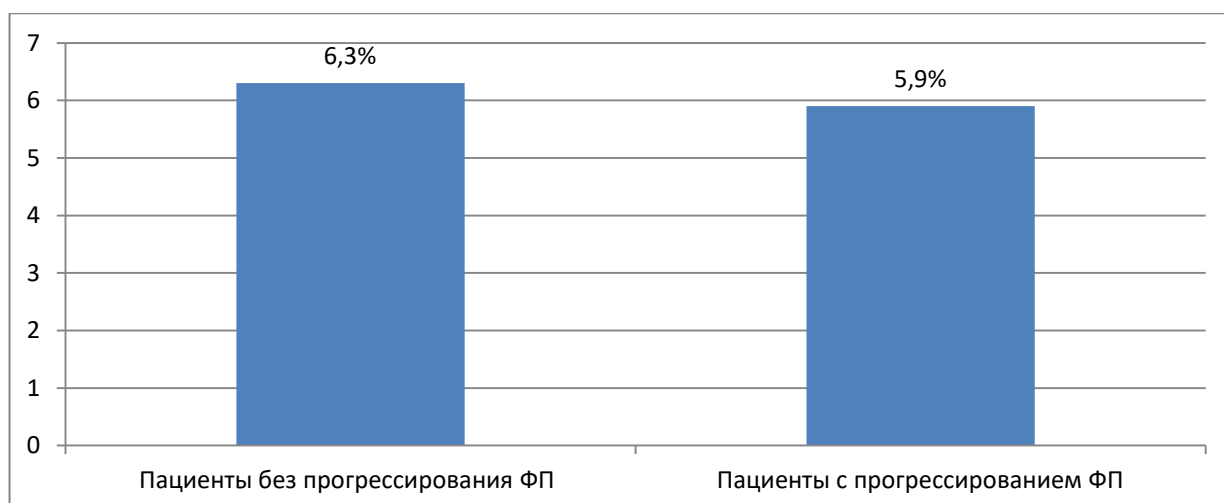


Рисунок 30. Исходные значения эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов Ic и Ip групп

Концентрация ЭТ составила $0,91 \pm 0,38$ фмоль/л у пациентов Ic группы и $0,86 \pm 0,24$ фмоль/л у больных Ip группы, значение коллаген-связывающей активности vWf у больных без прогрессирования аритмии было достоверно меньше - 119 ± 15 ЕД/дл, чем у пациентов с прогрессированием ФП - 147 ± 9 ЕД/дл ($p = 0,002$, таблица 26).

Таблица 26.

Биохимические маркёры функции эндотелия у больных Ic и Ip групп на
момент включения в исследование

Показатели	Пациенты без прогрессирования ФП (Ic группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (Ip группа)	p
Эндотелин, фмоль/л	0,91±0,38	0,86±0,24	0,08
Коллаген-связывающая активность vWf ЕД/дл	119±15	147±9	0,002*

*- $p < 0,05$

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 27.

Таблица 27.

Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов
I группы

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

*- $p < 0,05$

ОШ для ГЛЖ составляет 1,25 (ДИ 1,03-1,52), ОШ для увеличения жесткости сосудистой стенки – 2,3 (ДИ 1,95-2,65).

Для определения пограничных значений СПВ был выполнен ROC-анализ (таблица 29) и построен график ROC-кривой (рисунок 32). Оценку графических моделей проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve), определялась чувствительность и специфичность показателя СПВ.

Таблица 29.

Результаты ROC-анализа для факторов прогрессирования ФП у больных I группы.

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p
СПВ, см/сек	0,66	1106	66,6%	63,8%	0,01

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 31).

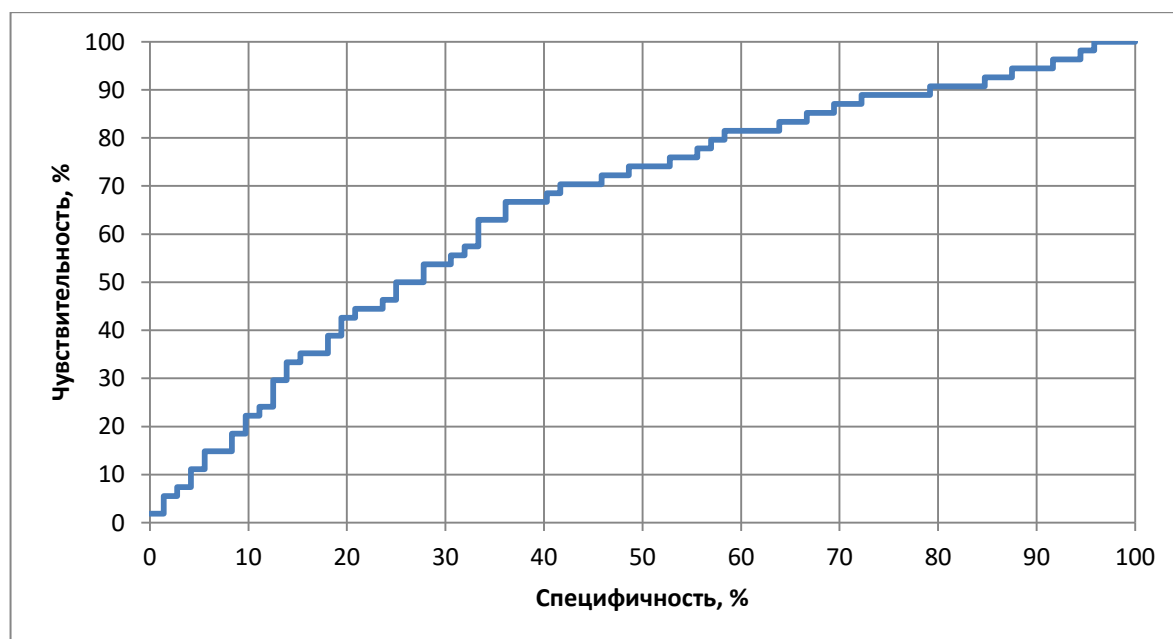


Рисунок 31. ROC-кривая СПВ для прогнозирования перехода аритмии в более устойчивые формы у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

Таким образом, независимыми предикторами прогрессирования аритмии у больных АГ с рецидивирующей формой ФП являются ГЛЖ и увеличение жесткости сосудистой стенки. При увеличении СПВ более 1106 см/сек можно с чувствительностью 66,6% и специфичностью 63,8% прогнозировать переход ФП из пароксизмальной в постоянную форму.

3.2.3. Изменение общей и локальной сократимости миокарда и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения при проспективном наблюдении

Через 5 лет наблюдений сердечно-сосудистые осложнения были выявлены у 21(19%) больных ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) и у 7(14%) пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма (V группа) ($p < 0,05$). Показатель общей смертности во II группе составил 10 (9%) пациентов, при этом 9(8%) больных умерли от сердечно-сосудистых событий, в V группе общая смертность составила 3(6%) больных, сердечно-сосудистая смертность - 2(4%) пациента. Нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 6(5%) больных основной группы и 3(6%) пациентов группы сравнения, нефатальный ОНМК - у 5(4%) и 1(2%) больных соответственно ($p < 0,05$, таблица 30).

Таблица 30.

Распространенность сердечно-сосудистых событий в II и V группе при проспективном наблюдении

Сердечно-сосудистые осложнения	ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа)	ИБС без нарушений сердечного ритма (V группа)	p_{II-V}
Общая смертность	10(9%)	3(6%)	0,03*
Смертность от сердечно-сосудистых причин	9(8%)	2(4%)	0,01*
Нефатальный инфаркт миокарда	6(5%)	3(6%)	Нд
Нефатальный ОНМК	5(4%)	1(2%)	0,02*

* $p < 0,05$

Для оценки выживаемости и сердечно-сосудистых событий больных II и V группы были построены кривые выживаемости Каплана-Майера (рисунок 32).

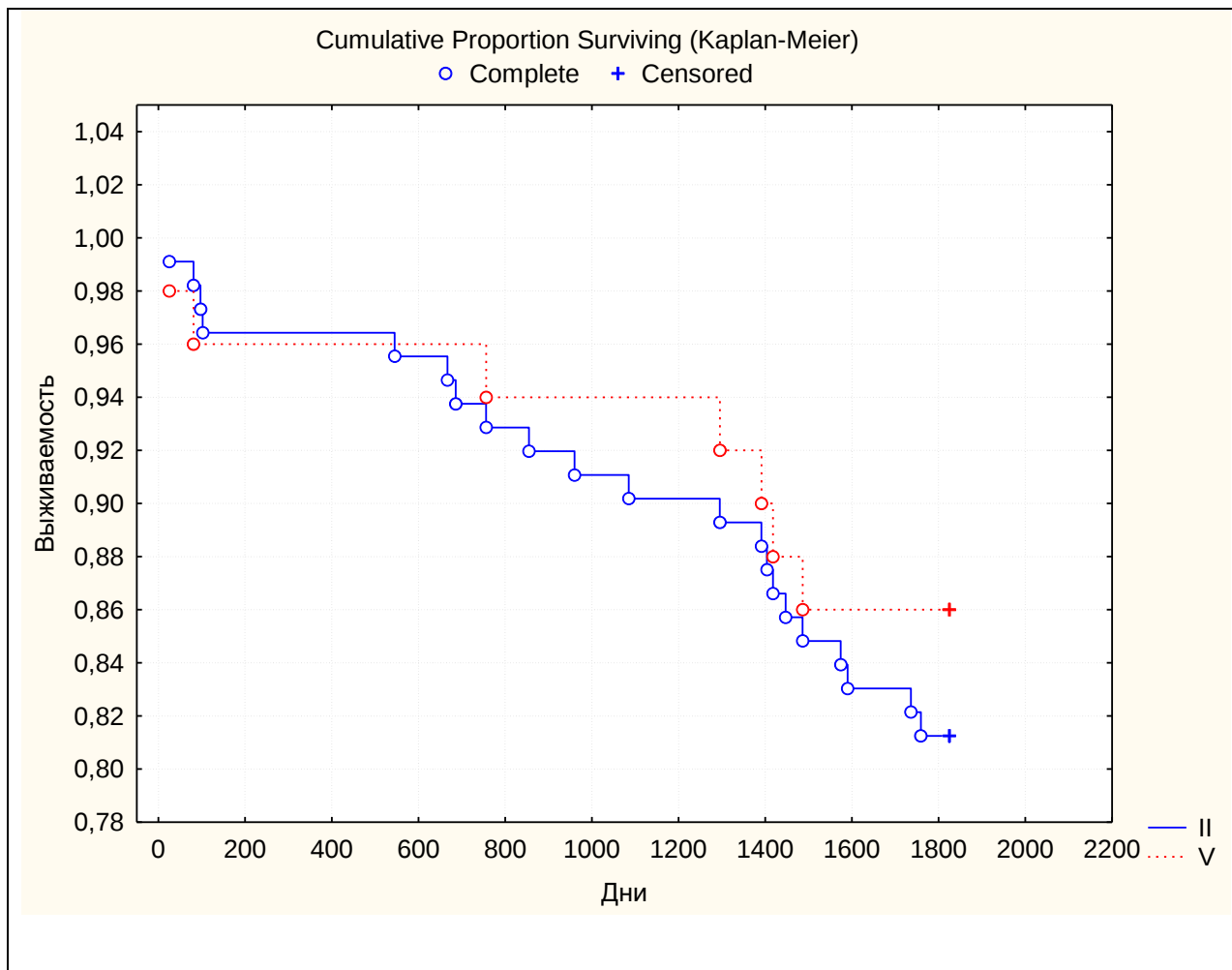


Рисунок 32. Суммарная частота возникновения сердечно-сосудистых событий в II и V группе за 5-летний период наблюдения.

При проведении повторной Эхо-КГ через 60 ± 3 месяцев наблюдения не было обнаружено достоверных изменений ФВ ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ, УО ЛЖ, ИММ ЛЖ как у больных II группы, так и у пациентов V группы.

У пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП выявлено значимое увеличение передне-заднего размера ЛП с $4,7 \pm 0,2$ см до $5,4 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$), в группе сравнения достоверного увеличения размера ЛП не было. Индекс диастолической дисфункции миокарда снизился как во II, так и в V группе.

Повторная РРВГ, выполненная пациентам через 5 лет наблюдений, также не обнаружила достоверных изменений параметров систолической функции миокарда как во II, так и в V группе. Выявлено достоверное снижение показателей диастолической функции миокарда в виде уменьшения наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и снижения максимальной скорости наполнения ЛЖ в основной группе.

У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП было диагностировано значительное уменьшение показателя вклада предсердия в диастолу ЛЖ с $16,6 \pm 3,4$ до $9,3 \pm 4,6\%$ ($p < 0,05$), у пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма изменений данного показателя не было.

Изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ по данным повторной РРВГ были обнаружены как у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП, так и у пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма: выявлено достоверное уменьшение количества сегментов с нормальной сократимостью миокарда ЛЖ и увеличение зон акинеза ЛЖ. Данные изменения можно объяснить увеличением доли больных с постинфарктным кардиосклерозом в каждой группе.

Исследование в динамике уровня натрийуретических пептидов в плазме крови выявило повышение концентрации NT-proBNP в обеих группах: у пациентов II группы с $147,9 \pm 12,6$ пг/мл до $180,6 \pm 10,7$ пг/мл ($p = 0,02$), у больных V группы с $108,3 \pm 11,5$ пг/мл до $138,2 \pm 13,4$ пг/мл ($p = 0,005$). Уровень NT-proANP через 5 лет наблюдения увеличился достоверно только у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП с $16,3 \pm 0,7$ нмоль/л до $19,7 \pm 0,5$ нмоль/л ($p = 0,001$), у пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма значение NT-proANP достоверно не менялось.

Таким образом, повторное обследование больных выявило достоверное уменьшение наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и снижения максимальной скорости наполнения ЛЖ, увеличение числа зон акинеза и повышение плазменной концентрации NT-proBNP как в основной группе, так и в группе сравнения. Значимое увеличение размера ЛП, уменьшение вклада

предсердия в диастолу ЛЖ и увеличение NT-proANP обнаружено через 5 лет наблюдения только у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП и не наблюдалось в группе сравнения.

3.2.4. Предикторы прогрессирования ФП у больных ИБС

Для выявления наиболее значимых предикторов прогрессирования аритмии у больных ИБС проведен ретроспективный анализ пациентов II группы. В зависимости от клинического течения ФП были сформированы 2 подгруппы больных: в Ис подгруппу вошли пациенты ИБС с рецидивирующей формой ФП, у которых за 5 лет наблюдения не было выявлено прогрессирования аритмии, во Ип подгруппу - пациенты с прогрессированием ФП, у которых выявлено увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 месяца; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП. За 5 лет наблюдения прогрессирование аритмии было отмечено у 52(51%) пациентов, 10(9%) больных выбыли из исследования. Среднее значение прогрессии аритмии составило $10,7 \pm 0,1\%$ в год. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 31.

Таблица 31.

Клиническая характеристика больных Ис и Ип группы на момент включения в исследование

Клиническая характеристика больных	Пациенты ИБС без прогрессирования ФП (Ис группа)	Пациенты ИБС с прогрессированием ФП (Ип группа)	p
Количество пациентов	50	52	
Средний возраст, лет	$60,5 \pm 5,12$	$71,43 \pm 3,27$	0,004*
Мужчины	20(40%)	24(46%)	0,09
Женщины	30(60%)	28(54%)	
Стенокардия напряжения	38(76%)	32(62%)	0,07
Инфаркт миокарда в анамнезе	1(2%)	24(46%)	0,0007*
Сахарный диабет	6(12%)	7(15%)	0,08

Индекс массы тела, кг/м ²	27±2	26±3	0,09
ХСН	11(22%)	29(60%)	0,001*

*- $p < 0,05$

Больные ИБС с прогрессированием ФП были старше пациентов ИБС, у которых не отмечалось прогрессирования аритмии, средний возраст пациентов во IIc группе составил $60,5 \pm 5,12$ лет, во IIп группе – $71,43 \pm 3,27$ лет ($p = 0,004$). Группы были сопоставимы по полу.

Распространенность стенокардии напряжения не имела достоверных различий между группами. Большая часть больных ИБС, у которых было выявлено прогрессирование ФП, имели в анамнезе инфаркт миокарда – 24(46%) пациента. Кроме того, появление новых случаев нефатального инфаркта миокарда за 5-летний период наблюдения за пациентами также сопровождалось прогрессированием ФП из рецидивирующей формы в перманентную.

Число больных с СД было сопоставимо в исследуемых группах. ИМТ не имел достоверных отличий у больных IIc и IIп групп.

Распространенность ХСН во IIc группе была значительно меньше – 11(22%) пациентов, чем во IIп группе – 29(60%) больных ($p < 0,05$).

У пациентов IIc группы средние значения ФВ ЛЖ составили $61,23 \pm 6,24\%$, что было достоверно больше при сравнении с аналогичным показателем во IIп группе – $52,47 \pm 8,4\%$ ($p = 0,012$). Передне-задний размер ЛП был достоверно меньше у пациентов без прогрессирования ФП – $4,3 \pm 0,1$ см, чем у больных с прогрессированием ФП – $5,2 \pm 0,2$ см ($p = 0,02$). Результаты представлены в таблице 32.

При проведении РРВГ у пациентов IIc и IIп группы были выявлены изменения локальной сократимости ЛЖ, Число сегментов с нормальной сократимостью у пациентов без прогрессирования ФП было достоверно больше 259(60%), при сравнении с аналогичным показателем у больных с прогрессированием аритмии – 161(42%) ($p = 0,002$). Количество сегментов

гипокинеза было сопоставимо и составило 125(29%) в Пс группе и 123 (32%) во Пп группе. У больных без прогрессирования ФП количество акинетичных сегментов было достоверно меньше, чем у пациентов с прогрессированием аритмии и составило 48(11%) и 100(26%) соответственно ($p=0,001$). Зоны акинеза были обнаружены у всех пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе (таблица 33).

Таблица 32.

Параметры эхокардиографии у больных Пс и Пп группы на момент включения пациентов в исследование

Показатель	Пациенты ИБС без прогрессирования ФП (Пс группа)	Пациенты ИБС с прогрессированием ФП (Пп группа)	p
ФВ ЛЖ, %	61,23±6,24	52,47±8,4	0,012*
КДР ЛЖ, см	4,3±0,3	4,7±0,2	0,08
КСР ЛЖ, см	3,4±0,2	4,1±0,3	0,1
ИММ ЛЖ, г/м ²	102,7±14,6	112,7±16,3	0,09
Передне-задний размер ЛП, см	4,3±0,1	5,2±0,2	0,002*

*- $p < 0,05$

Таблица 33.

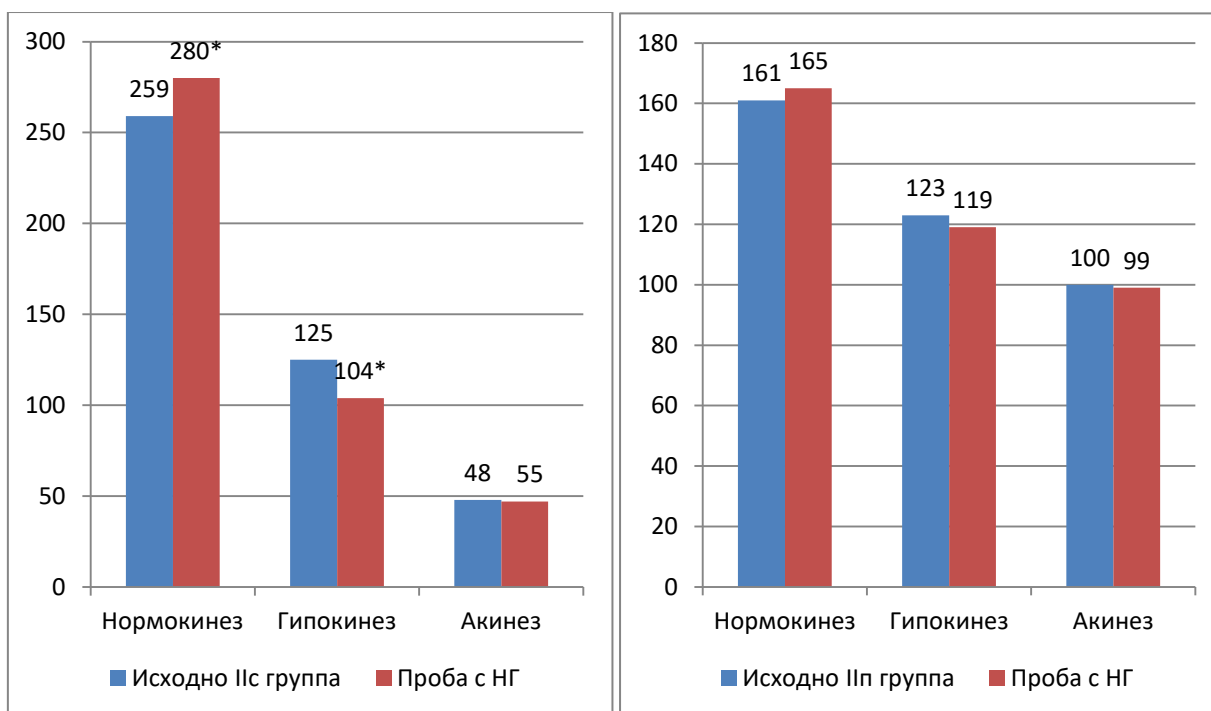
Параметры локальной сократимости ЛЖ по данным РРВГ у больных Пс и Пп группы

Показатель	Пациенты ИБС без прогрессирования ФП (Пс группа)	Пациенты ИБС с прогрессированием ФП (Пп группа)	p
Количество сегментов нормокинеза	259(60%)	161(42%)	0,002*
Количество сегментов гипокинеза	125(29%)	123(32%)	0,09
Количество сегментов акинеза	48(11%)	100(26%)	0,001*

*- $p < 0,05$

Для определения резервных способностей миокарда всем больным была проведена острая лекарственная проба с нитроглицерином (НГ). После приема НГ у больных Пс группы отмечалась положительная динамика локальной сократимости ЛЖ в виде достоверного увеличения количества нормокинетичных сегментов с 259 до 280 и уменьшения числа зон гипокинеза с 125 до 104 ($p < 0,05$), число акинетичных сегментов достоверно не менялось и составило 48 и 47 сегментов соответственно

У пациентов Пп группы при приеме нитроглицерина достоверных изменений локальной сократимости миокарда ЛЖ выявлено не было: количество зон нормокинеза незначительно увеличилось с 161 до 165, число зон гипокинеза незначительно уменьшилось с 123 до 119, количество акинетичных сегментов практически не изменилось и составило 100 и 99 соответственно. Отсутствие достоверно значимых изменений локальной сократимости миокарда при проведении острой лекарственной пробы с нитроглицерином во Пп группе свидетельствует о тяжелых склеротических изменениях миокарда ЛЖ у пациентов ИБС, которые способствуют прогрессированию рецидивирующей формы ФП в постоянную форму, что иллюстрирует рисунок 33.



* $p < 0,05$

Рисунок 33. Изменение локальной сократимости миокарда у больных IIc и IIp группы в условиях острой лекарственной пробы с НГ

Уровень Nt-proBNP у больных ИБС без прогрессирования ФП был достоверно меньше, чем у пациентов ИБС с прогрессированием ФП - $104,7 \pm 9,9$ пг/мл и $153,2 \pm 7,2$ пг/мл соответственно ($p < 0,05$). Средние значения NT-proANP у пациентов IIc группы составили $10,1 \pm 0,2$ нмоль/л, что было несколько больше, чем у больных IIp группы - $17,4 \pm 0,3$ нмоль/л соответственно.

Таблица 34.

Значения Nt-proBNP и NT-proANP у пациентов IIc и IIp групп

Показатель	Пациенты ИБС без прогрессирования ФП (IIc группа)	Пациенты ИБС с прогрессированием ФП (IIp группа)	p
Nt-proBNP, пг/мл	$104,7 \pm 9,9$	$153,2 \pm 7,2$	0,03*
NT-proANP, нмоль/л	$10,1 \pm 0,2$	$17,4 \pm 0,3$	0,001*

*- $p < 0,05$

При проведении многофакторного анализа всех показателей группы больных ИБС с рецидивирующей формой ФП статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии обладали: перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и увеличение плазменных значений Nt-proANP. Для каждого предиктора были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ), что представлено в таблице 35.

Таблица 35.

Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов II группы

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*

*- $p < 0,05$

ОШ для перенесенного ИМ в анамнезе составляет 1,23 (ДИ 0,9-1,5), ОШ для необратимых изменений локальной сократимости – 1,41 (ДИ 1,1-1,7), ОШ для увеличения Nt-proANP, нмоль/л – 1,16 (ДИ 0,8-1,4).

Для определения пограничных значения Nt-proANP был выполнен ROC-анализ (таблица 36) и построены график ROC-кривой (рисунок 36). Оценку графических моделей проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve), определялась чувствительность и специфичность.

Таблица 36.

Результаты ROC-анализа Nt-proANP больных II группы.

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p
Nt-proANP, нмоль/л	0,668	13,36	69,2	62,0	0,001

У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при увеличении Nt-proANP более 13,36 нмоль/л можно с чувствительностью 69,2% и специфичностью 62% прогнозировать переход аритмии в перманентную форму (рисунок 34).

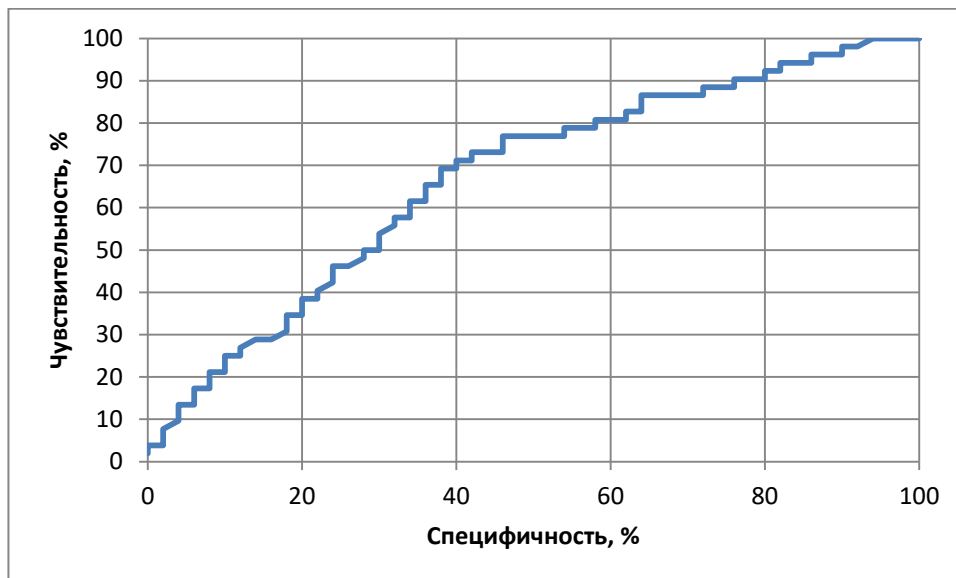


Рисунок 34. ROC-кривая Nt-proANP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП

Таким образом, независимыми предикторами прогрессирования аритмии у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП являются перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и возрастание плазменных концентраций Nt-proBNP более 13,36 нмоль/л.

3.2.5. Изменение показателей эхокардиографии, биохимических маркеров функции эндотелия и плазменных концентраций натрийуретических пептидов у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП и пациентов группы сравнения при проспективном наблюдении

За 60 ± 3 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые осложнения были обнаружены у 23(36%) больных ХСН с рецидивирующей формой ФП (III группа), и у 8(25%) пациентов ХСН без нарушений сердечного ритма (VI группа) ($p < 0,05$). Показатель общей смертности в III группе составил 12(19%) пациентов, при этом все 12(19%) больных умерли от сердечно-сосудистых событий, в VI группе общая смертность составила 5(16%) больных, сердечно-сосудистая смертность - 4(13%) пациентов. Нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 5(8%) больных основной группы и 2(6%) пациентов группы сравнения, нефатальный ОНМК - у 5(8%) и 1(3%) больных соответственно. Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии возникла (ТЭЛА) у 1(2%) пациента III группы. Новые случаи ФП были зарегистрированы у 5(16%) больных группы сравнения (таблица 37).

Таблица 37.

Распространенность сердечно-сосудистых событий в III и VI группе при проспективном наблюдении

Сердечно-сосудистые осложнения	ХСН с рецидивирующей формой ФП (III группа)	ХСН без нарушений сердечного ритма (VI группа)	P_{III-VI}
Общая смертность	12(19%)	5(16%)	0,06
Смертность от сердечно-сосудистых причин	12(19%)	4(13%)	0,04*
Нефатальный инфаркт миокарда	5(8%)	2(6%)	0,07
Нефатальный ОНМК	5(8%)	1(3%)	0,03*
Нефатальная ТЭЛА	1(%)	-	

* $p < 0,05$

Для оценки выживаемости и сердечно-сосудистых событий больных III и VI группы были построены кривые выживаемости Каплана-Майера (рисунок 35).

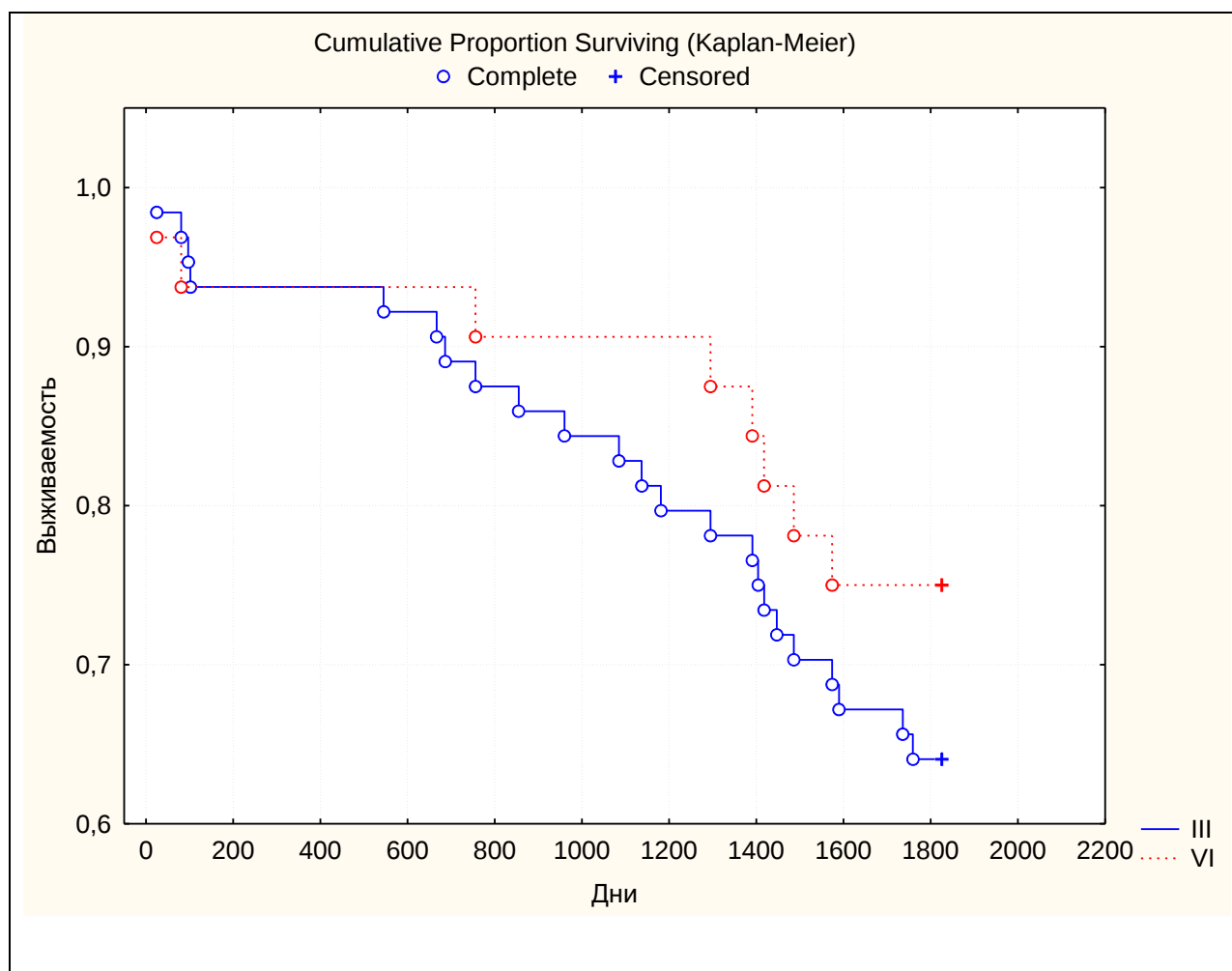


Рисунок 35. Суммарная частота возникновения сердечно-сосудистых событий в II и V группе за 5-летний период наблюдения.

При проведении повторной эхокардиографии через 60 ± 3 месяцев показатели ФВ ЛЖ были ниже нормальных значений и составили $37,8 \pm 2,9\%$ у больных III группы и $39,2 \pm 1,4\%$ у пациентов VI группы. Объемные показатели ЛЖ (КСР и КДР ЛЖ) также были увеличены и не имели достоверных различий при повторном исследовании. Размер ЛП у больных III группы достоверно не изменился и составил при повторном исследовании $5,5 \pm 0,2$ см. У пациентов VI группы при исследовании в динамике выявлено увеличение размера ЛП до $4,9 \pm 0,1$ см.

Исследование в динамике уровня натрийуретических пептидов в плазме крови выявило достоверное повышение концентрации NT-proBNP и NT-proANP в обеих группах. Значения NT-proBNP и NT-proANP оставались высокими у всех больных ХСН, несмотря на проводимое лечение.

Коллаген-связывающая активность vWf при повторном исследовании находилась на исходном уровне и достоверно не изменилась у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП и у больных группы сравнения.

Таким образом, повторное обследование больных ХСН с рецидивирующей формой ФП и соответствующей группы сравнения не выявило достоверных изменений сократительной функции миокарда, уровня NT-proBNP и NT-proANP.

3.2.6. Предикторы прогрессирования ФП у больных ХСН

Для выявления наиболее значимых предикторов прогрессирования аритмии у больных ХСН проведен ретроспективный анализ пациентов III группы. В зависимости от клинического течения ФП были сформированы 2 подгруппы больных: в IIIc подгруппу вошли пациенты ИБС с рецидивирующей формой ФП, у которых за 5 лет наблюдения не было выявлено прогрессирования аритмии, во IIIп подгруппу - пациенты с прогрессированием ФП. За 60 ± 3 месяцев наблюдения 12(19%) больных выбыли из исследования, прогрессирование аритмии было отмечено у 38(59%) пациентов. За 5-летний период наблюдения у 5(8%) больных с тяжелой ХСН и ФП была проведена установка кардиостимулятора по поводу развившейся тяжелой брадикардии (синдром слабости синусового узла). У 2(3%) больных диагностирован синдром Фридерика, что также потребовало установки кардиостимулятора. Эти больные были также отнесены нами в группу пациентов с прогрессированием ФП (таблица 38).

Таблица 38.

Клиническая характеристика больных IIIс и IIIп группы на момент
включения в исследование

Клиническая характеристика больных	Пациенты ХСН без прогрессирования ФП (IIIс группа)	Пациенты ХСН с прогрессированием ФП (IIIп группа)	р
Количество пациентов	14	38	
Средний возраст, лет	65,7±7,4	67,1±4,3	0,07
Мужчины	7(50%)	22(58%)	0,06
Женщины	7(50%)	16(42%)	
Артериальная гипертензия	6(43%)	18(47%)	0,06
Инфаркт миокарда в анамнезе	10(71%)	29(76%)	0,09

*- $p < 0,05$

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности АГ и тяжести ИБС. Перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда был диагностирован у 10(71%) больных без прогрессирования ФП и 29(76%) пациентов с прогрессированием ФП.

Таблица 39.

Параметры эхокардиографии у больных IIIс и IIIп группы на момент
включения пациентов в исследование

Показатель	Пациенты ХСН без прогрессирования ФП (IIIс группа)	Пациенты ХСН с прогрессированием ФП (IIIп группа)	р
ФВ ЛЖ, %	43,9±2,9	35,6±3,2	0,03*
КДР ЛЖ, см	5,4±0,1	6,0±0,1	0,06
КСР ЛЖ, см	4,0±0,2	4,6±0,2	0,07
Передне-задний размер ЛП, см	5,0 ±0,2	5,4±0,1	0,06

*- $p < 0,05$

Проведенная эхокардиография обнаружила достоверное снижение ФВ ЛЖ у пациентов ХСН с прогрессированием ФП до 35,6±3,2% при сравнении

с больными ХСН без прогрессирования ФП - $43,9 \pm 2,9\%$ ($p=0,03$). КСР и КДР ЛЖ, передне-задний размер ЛП не имели достоверных различий между группами (таблица 39).

Уровень Nt-proBNP у больных ХСН без прогрессирования ФП был достоверно меньше, чем у пациентов ХСН с прогрессированием ФП - $918,6 \pm 12,2$ пг/мл и $1380,4 \pm 11,1$ пг/мл соответственно ($p<0,05$). Плазменные концентрации Nt-proANP у пациентов IIIc и IIIp группы не имели достоверных различий.

Таблица 40.

Исходные значения Nt-proBNP и NT-proANP у пациентов IIIc и IIIp групп

Показатель	Пациенты ХСН без прогрессирования ФП (IIIc группа)	Пациенты ХСН с прогрессированием ФП (IIIp группа)	p
Nt-proBNP, пг/мл	$918,6 \pm 12,2$	$1380,4 \pm 11,1$	0,01*
NT-proANP, нмоль/л	$16,2 \pm 0,3$	$20,9 \pm 0,1$	0,06

*- $p<0,05$

При проведении многофакторного анализа группы больных ХСН с рецидивирующей формой ФП статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии обладали снижение ФВ ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных значений Nt-proBNP (таблица 41).

Таблица 41.

Независимые факторы прогрессирования ФП у пациентов III группы

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*

*- $p<0,05$

ОШ для ФВ ЛЖ менее 40% составляет 0,84 (ДИ 0,7-0,89), ОШ для Nt-proBNP, пг/мл – 2,3 (ДИ 1,93-2,67).

Для определения пограничных значений Nt-proBNP был выполнен ROC-анализ (таблица 42).

Таблица 42.

Результаты ROC-анализа Nt-proBNP больных III группы.

Показатель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность	p
Nt-proBNP, пг/мл	0,91	903	92,1%	84,6%	<0,00001

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 36).

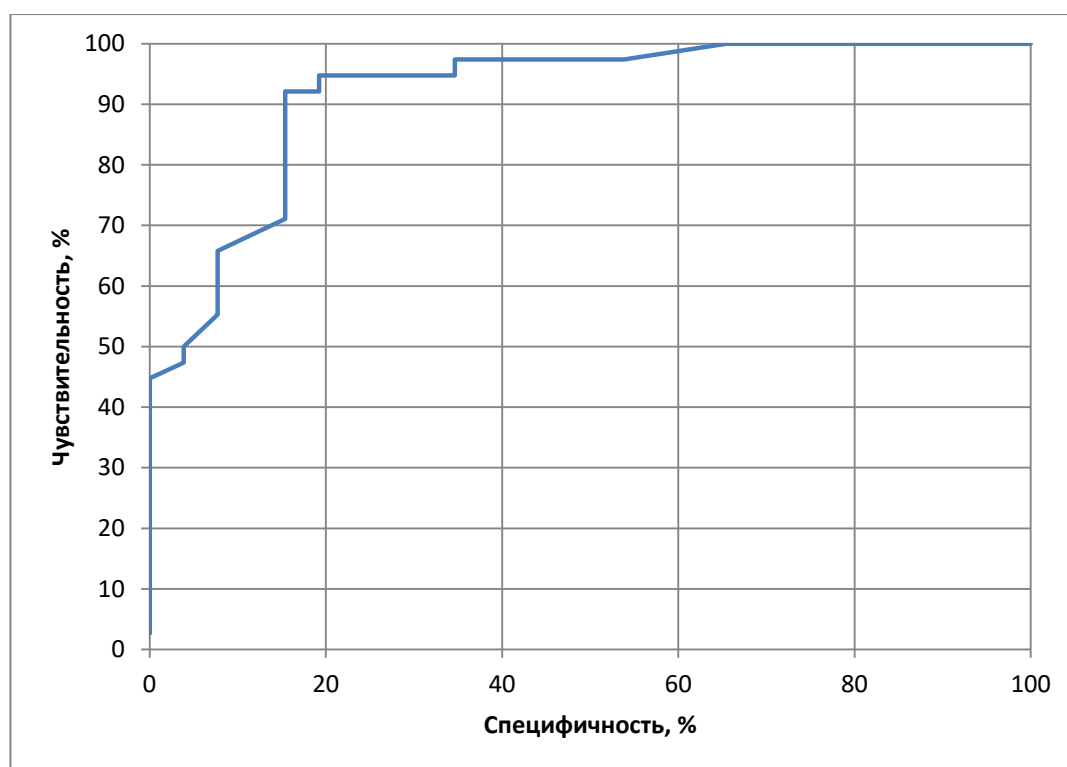


Рисунок 36. ROC-кривая Nt-proBNP для прогнозирования перехода ФП в более устойчивые формы у больных III группы

Таким образом, независимыми предикторами прогрессирования аритмии у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП являются снижение ФВ ЛЖ менее 40% и возрастание плазменных концентраций Nt-proBNP более 903 пг/мл.

3.3. Влияние стратегии лечения фибрилляции предсердий на прогрессирование аритмии

3.3.1. Стратегия ритма и стратегия контроля ЧЖС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

В зависимости от стратегии лечения аритмии пациенты АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) были разделены на 2 группы: 79(58%) больных составили группу контроля ритма, так как на момент включения в исследования они принимали антиаритмические препараты IC или III класса (группа IA); 57(42%) пациентов принимали бета-адреноблокаторы или верапамил и были распределены в группу контроля ЧЖС (группа IB).

Больные группы контроля ритма были несколько моложе (средний возраст $52,7 \pm 4,6$ лет), чем пациенты группы контроля ЧЖС (средний возраст $61,3 \pm 3,9$ лет, $p=0,03$). Группы были сопоставимы по полу, распространенности АГ, ХСН, сахарного диабета и ожирения.

Продолжительность аритмического анамнеза была сопоставима между группами и составила в среднем $1,9 \pm 0,7$ и $2,1 \pm 0,5$ лет соответственно. Соотношение пароксизмальной к персистирующей форме ФП составило в среднем 15(19%)/64(81%) в группе контроля ритма и 15(26%)/42(74%) в группе контроля ЧЖС. Значение индекса EHRA среди больных, получающих антиаритмическую терапию, соответствовало III-IV ф.к. В группе пациентов контроля ЧЖС данный показатель соответствовал I-II ф.к., у 19(33%) больных выявлялись бессимптомные пароксизмы ФП по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

При проведении первичной эхо-кардиографии ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ИММ ЛЖ и размер полости левого предсердия не имели достоверных различий между группами. Среднее значение размера ЛП в IA группе составило $4,4 \pm 0,1$ см, в IB группе $4,6 \pm 0,2$ см.

При первичном исследовании ригидности сосудистой стенки в обеих группах обнаружены высокие показатели СПВ и ОПСС. Средние значения СПВ в группе контроля ритма составили $1068,4 \pm 98,6$ см/сек, в группе контроля ЧЖС - $1196,6 \pm 87,2$ см/сек, ОПСС $1412,1 \pm 178,6$ дин*с⁵/см и $1498,2 \pm 204,5$ дин*с⁵/см соответственно достоверных различий между группами выявлено не было.

Показатели сосудосуживающей функции эндотелия были ниже нормы в обеих группах. ЭЗВД плечевой артерии составила $5,4 \pm 0,3\%$ в IA группе и $4,8 \pm 0,2\%$ в IB группе.

Концентрация ЭТ находилась в пределах нормальных значений и составила в среднем $0,83 \pm 0,29$ фмоль/л в группе контроля ритма и $0,86 \pm 0,26$ фмоль/л в группе контроля ЧЖС; среднее значение коллаген-связывающей активности vWf - 131 ± 12 ЕД/дл и 135 ± 13 ЕД/дл соответственно.

За 60 ± 3 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые осложнения возникли у 11(14%) больных в группе контроля ритма и у 10(18%) пациентов в группе контроля ЧЖС: показатель общей смертности составил 3(4%) и 2(4%) больных, сердечно-сосудистой смертности 2(3%) и 2(4%) пациентов соответственно. Нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 3(4%) IA группы и 2(4%) пациентов IB группы, ишемический инсульт - у 4(5%) и 2(4%) больных, новые случаи ИБС: стенокардия напряжения различных функциональных классов была обнаружена у 3(4%) и 2(4%) пациентов соответственно. Достоверных отличий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений между группами выявлено не было. Суммарную частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на протяжении 5-летнего периода наблюдения в группах контроля ритма и контроля ЧЖС иллюстрирует рисунок 37.

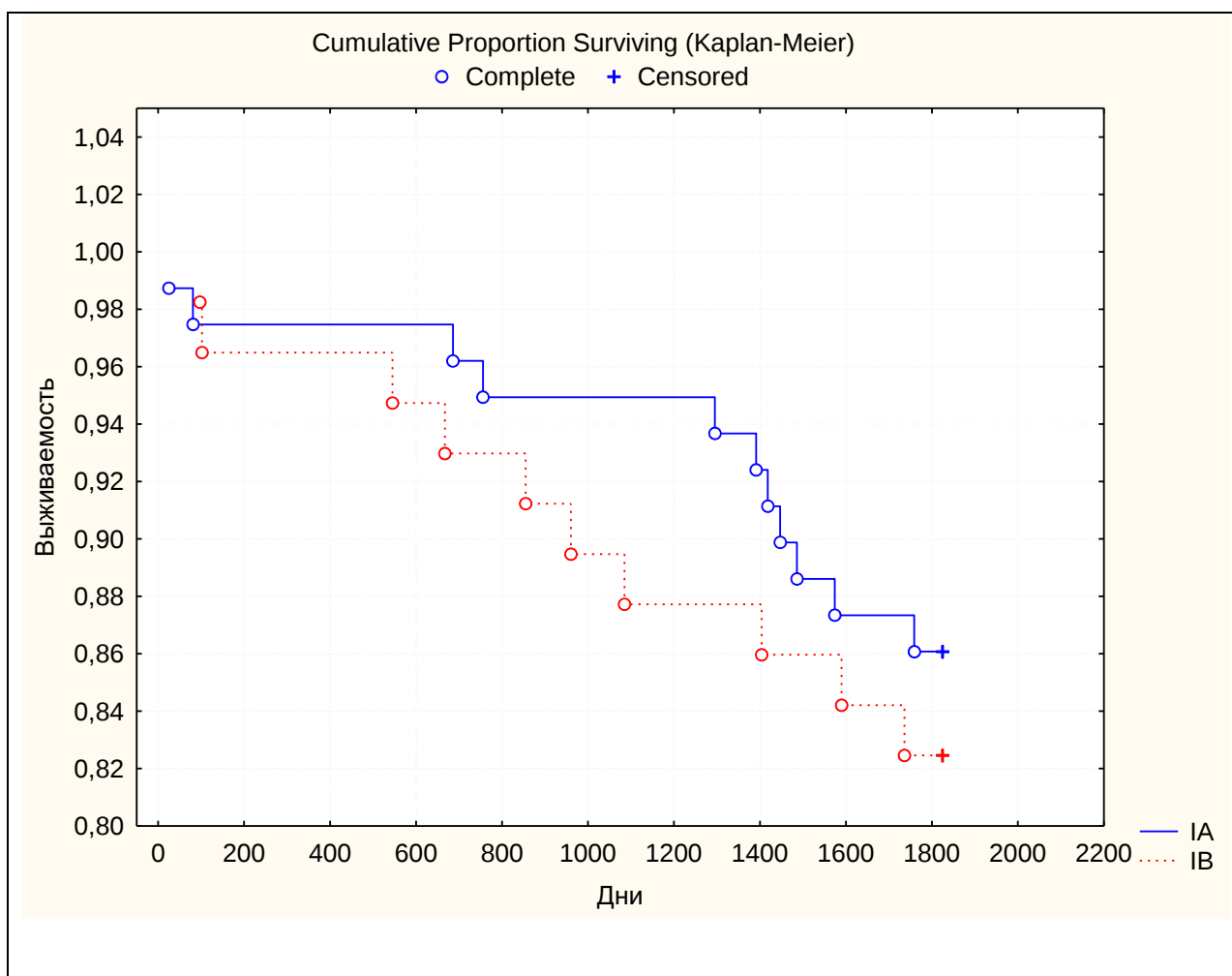


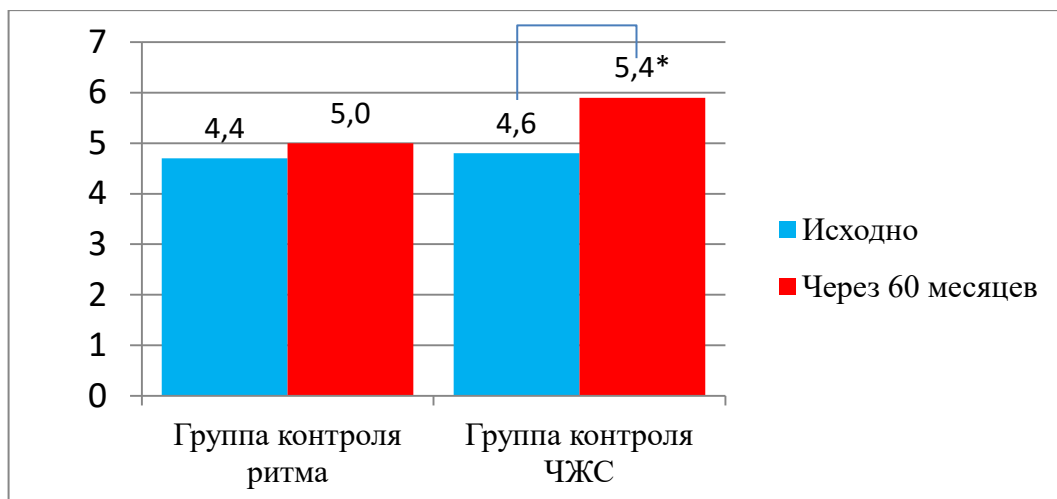
Рисунок 37. Суммарная частота возникновения сердечно-сосудистых событий в IA и IB группе за 5-летний период наблюдения

При проведении повторной эхо-кардиографии через 60 ± 3 месяцев наблюдения показатели ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ и КСО ЛЖ оставались в пределах нормальных значений как у больных IA, так и у пациентов IB группы. В группе контроля ритма размер ЛП достоверно не изменялся и составил $5,0 \pm 0,6$ см, в группе контроля ЧЖС отмечалось достоверное увеличение размера ЛП до $5,4 \pm 0,6$ см (рисунок 38).

При повторном исследовании ригидности сосудистой стенки через 60 ± 3 месяцев наблюдения было выявлено достоверное увеличение показателя СПВ: в группе контроля ритма значение СПВ возросло с $1068,4 \pm 98,6$ до $1312,8 \pm 87,3$ см/сек ($p < 0,05$), в группе контроля ЧЖС с $1196,6 \pm 87,2$ см/сек до $1399 \pm 76,2$ см/сек ($p < 0,05$). ОПСС также возрастал и

составил при повторном обследовании $1537,3 \pm 134,3$ дин*с⁵/см и $1556,1 \pm 187,3$ дин*с⁵/см соответственно.

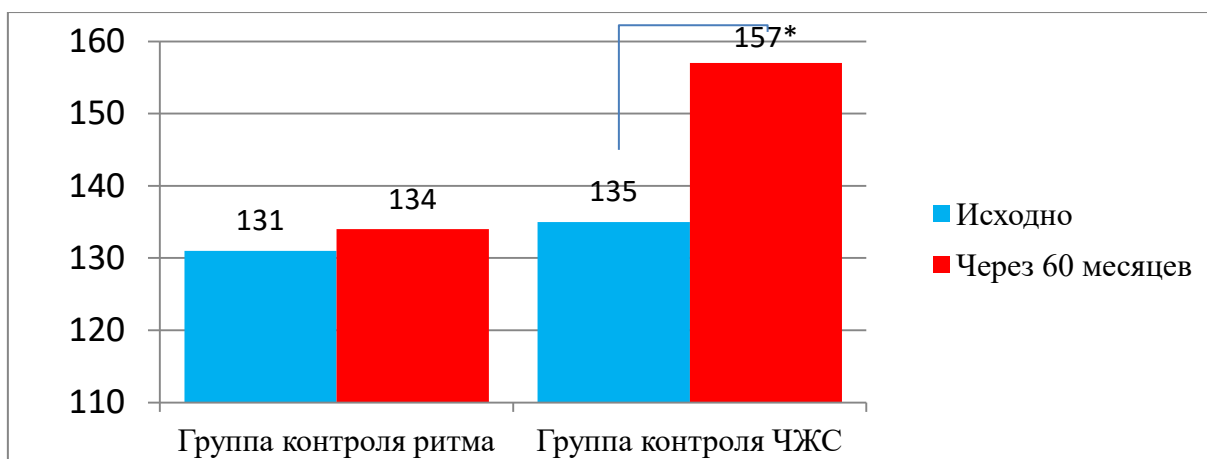
Показатель ЭЗВД плечевой артерии при повторном обследовании пациентов через 60 ± 3 месяцев достоверно не изменился и составил $4,2 \pm 0,7\%$ в IA группе и $3,8 \pm 0,9\%$ в IB группе.



* $p < 0,05$

Рисунок 38. Динамика размера левого предсердия в группах контроля ритма и контроля ЧЖС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

Исследование в динамике биохимических маркеров дисфункции эндотелия выявило повышение концентрации ЭТ в обеих группах: у пациентов IA группы с $0,83 \pm 0,29$ фмоль/л до $0,97 \pm 0,38$ фмоль/л ($p < 0,05$), у больных IB группы с $0,86 \pm 0,26$ фмоль/л до $0,99 \pm 0,33$ фмоль/л ($p < 0,05$). Коллаген-связывающая активность vWf через 60 ± 3 месяцев наблюдения увеличилась достоверно только в группе контроля ЧЖС с 131 ± 12 до 134 ± 13 ЕД/дл, в группе контроля ритма значение коллаген-связывающей активности vWf достоверно не менялось – с 135 ± 11 ЕД/дл до 157 ± 11 ЕД/дл ($p < 0,05$, рисунок 39).



* $p < 0,05$

Рисунок 39. Динамика коллаген-связывающей активности vWf в в группах контроля ритма и контроля ЧЖС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

У 30(38%) больных IА группы и 32(56%) пациентов IБ группы за 60 ± 3 месяцев наблюдений было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще в группе контроля ЧЖС, чем в группе контроля ритма ($p < 0,05$). Кривые Каплана-Майера перехода ФП в более устойчивые формы представлены на рисунке 40.

При длительном наблюдении за пациентами было обнаружено, что длительное назначение антиаритмических препаратов способствовало более продолжительному периоду существования пароксизмальной формы ФП. Среднее значение прогрессии аритмии в более устойчивые формы (длительно персистирующую или постоянную) составило $7,6 \pm 0,5\%$ в год в группе контроля ритма и $10,9 \pm 0,6\%$ в группе контроля ЧЖС ($p < 0,05$), что иллюстрирует рисунок 41.

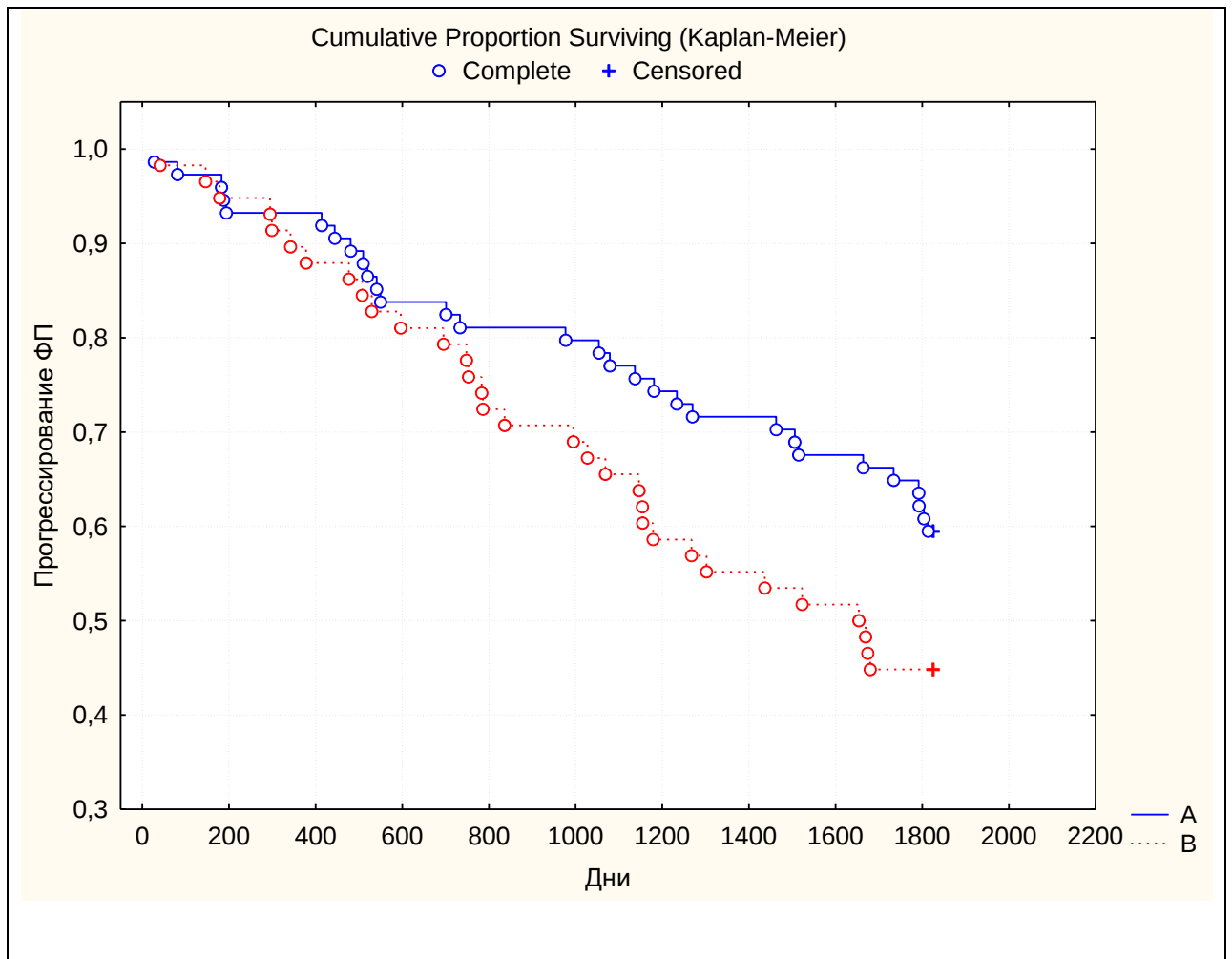
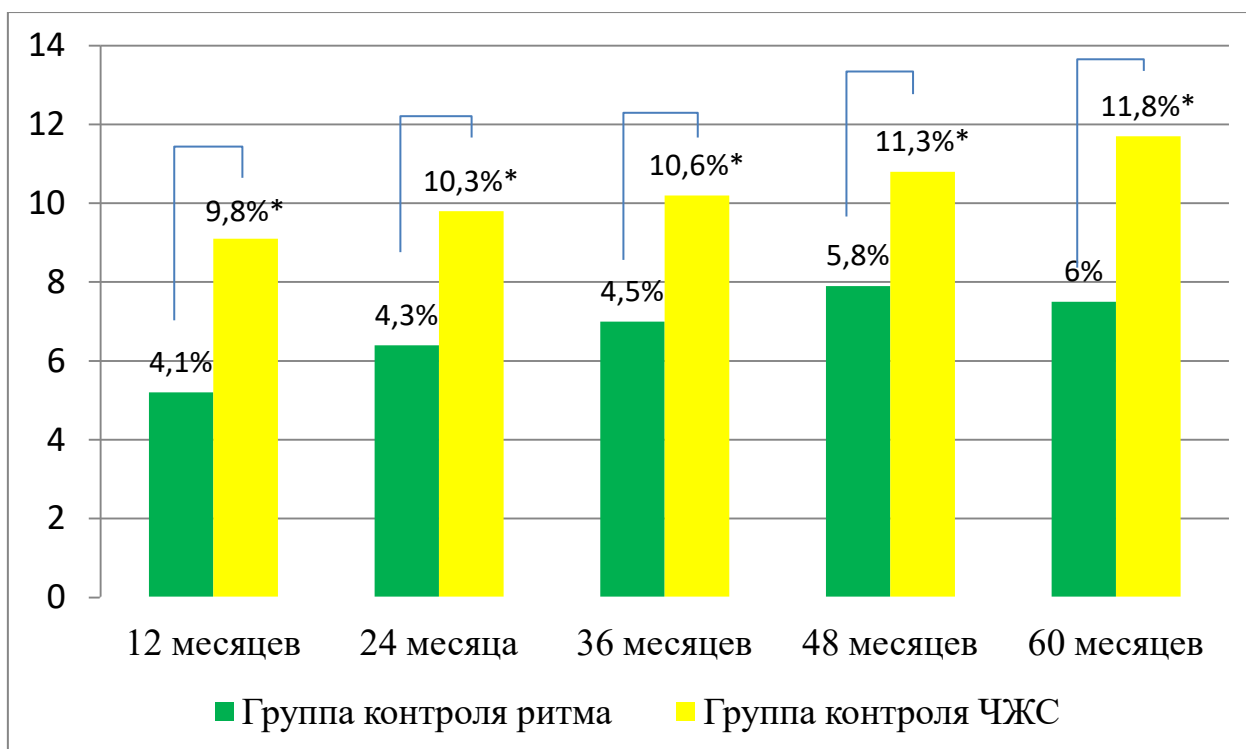


Рисунок 40. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП у больных АГ с рецидивирующей формой ФП при выборе стратегии контроля ритма и контроля ЧЖС



* $p < 0,05$

Рисунок 41. Динамика прогрессии ФП у больных АГ с рецидивирующей формой ФП при выборе различной стратегии лечения

В группе контроля ритма при включении пациентов в исследование 31(39%) больных получали препараты IC класса (пропафенон, этализин или аллапенин), 17(22%) принимали соталол и 31(39%) пациентов использовали амиодарон. Через 60 ± 3 месяцев наблюдения общее количество больных, 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. Эффективность удержания синусового ритма на протяжении 60 ± 3 месяцев наблюдений была сопоставима при назначении антиаритмических препаратов IC класса, соталола и амиодарона и составила 52%, 47% и 52% соответственно. 30(38%) больных из группы контроля ритма, у которых была диагностирована длительно персистирующая форма ФП (до 1 года) или постоянная форма ФП была переведены на пульсурежающую терапию.

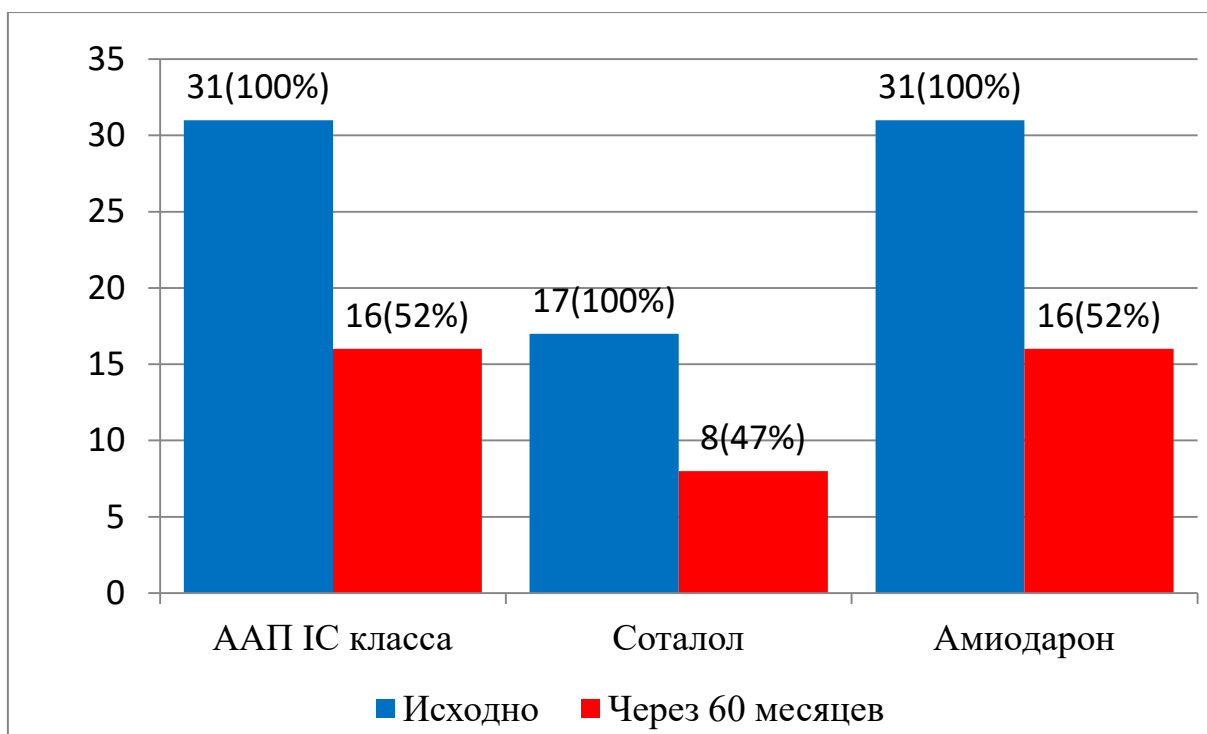


Рисунок 42. Динамика назначений антиаритмической терапии в группе контроля ритма у больных АГ с рецидивирующей формой ФП

В группе контроля ЧЖС через 60 ± 3 месяцев ФП выявлена у 32 (56%) пациентов, синусовый ритм сохранили 21 (37%) больных, при этом только 6 (11%) пациентов продолжили прием пульсурежающей терапии, 3 (6%) пациентам проведена РЧА, 12 (21%) больным была назначена антиаритмическая терапия для контроля ритма (рисунок 43).

Тяжелых побочных эффектов антиаритмических лекарственных препаратов при 5-летнем наблюдении отмечено не было. В группе контроля ритма зафиксированы следующие побочные эффекты: у 1 (1%) пациента, принимавшего пропафенон в суточной дозе 450 мг, наблюдалось увеличение интервала PQ более 0,22 мсек, что потребовало отмены препарата, у 2 (6%) пациентов, принимавших амиодарон, выявлены изменения уровня гормонов щитовидной железы. В группе контроля ЧЖС 2 (6%) пациента, принимавших бисопролол в дозе 10 мг предъявляли жалобы на кашель и затруднение дыхания, что явилось причиной отмены бисопролола и замены его на верапамил.

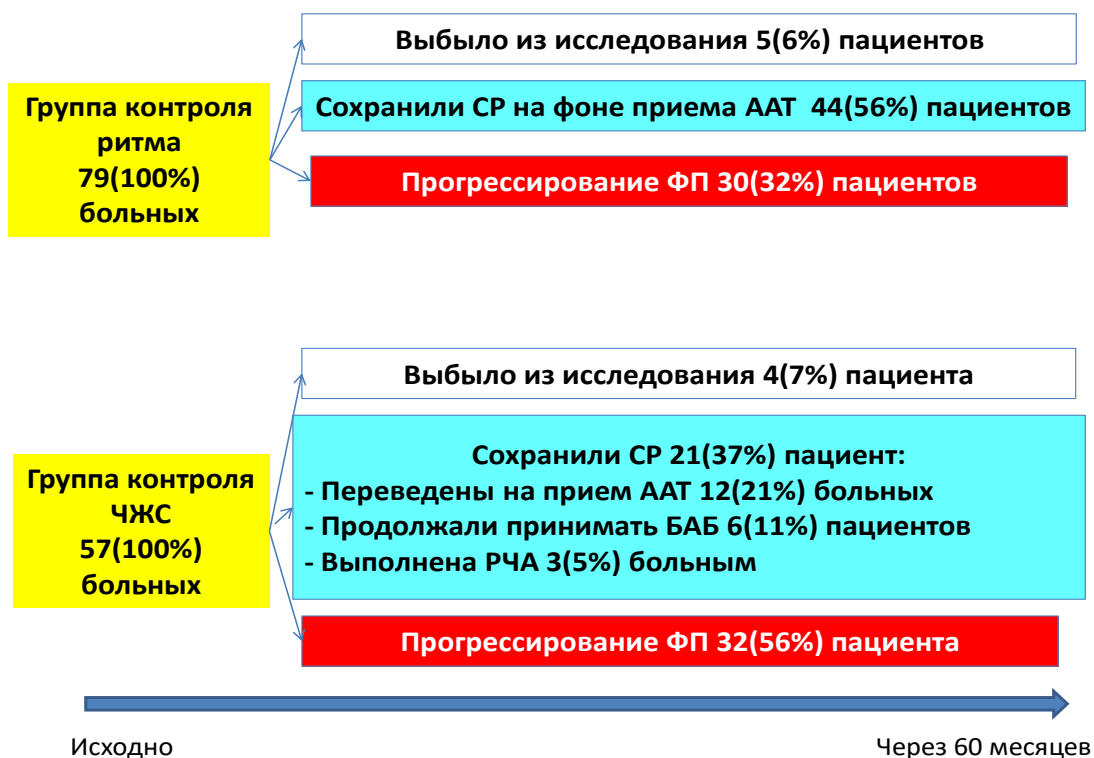


Рисунок 43. Прогрессирование ФП у больных АГ с рецидивирующей формой ФП при выборе различной стратегии лечения

Таким образом, при назначении пульсурежающей терапии для контроля ЧЖС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП через 60 ± 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 ± 13 ЕД/дл до 157 ± 11 ЕД/дл ($p < 0,05$). В группе больных АГ и ФП, принимающих антиаритмическую терапию для удержания синусового ритма, размеры ЛП и коллаген-связывающей активности vWf достоверно не изменились.

При 5-летнем проспективном наблюдении обнаружено, что 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%. Среднее значение прогрессии ФП у больных АГ в группе контроля ритма составило $7,6 \pm 0,5\%$ в год, что было достоверно меньше, чем в группе контроля ЧЖС - $10,9 \pm 0,6\%$.

3.3.2. Стратегия ритма и стратегия контроля ЧЖС у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП

Больные ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) в зависимости от выбора стратегии лечения аритмии были разделены на 2 группы: 56 больных для удержания синусового ритма принимали антиаритмические препараты (соталол или амиодарон) и составили группу контроля ритма (группа IIА); 56 пациентов для контроля ЧЖС принимали бета-адреноблокаторы (группа IIБ). Из 56(100%) пациентов IIА группы 19(34%) больных принимали комбинацию бета-адреноблокаторов и антиаритмических препаратов.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности АГ, ХСН, сахарного диабета и ожирения. Все больные IIА и IIБ групп страдали ИБС: стенокардия напряжения I-III ф.к. была диагностирована у 49(88%) пациентов группы контроля ритма и 42(75%) больных группы контроля ЧЖС, постинфарктный кардиосклероз выявлен у 11(20%) и 14(25%) пациентов соответственно, достоверных различий между группами выявлено не было.

Продолжительность аритмического анамнеза составила в среднем $2,5 \pm 0,3$ и $2,2 \pm 0,2$ лет соответственно и была сопоставима между группами. Соотношение пароксизмальной к персистирующей форме ФП не имело достоверных различий и составило 11(20%)/45(80%) во IIА группе и 9(16%)/47(84%) во IIБ группе. У 8(14%) больных группы контроля ЧЖС по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру выявлялись бессимптомные пароксизмы ФП.

При проведении первичной эхо-кардиографии ФВ ЛЖ находилась в пределах нормальных значений и составила $57,9 \pm 2,7\%$ во IIА группе и $54,1 \pm 2,9\%$ во IIБ группе, КДР ЛЖ - $4,4 \pm 0,3$ см и $4,5 \pm 0,4$ см, КСР ЛЖ - $3,2 \pm 0,5$ см и $3,4 \pm 0,3$ см и не имели достоверных различий между группами. У больных группы контроля ритма среднее значение размера ЛП составило $4,5 \pm 0,2$ см, у пациентов группы контроля ЧЖС - $4,7 \pm 0,2$ см соответственно.

По данным РРВГ у больных, получающих антиаритмическую терапию для контроля ритма, было выявлено 260(58%) сегментов нормокинеза, 100(22%) гипокинеза и 88(20%) зон акинеза. Аналогичные показатели наблюдались у пациентов группы контроля ЧЖС: количество зон нормокинеза составило 242(54%), зон гипокинеза 115(26%), зон акинеза 91(20%). Достоверных изменений локальной сократимости миокарда между группами выявлено не было.

Плазменные концентрации Nt-proBNP у больных ПА группы и пациентов ПБ группы превосходили нормальные значения и составили $435,1 \pm 18,3$ пг/мл и $446,7 \pm 21,6$ пг/мл соответственно. Средние значения Nt-proANP в группе контроля ритма составили $14,9 \pm 1,6$ нмоль/л, в группе контроля ЧЖС - $15,1 \pm 1,8$ нмоль/л. Достоверных различий показателей мозгового и предсердного натрийуретических пептидов между группами не выявлено.

Сердечно-сосудистые осложнения на протяжении 5-летнего наблюдения были выявлены у 11(20%) больных в группе контроля ритма и у 10(18%) пациентов в группе контроля ЧЖС: показатель общей смертности составил 5(9%) и 5(9%) больных, сердечно-сосудистой смертности - 4(7%) и 5(9%) пациентов соответственно. Нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 3(5%) больных ПА группы и 3(5%) пациентов ПБ группы, ишемический инсульт - у 3(5%) и 2(4%) больных соответственно. Достоверных отличий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений между группами выявлено не было. Суммарную частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на протяжении 5-летнего периода наблюдения в группах контроля ритма и контроля ЧЖС у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП иллюстрирует рисунок 44.

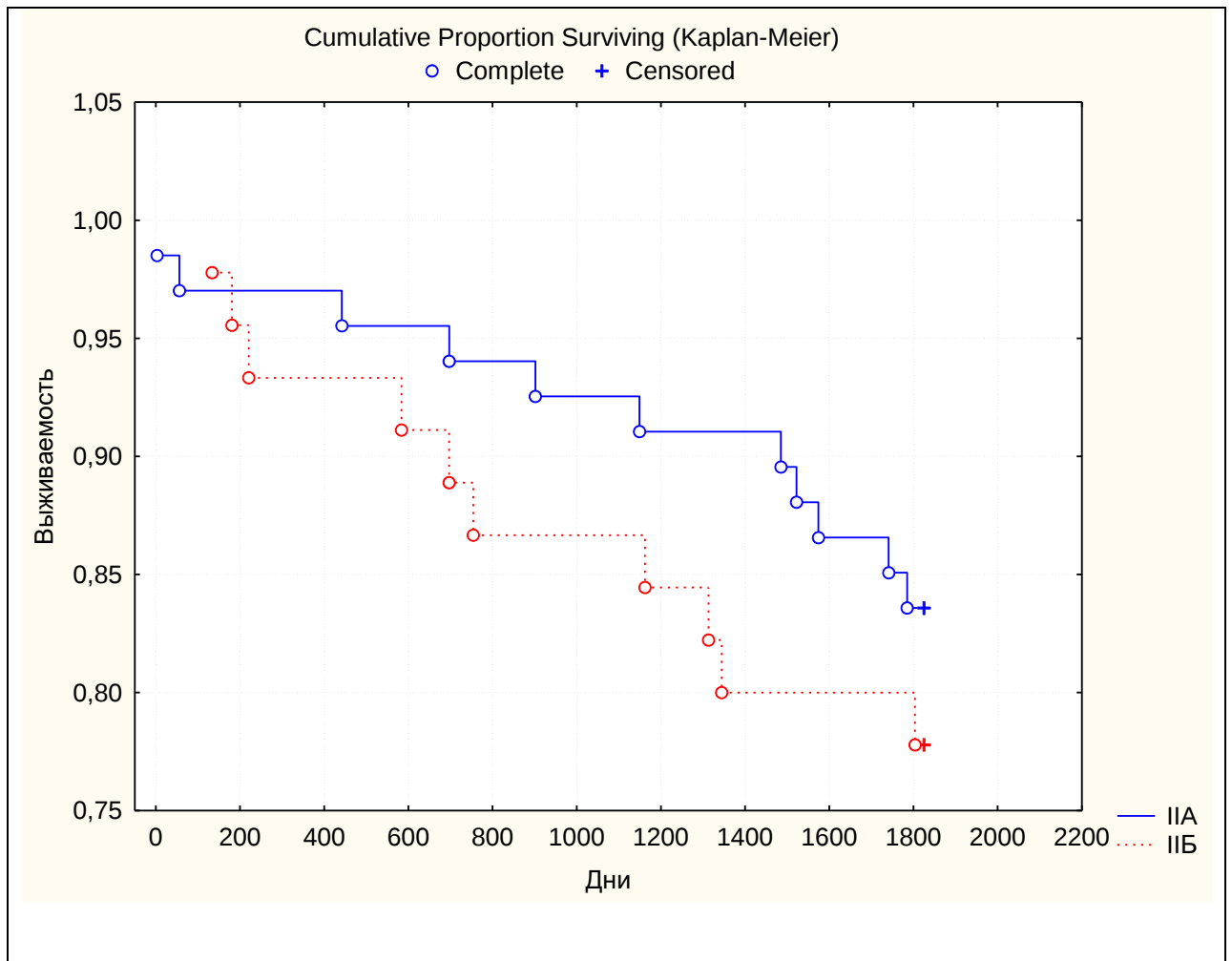
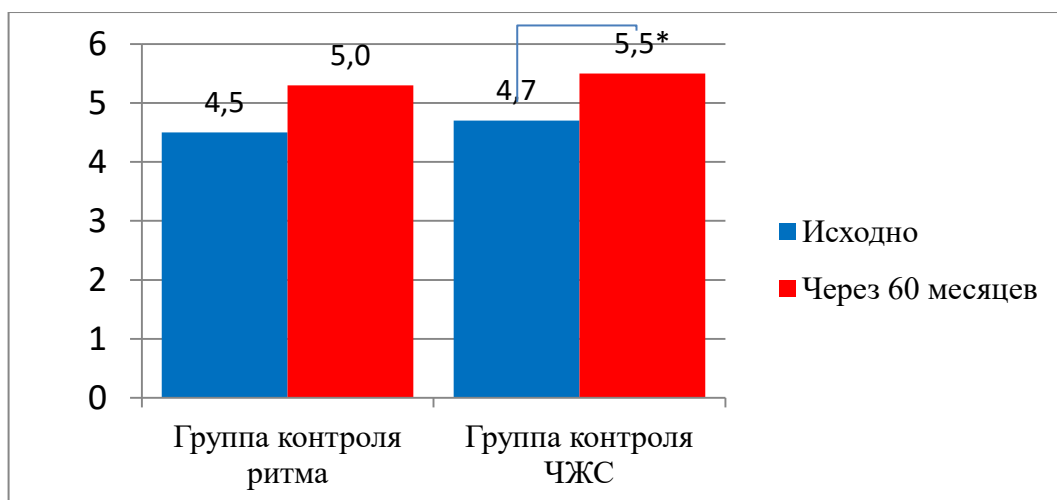


Рисунок 44. Суммарная частота возникновения сердечно-сосудистых событий в IIA и IIB группе за 5-летний период наблюдения

Через 60 ± 3 месяцев пациентам проводилась повторная эхокардиография, было выявлено недостоверное уменьшение ФВ ЛЖ в группе контроля ритма с $57,9 \pm 2,7\%$ до $54,2 \pm 1,8\%$, в группе контроля ЧЖС с $54,1 \pm 2,9\%$ до $52,7 \pm 2,1\%$, КДР ЛЖ и КСР ЛЖ достоверно не изменились. Наблюдался достоверный рост размера ЛП во IIB группе ($p < 0,05$) и незначительное увеличение полости ЛП во IIA группе (рисунок 45).



* $p < 0,05$

Рисунок 45. Динамика размера левого предсердия в группах контроля ритма и контроля ЧЖС у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП

Изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ по данным повторной РРВГ у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП были обнаружены как в группе контроля ритма, так и в группе контроля ЧЖС. Количество зон нормокинеза уменьшилось с 260(58%) до 242(54%) сегментов во ПА группе и с 242(54%) до 235(52%) сегментов во ПБ группе. Число зон гипокинеза увеличилось с 100(22%) до 110(25%) сегментов в группе контроля ритма и с 115(26%) до 122(27%) сегментов в группе контроля ЧЖС. Данные изменения можно объяснить увеличением доли больных с постинфарктным кардиосклерозом в каждой группе.

Исследование в динамике уровня натрийуретических пептидов в плазме крови выявило повышение концентрации NT-proBNP в обеих группах: у пациентов ПА группы с $435,1 \pm 18,3$ пг/мл до $653,7 \pm 23,1$ пг/мл ($p < 0,05$), у больных ПБ группы с $446,7 \pm 21,6$ пг/мл до $668,2 \pm 19,6$ пг/мл ($p < 0,05$). Уровень NT-proANP через 5 лет наблюдения незначительно увеличился в группе контроля ритма с $14,9 \pm 1,6$ нмоль/л до $16,7 \pm 4,5$ нмоль/л ($p < 0,05$), и достоверно возрос в группе контроля ЧЖС с $15,1 \pm 1,8$ нмоль/л до $19,7 \pm 4,5$ нмоль/л ($p < 0,05$).

У 22(39%) больных ПА группы и 30(54%) пациентов ПБ группы за 60 ± 3 месяцев наблюдений было отмечено увеличение частоты и

продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще в группе контроля ЧЖС, чем в группе контроля ритма ($p < 0,05$). Кривые Каплана-Майера перехода ФП в более устойчивые формы представлены на рисунке 46.

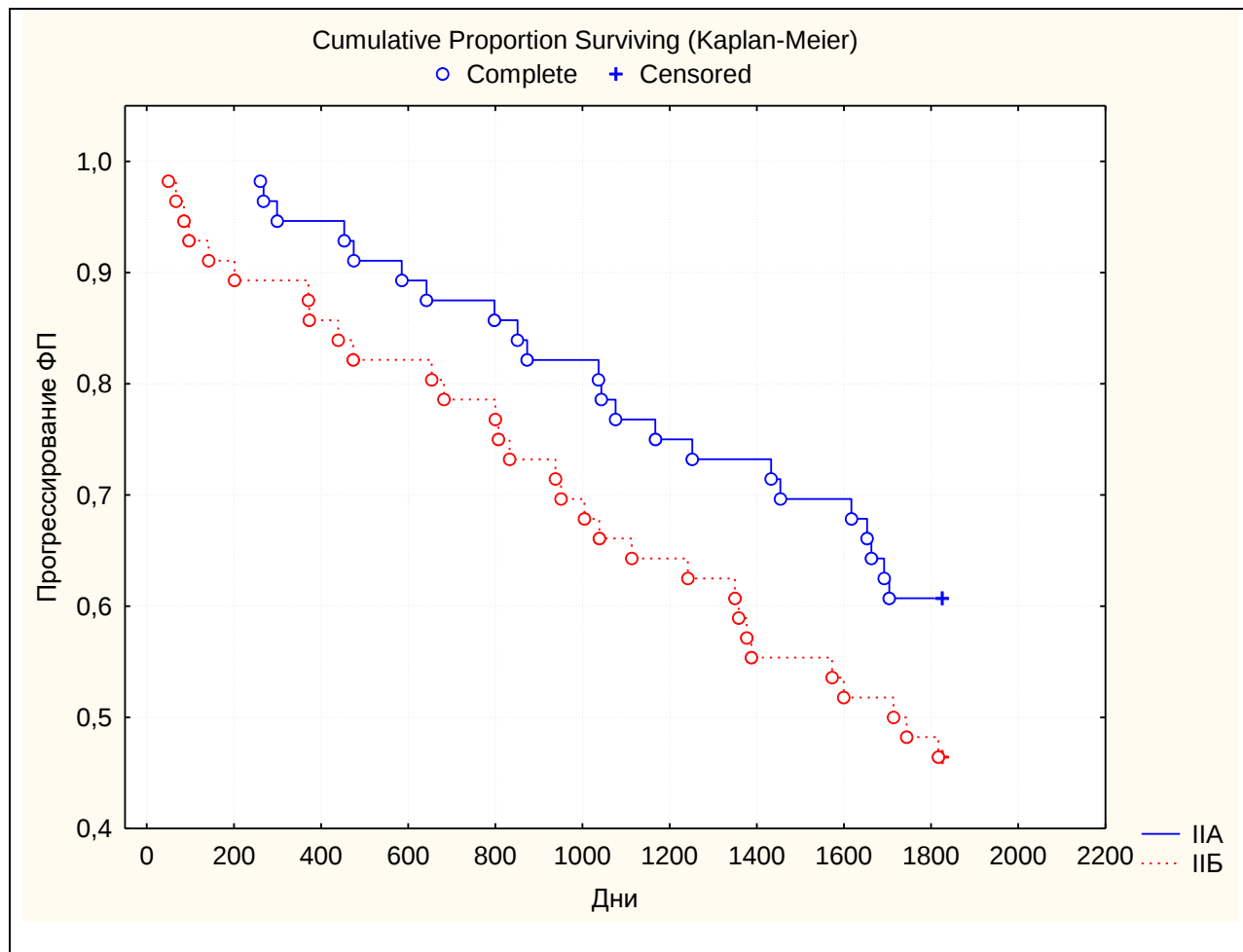
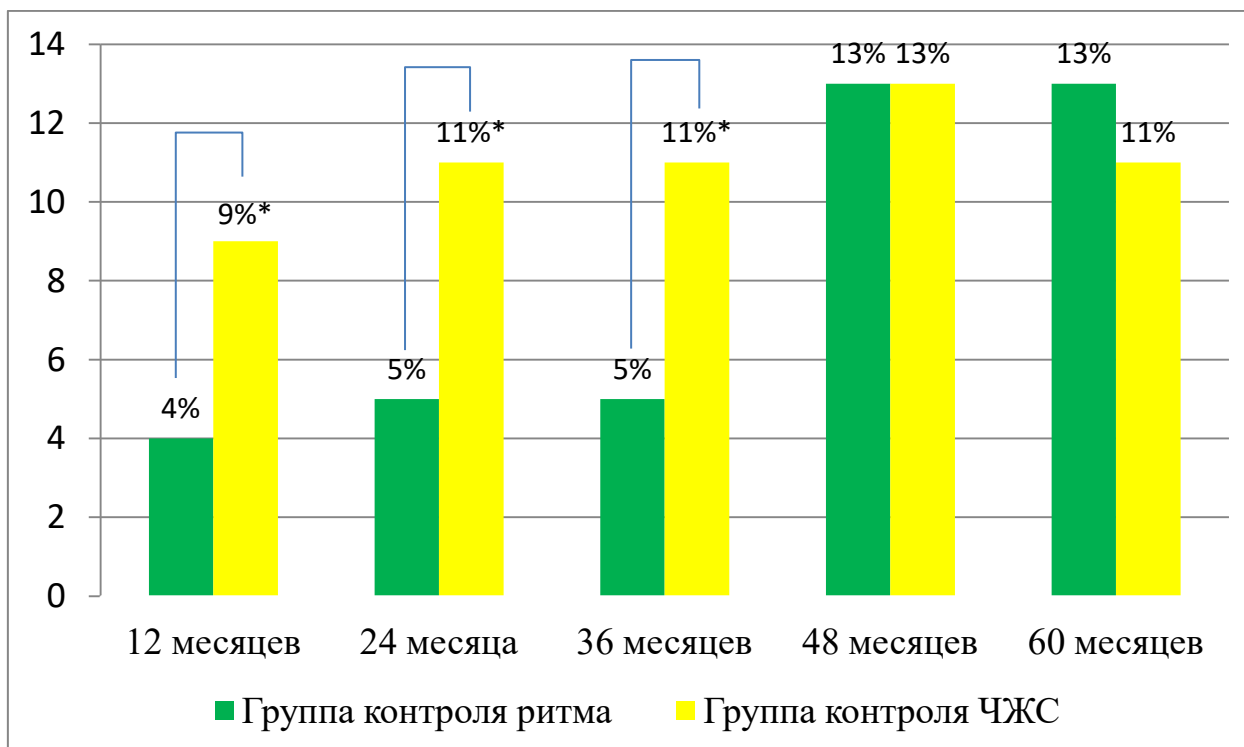


Рисунок 46. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при выборе стратегии контроля ритма и контроля ЧЖС

Первые 36 месяцев наблюдения среднегодовые показатели прогрессии ФП были достоверно выше в группе контроля ЧЖС, при сравнении с группой контроля ритма и составили соответственно через 12 месяцев 4% во ИА группе и 9% во ИБ группе, 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 13%. Среднее значение прогрессии аритмии в более устойчивые формы (длительно персистирующую или

постоянную) составило $8,8 \pm 0,1\%$ в год в группе контроля ритма и $11,4 \pm 0,1\%$ в группе контроля ЧЖС ($p < 0,05$), что иллюстрирует рисунок 47.



* $p < 0,05$

Рисунок 47. Динамика прогрессии ФП у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при выборе различной стратегии лечения

Исходно в группе контроля ритма 26(46%) больных 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.

Эффективность удержания синусового ритма на протяжении 60 ± 3 месяцев наблюдений при лечении амиодароном составила 60%, что было несколько выше при сравнении с терапией соталолом - 46% (рисунок 48). 22(39%) больным из группы контроля ритма антиаритмическая терапии была заменена на терапию контроля ЧЖС.

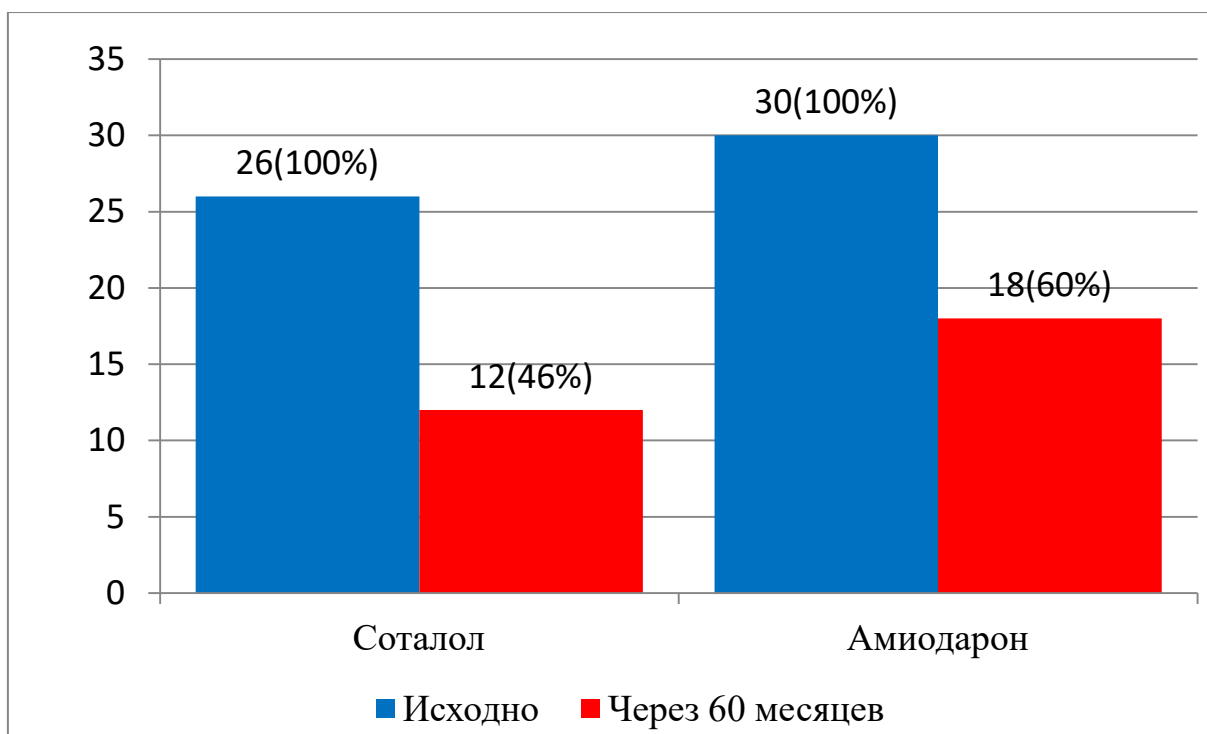


Рисунок 48. Динамика назначений антиаритмической терапии в группе контроля ритма у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП

В группе контроля ЧЖС через 60 ± 3 месяцев прогрессирование ФП выявлено у 30(54%) пациентов, 6(11%) пациентов выбыло из исследования, синусовый ритм сохранили 20(36%) больных, при этом только 5(9%) пациентов продолжили прием монотерапию бета-адреноблокаторами (у всех больных диагностирована пароксизмальная форма ФП с короткими бессимптомными пароксизмами ФП по данным суточного мониторингирования ЭКГ), 10(18%) больным была назначена терапия амиодароном для удержания синусового ритма, 5(9%) пациентам проведена РЧА (рисунок 49).

Таким образом, при 5-летнем проспективном наблюдении обнаружено, что у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП назначение стратегии контроля ритма позволяет снизить прогрессирование ФП до 36%, при сравнении со стратегией контроля ЧЖС – 54%. Назначение антиаритмических препаратов позволяет эффективно удерживать синусовый ритм в первые 3 года лечения, в последующем частота выявления постоянной формы аритмии у больных ИБС не имеет достоверных различий

при выборе контроля ритма и контроля ЧЖС и достигает 13% ежегодного прогрессирования.

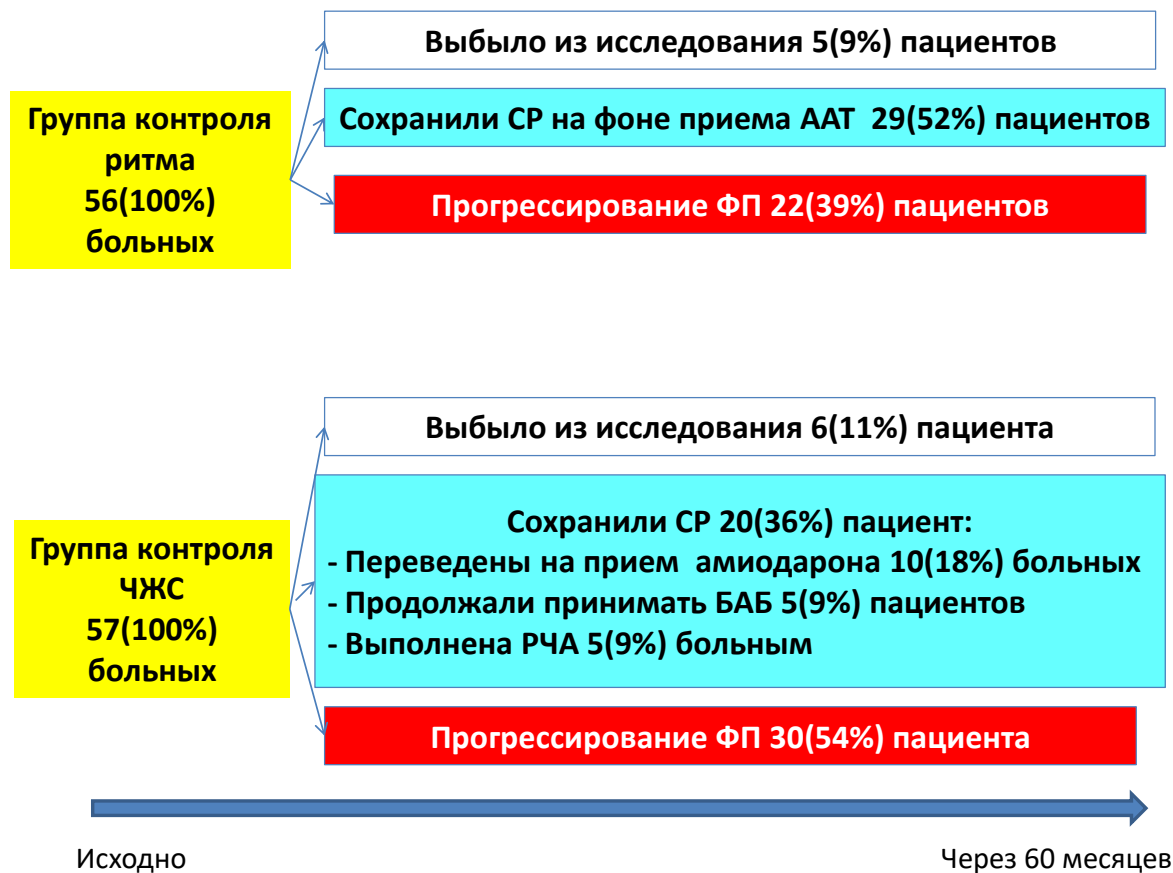


Рисунок 49. Прогрессирование ФП у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП при выборе различной стратегии лечения

У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП длительное назначение антиаритмических препаратов III класса (соталола или амиодарона) способствовало сохранению размера ЛП, при сравнении с пациентами, получающими терапию бета-адреноблокаторами. Через 60 ± 3 месяцев наблюдения в группе контроля ритма не отмечалось достоверного увеличения уровня NT-proANP, в группе контроля ЧЖС значения данного показателя достоверно увеличивались с $15,1 \pm 1,8$ нмоль/л до $19,7 \pm 4,5$ нмоль/л ($p < 0,05$).

3.3.3. Стратегия ритма и стратегия контроля ЧЖС у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП

Пациенты с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП (III группа) в зависимости от стратегии лечения аритмии также были разделены на 2 группы: 30(47%) больных составили группу контроля ритма, так как на момент включения в исследования они принимали амиодарон или комбинацию амиодарона с бета-адреноблокаторами (группа IIIА); 34(53%) пациентов для контроля ЧЖС принимали бета-адреноблокаторы (группа IIIБ).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности АГ и тяжести ИБС.

Продолжительность аритмического анамнеза была сопоставима между группами и составила в среднем $2,4 \pm 0,3$ лет в IIIА группе и $2,7 \pm 0,1$ лет в IIIБ группе. У всех пациентов группы контроля ритма была диагностирована персистирующая форма ФП с частыми продолжительными пароксизмами, соответствующими III-IV ф.к. индекса EHRA. У 25(74%) больных группы контроля ЧЖС диагностирована длительно персистирующая форма ФП.

При проведении первичной эхокардиографии ФВ ЛЖ была ниже нормальных значений, но не имела достоверных различий между группами и составила $40,3 \pm 1,8\%$ в IIIА группе и $39,0 \pm 2,3\%$ в IIIБ группе. КДР и КСР ЛЖ, ИММ ЛЖ были сопоставимы. Размер полости ЛП составил $4,9 \pm 0,2$ см и $5,1 \pm 0,3$ см соответственно.

За 60 ± 3 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые осложнения возникли у 13(38%) больных ХСН и ФП в группе контроля ритма и у 10(33%) пациентов ХСН и ФП в группе контроля ЧЖС: показатель общей смертности составил 6(20%) и 6(18%) больных, сердечно-сосудистой смертности 6(20%) и 6(18%) пациентов соответственно. Нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 3(10%) IIIА группы и 2(6%) пациентов IIIБ группы, нефатальный ишемический инсульт - у 3(10%) и 2(6%) больных, у 1(3%) больного диагностирована нефатальная ТЭЛА.

Достоверных отличий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений между группами выявлено не было. Суммарную частоту возникновения сердечно-сосудистых событий на протяжении 5-летнего периода наблюдения в группах контроля ритма и контроля ЧЖС у больных с тяжелой ХСН с рецидивирующей формой ФП иллюстрирует рисунок 50.

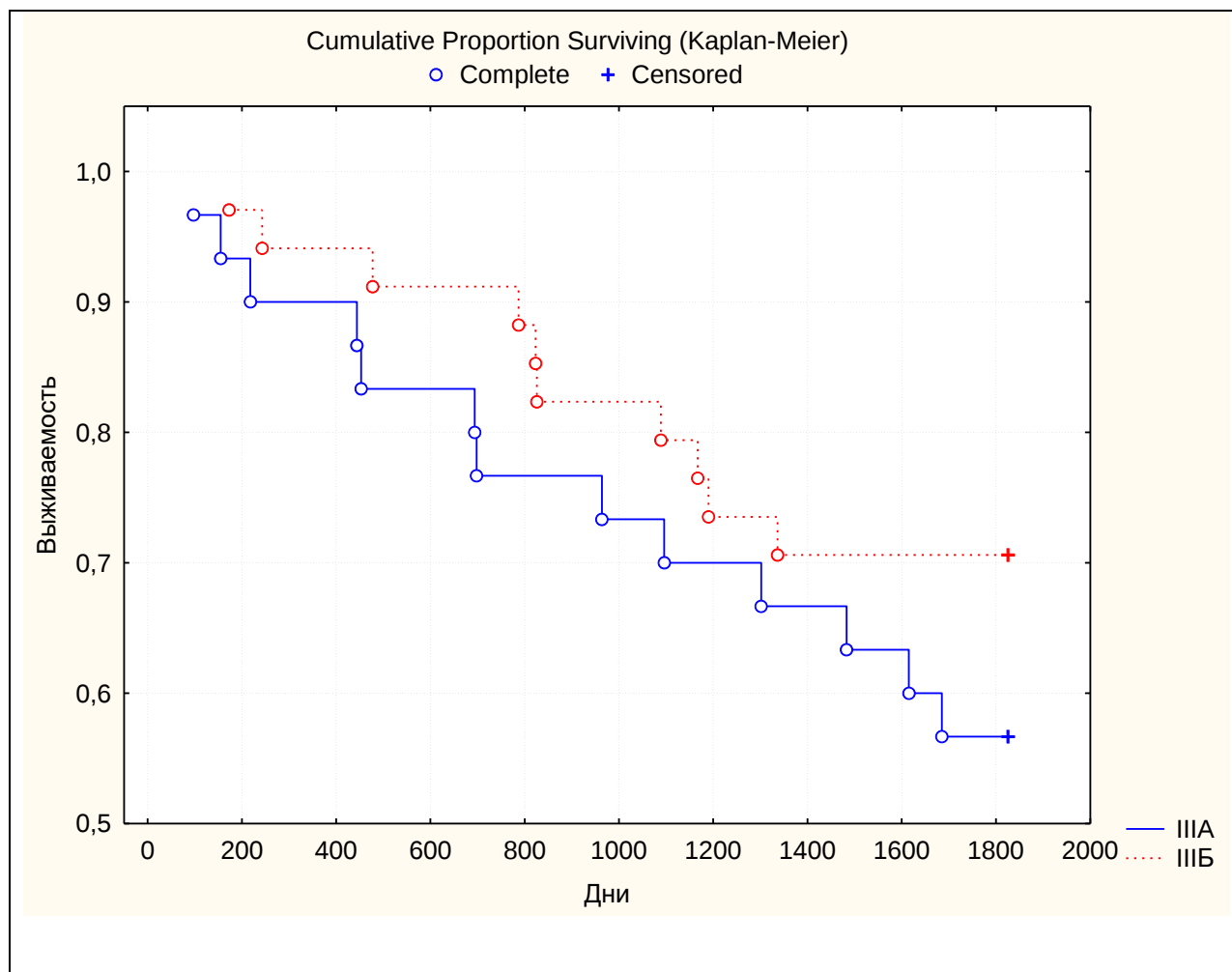


Рисунок 50. Суммарная частота возникновения сердечно-сосудистых событий в IIIA и IIIB группе за 5-летний период наблюдения

При проведении повторной эхокардиографии через 60 ± 3 месяцев наблюдения в обеих группах отмечалась тенденция к снижению ФВ ЛЖ и увеличению размеров ЛЖ (КДО и КСО ЛЖ), однако достоверных отличий выявлено не было. Размер ЛП также не имел достоверного роста и составил $5,4 \pm 0,1$ см в IIIA группе и $5,5 \pm 0,1$ см в IIIB группе (рисунок 51).

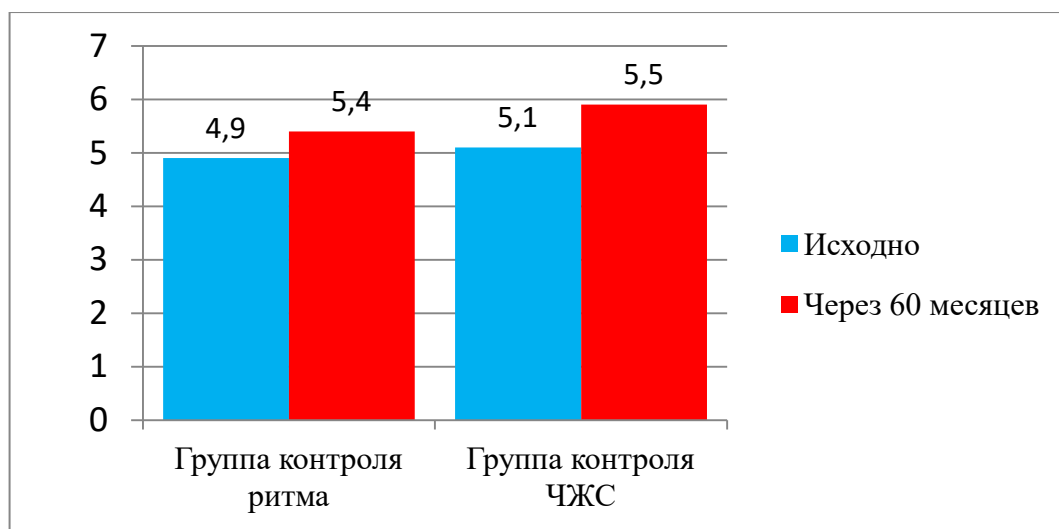


Рисунок 51. Динамика размера левого предсердия в группах контроля ритма и контроля ЧЖС у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП

Исследование в динамике уровня натрийуретических пептидов в плазме крови выявило повышение концентрации NT-proBNP в обеих группах: у пациентов IIIA группы с $1243,3 \pm 21,6$ пг/мл до $1879,9 \pm 32,7$ пг/мл, у больных IIIB группы с $1346,9 \pm 25,2$ пг/мл до $1978,8 \pm 12,5$ пг/мл. Уровень NT-proANP через 5 лет наблюдения незначительно увеличился в группе контроля ритма с $19,9 \pm 0,9$ нмоль/л до $21,2 \pm 3,7$ нмоль/л, и в группе контроля ЧЖС с $18,6 \pm 0,8$ нмоль/л до $22,1 \pm 0,8$ нмоль/л.

У 14(47%) больных IIIA группы и 24(71%) пациентов IIIB группы за 60 ± 3 месяцев наблюдений было отмечено прогрессирование ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще в группе контроля ЧЖС, чем в группе контроля ритма ($p < 0,05$). Среднее значение прогрессии ФП из персистирующей в постоянную форму составило $9,4 \pm 0,2\%$ в год в группе контроля ритма и $14,2 \pm 0,3\%$ в группе контроля ЧЖС ($p < 0,05$). Кривые Каплана-Майера перехода ФП в более устойчивые формы представлены на рисунке 52.

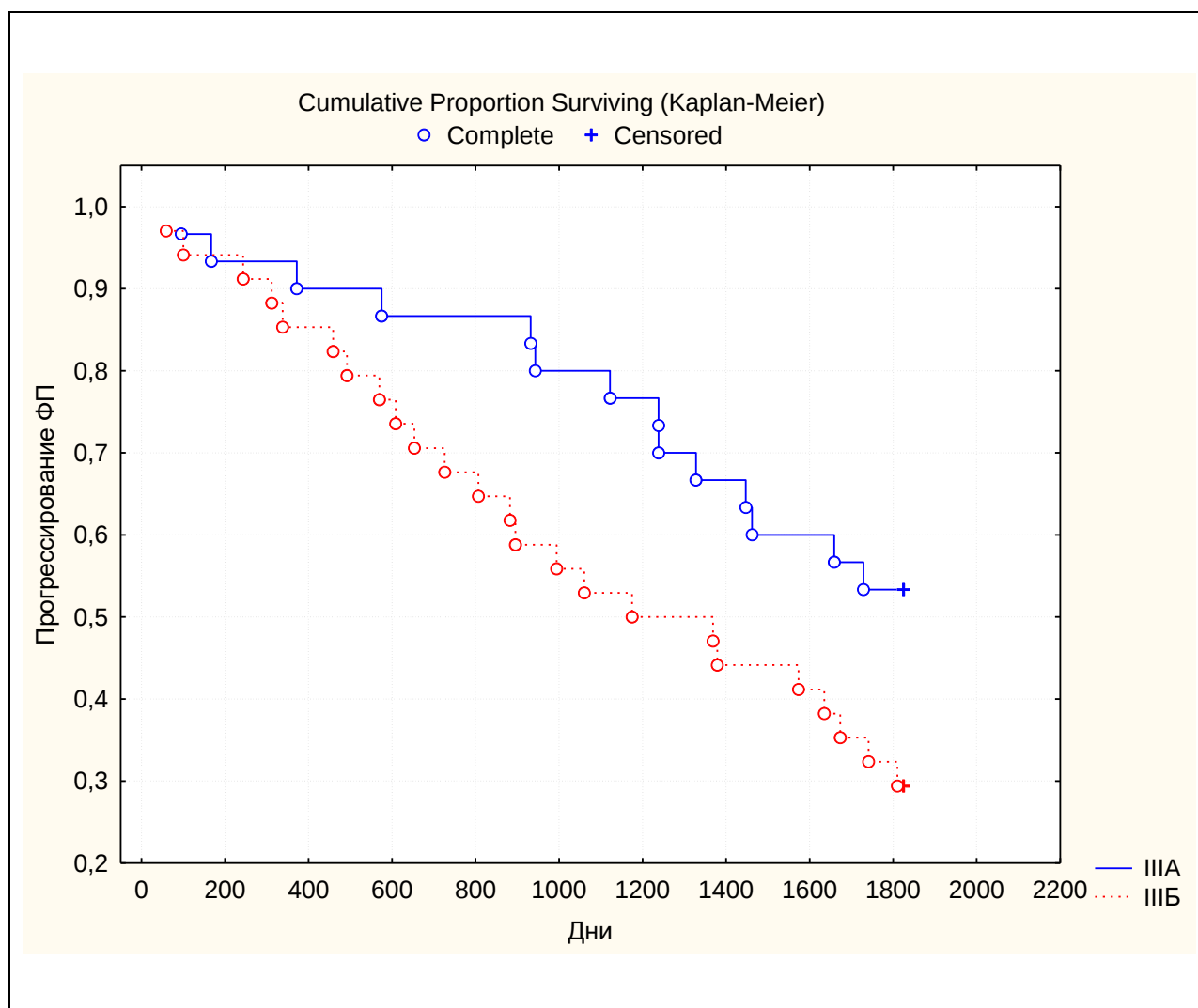


Рисунок 52. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при выборе стратегии контроля ритма и контроля ЧЖС

Для удержания синусового ритма всем больным с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП назначался амиодарон в дозе 200 мг в сутки. Через 60 ± 3 месяцев наблюдения количество больных, сохранивших синусовый ритм в IIIA группе составило 10(33%) пациентов, у 14(45%) больных была диагностирована перманентная форма ФП, 6(20%) пациентов выбыло из исследования (умерли от сердечно-сосудистых событий). Эффективность удержания синусового ритма на протяжении 5-летнего наблюдения у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при приеме амиодарона составила 33%.

В группе контроля ЧЖС через 60 ± 3 месяцев лечения перманентная форма ФП была диагностирована у 24(71%) пациентов, 6(18%) больных выбыли из исследования, синусовый ритм сохранили 4(12%) пациента, которым была назначена комбинация бета-адреноблокаторов с амиодароном через несколько месяцев наблюдения (рисунок 53).

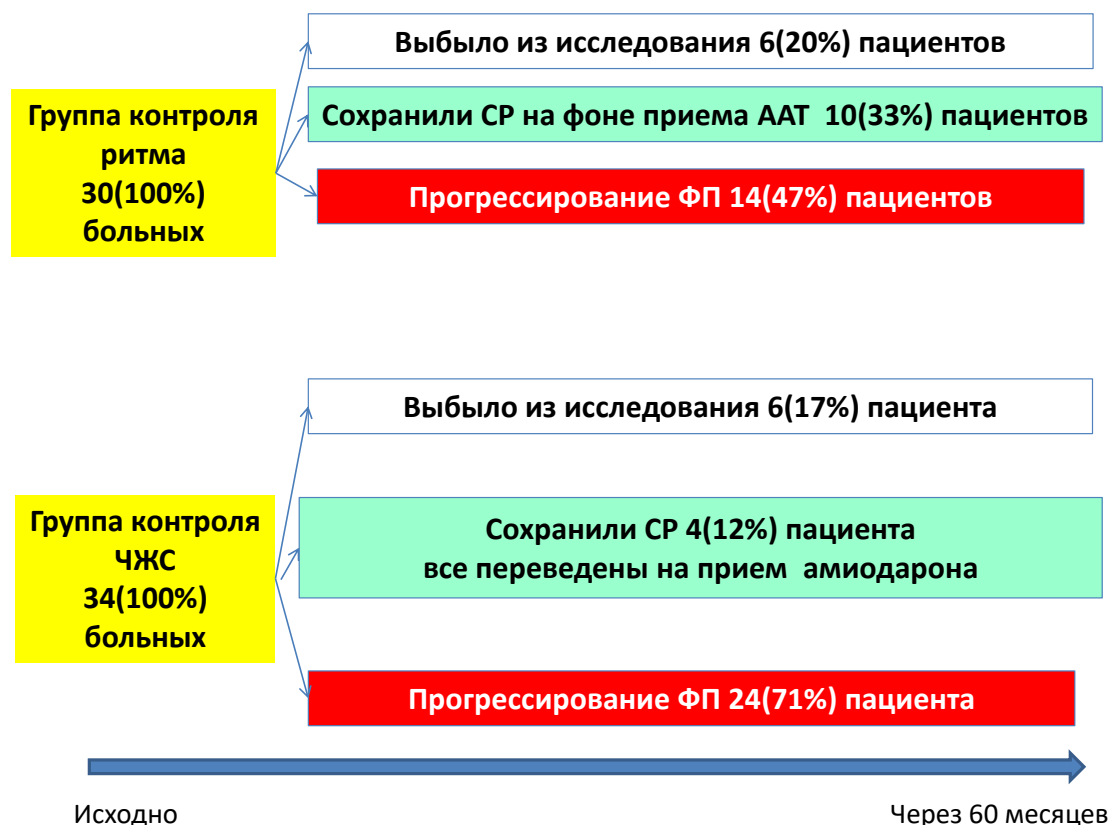
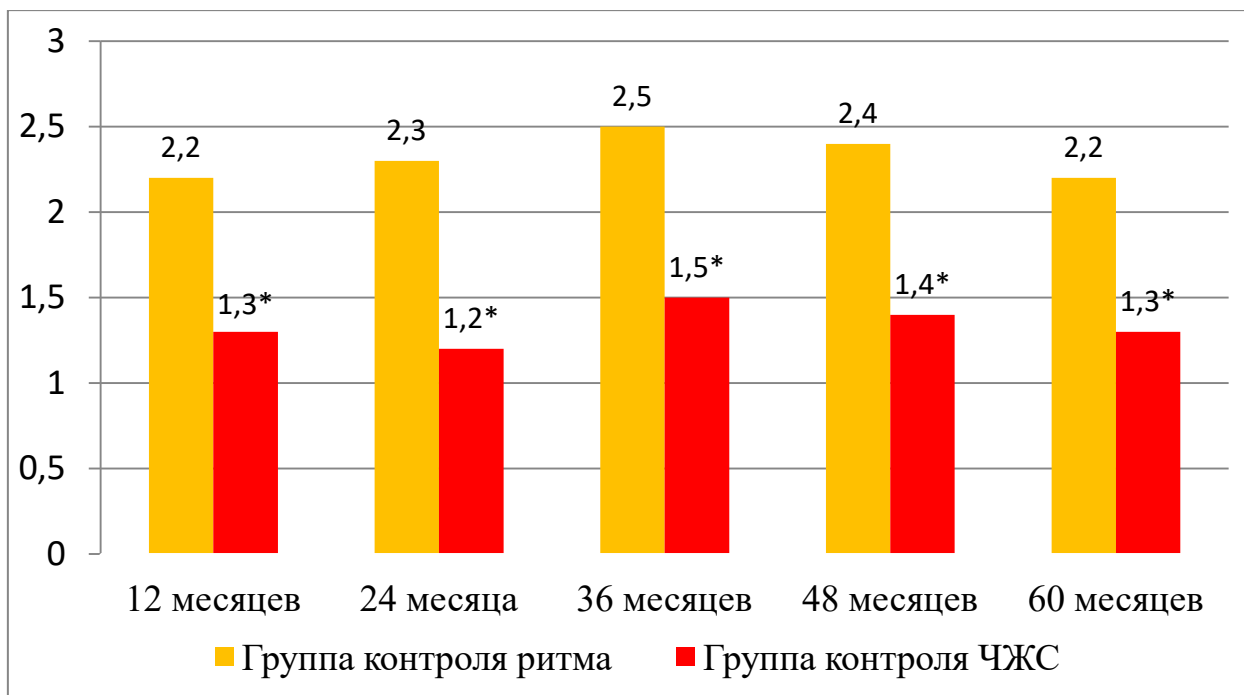


Рисунок 53. Прогрессирование ФП у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при выборе различной стратегии лечения

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 ($p < 0,05$).

За весь период наблюдения за пациентами в IIIА группе наблюдалось достоверное более высокое число госпитализаций, чем в IIIБ группе.

Большая часть госпитализаций больных IIIA группы была связана с рецидивом пароксизма ФП. В группе контроля ритма среднегодовое значение госпитализаций пациентов составило $2,4 \pm 0,3$ госпитализации на одного больного, в группе контроля ЧЖС - $1,7 \pm 0,2$ госпитализация на одного пациента в год ($p < 0,05$, рисунок 54).



** $p < 0,05$*

Рисунок 54. Среднегодовое значение госпитализаций у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП при выборе тактики контроля ритма и контроля ЧЖС

Побочные эффекты антиаритмических лекарственных препаратов были зарегистрированы при 5-летнем наблюдении в группе контроля ритма. При приеме амиодарона у 2(7%) пациентов выявлены изменение уровня гормонов щитовидной железы, что потребовало отмены препарата, у 1(4%) больного зарегистрировано значимое увеличение интервала QT, что также послужило поводом отмены антиаритмической терапии. В группе контроля ЧЖС тяжелых побочных эффектов лекарственных препаратов выявлено не было. Из 34(100%) больных IIIБ группы дигоксин принимали 14(41%) больных, бета-адреноблокаторы 26(76%) пациентов, в том числе для достижения

целевых значений ЧЖС 6(18%) принимали комбинацию дигоксина с бета-блокаторами.

Таким образом, при 5-летнем наблюдении за больными с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП было доказано, что количество сердечно-сосудистых событий составило 38% в группе контроля ритма и 33% в группе контроля ЧЖС и не зависело от выбора стратегии лечения аритмии. Длительная терапия амиодароном в сравнении с пульсурежающей терапией не влияла на величину ФВ ЛЖ, размер ЛП и уровень NT-proBNP, но увеличивала частоту появления побочных эффектов лекарственных препаратов. Прогрессирование аритмии наблюдалось достоверно реже при выборе стратегии контроля ритма - 47%, чем при выборе стратегии контроля ЧЖС – 71%, среднее значение прогрессии ФП составило $9,4 \pm 0,2\%$ и $14,2 \pm 0,3\%$ соответственно. Однако было отмечено достоверное увеличение частоты госпитализаций в группе контроля ритма - $2,4 \pm 0,3$ при сравнении с группой контроля ЧЖС - $1,7 \pm 0,2$.

3.4. Дополнительная терапия в первичной и вторичной профилактике ФП

3.4.1. 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-). Среди пациентов, принимавших иАПФ, 17(38%) больных использовали комбинацию иАПФ с диуретиками. Гипотензивная терапия в группе пациентов, не получавших иАПФ, была представлена следующими препаратами: 10(20%) больных принимали монотерапию АК, 16(31%) комбинированную терапию АК с диуретиками, 10(20%) больных - бета-адреноблокаторы, 15(29%) больных не принимали регулярной гипотензивной терапии. Пациенты, которые принимали БРА, в данный анализ не включались. Продолжительность наблюдения составила в среднем $60 \pm 2,5$ месяцев.

Средний возраст в группе больных иАПФ+ составил $59,4 \pm 2,7$ лет, в группе иАПФ- $61,5 \pm 3,1$ лет соответственно ($p=0,1$). 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.

ИМТ составил $27 \pm 2,7$ кг/м² и $26 \pm 2,1$ кг/м² соответственно и не имел достоверных различий между группами. Сахарный диабет диагностирован у 15(33%) пациентов в группе иАПФ+ и у 5(10%) больных в группе иАПФ- ($p=0,04$). ХОБЛ страдали 4(8%) больных, не получающих иАПФ.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 43.

Таблица 43.

Клиническая характеристика пациентов без НР, принимавших и не принимавших иАПФ

Клиническая характеристика	Пациенты без НР иАПФ+	Пациенты без НР иАПФ-	p
Количество пациентов	45	51	
Средний возраст, лет	59,4±2,7	61,5±3,1	0,1
Мужчины	20(44%)	22(43%)	0,2
Женщины	25(56%)	29(57%)	
АГ1 степени	8(18%)	10(20%)	0,2
АГ2 степени	10(22%)	12(24%)	
АГ 3 степени	12(27%)	14(27%)	
Длительность АГ, годы	2,7±0,6	1,8±0,7	0,09
ИБС: стенокардия напряжения I-III ф.к.	24(53%)	22(43%)	0,08
Индекс массы тела, кг/м ²	27±2,7	26±2,1	0,1
Сахарный диабет	15(33%)	5(10%)	0,03*
ХОБЛ	-	4(8%)	-

* $p < 0,05$

При проведении эхокардиографии было установлено, что все пациенты имели нормальные значения ФВ ЛЖ: в группе иАПФ+ этот показатель составил 59,3±1,9%, в группе иАПФ- 60,5±2,1%. КСР ЛЖ составил в среднем по группам 3,0±0,3см и 3,1±0,2см; КДР ЛЖ - 3,9±0,3см и 4,0±0,3см соответственно (таблица 44).

Таблица 44.

Исходные показатели эхокардиографии у больных без НР, принимавших и не принимавших иАПФ

Показатель	Пациенты без НР, иАПФ+	Пациенты без НР иАПФ-	p
ФВ ЛЖ, %	59,3±1,9	60,5±2,1	0,4
КДР ЛЖ, см	3,9±0,3	4,0±0,3	0,1
КСР ЛЖ, см	3,0±0,3	3,1±0,2	0,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	121,1±15,3	115,6±12,9	0,1
Передне-задний размер ЛП, см	3,4±0,2	3,2±0,3	0,2

Большинство больных, включенных в ретроспективный анализ, имели ГЛЖ. ИММ ЛЖ составил $121,1 \pm 15,3$ г/м² в группе иАПФ+ и $115,6 \pm 12,9$ г/м² в группе иАПФ-, значения показателя были сопоставимы. Размер ЛП составил $3,4 \pm 0,2$ см и $3,2 \pm 0,3$ см соответственно, различия были не достоверны.

При исследовании жесткости сосудистой стенки средние значения СПВ составили $891,3 \pm 76,9$ см/сек в группе иАПФ+, и $855,3 \pm 98,1$ см/сек в группе больных иАПФ-. Значения ОПСС - $1176,1 \pm 117,3$ дин*с⁵/см и $1198,4 \pm 200,2$ дин*с⁵/см соответственно. Достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 45).

Таблица 45.

Исходные показатели жесткости сосудистой стенки у больных без НР,
принимавших и не принимавших иАПФ

Показатели жесткости сосудистой стенки	Больные без НР иАПФ+	Больные без НР иАПФ-	р
Скорость кровотока линейная, см/сек	$35,8 \pm 10,1$	$36,3 \pm 9,7$	0,3
Скорость пульсовой волны, см/сек	$891,3 \pm 76,9$	$855,3 \pm 98,1$	0,09
Податливость сосудистой стенки, мл/мм.рт.ст.	$1,46 \pm 0,2$	$1,58 \pm 0,3$	0,06
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин*с ⁵ /см	$1176,1 \pm 117,3$	$1198,4 \pm 200,2$	0,08

При анализе изменений сосудодвигательной функции эндотелия было обнаружено, что ЭЗВД плечевой артерии в исследуемых группах находилась в пределах нормальных значений, была сопоставима и составила в среднем $11,7 \pm 0,4\%$ и $12,1 \pm 0,3\%$ соответственно.

Концентрации ЭТ и коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови находились в пределах нормальных значений и не имели достоверных различий между группами (таблица 46).

Таблица 46.

Исходные значения биохимических маркёров функции эндотелия у больных без НР, принимавших и не принимавших иАПФ

Показатель	Больные без НР иАПФ+	Больные без НР иАПФ-	p
Эндотелин, фмоль/л	0,81±0,2	0,77±0,3	0,09
Коллаген-связывающая активность vWf, ЕД/дл	88±9	85±12	0,08

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 55.

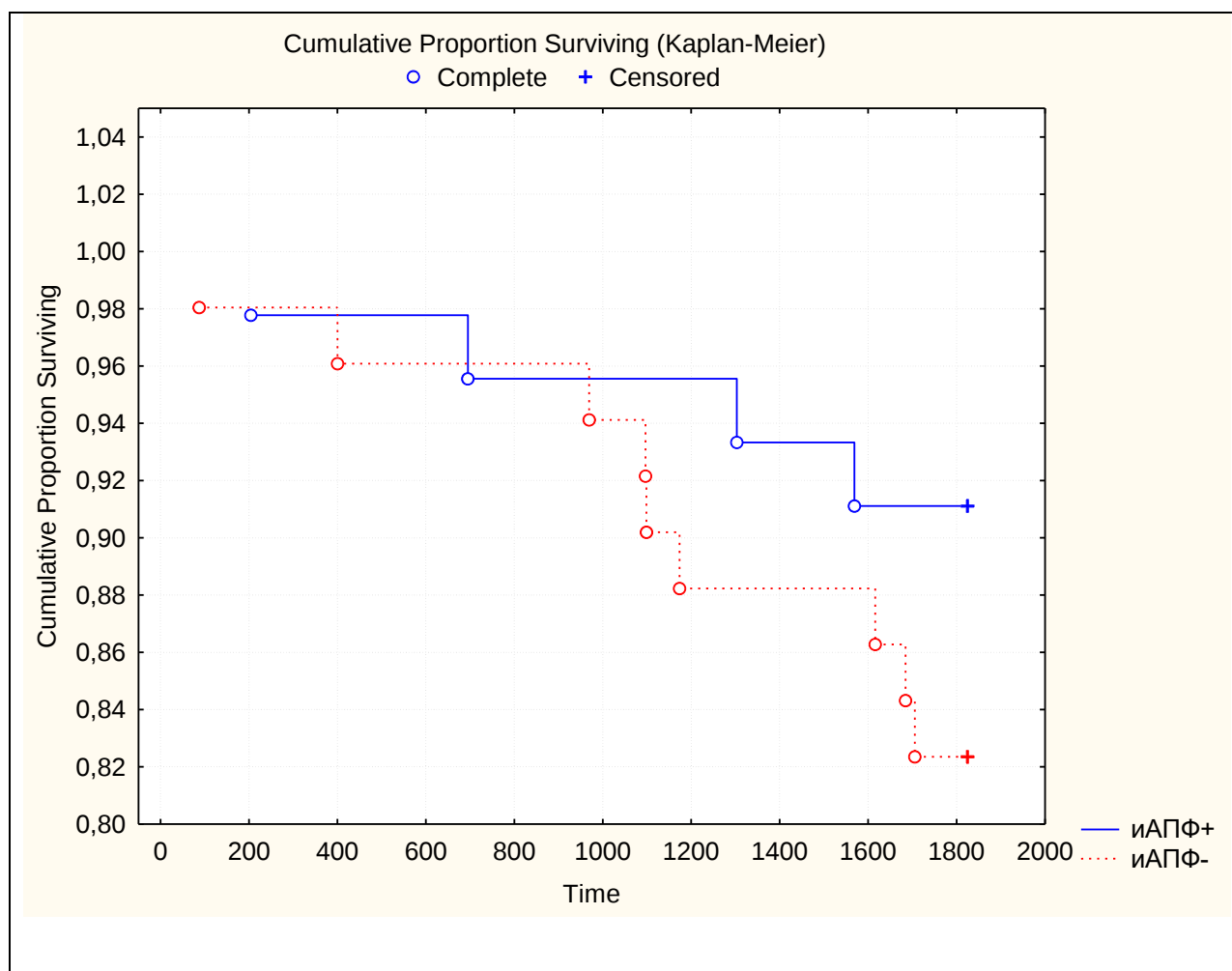
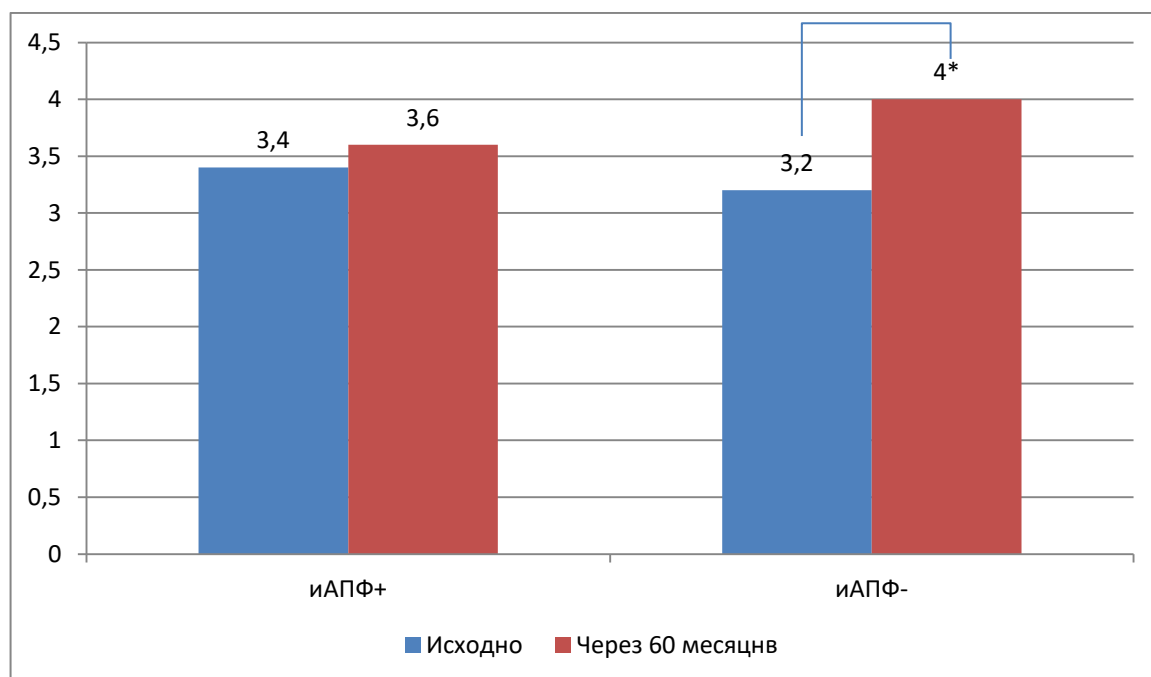


Рисунок 55. Кривые Каплана-Майера появления новых случаев ФП в группах пациентов без НР, принимавших и не принимавших иАПФ

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-.

У пациентов, принимавших иАПФ, ИММ ЛЖ достоверно не увеличивался, при проведении контрольного обследования через 60 месяцев составил $116,3 \pm 12,7$ г/м². У больных, не принимавших иАПФ, ИММ ЛЖ имел тенденцию к росту с $115,6 \pm 12,9$ г/м² до $126,6 \pm 11,2$ г/м². Размер ЛП также не имел достоверного увеличения на протяжении 5-летнего периода наблюдения у пациентов в группе иАПФ+, исходные значения показателя составили $3,4 \pm 0,2$ см, через 60 месяцев наблюдения - $3,6 \pm 0,2$ см ($p=0,1$). В группе иАПФ- наблюдалось достоверное увеличение размера ЛП с 3,2 см до 4,0 см через 5 лет наблюдений ($p=0,04$). (рисунок 56).

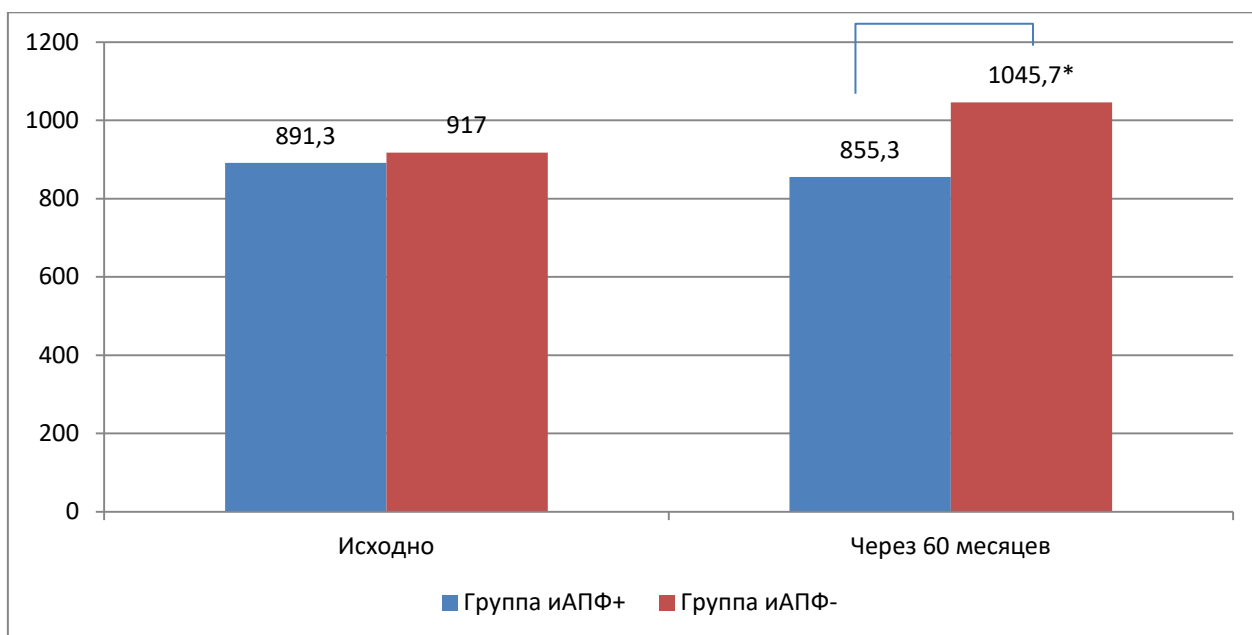


* $p < 0,05$

Рисунок 56. 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 ($p < 0,05$, рисунок 57) и ОПСС с $1198,4 \pm 200,2$ дин*с⁵/см. до $1360,1 \pm 160,7$ дин*с⁵/см ($p < 0,05$).



* $p < 0,05$

Рисунок 57. Динамика СПВ у пациентов без НР, принимавших и не принимавших иАПФ через 60 месяцев наблюдения

При повторном исследовании через 60 месяцев обнаружено достоверное увеличение плазменных концентраций ЭТ и коллаген-связывающей активности vWf в обеих группах.

Таким образом, при 5-летнем наблюдении за пациентами АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма с сохраненной систолической функцией ЛЖ было выявлено, что длительное назначение иАПФ достоверно уменьшает развитие новых случаев ФП. У больных, получавших терапию иАПФ в течение 5 лет наблюдения, не увеличивались размеры ЛП и не ухудшались показатели жесткости сосудистой стенки.

3.4.2. 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-). Гипотензивная терапия в группе иАПФ- была представлена следующими препаратами: 26(27%) больных получали монотерапию АК, 15(16%) комбинированную терапию АК с диуретиками, 20(21%) пациентов использовали бета-адреноблокаторы, 34(35%) больных постоянной гипотензивной терапии не получали. Пациенты, которые принимали БРА, в данный анализ не включались. Продолжительность наблюдения составила в среднем 60 ± 3 месяца.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 47. 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 и составила $1,1 \pm 0,1$ лет в группе иАПФ+ и $1,2 \pm 0,1$ лет в группе иАПФ-. Соотношение пароксизмальной к персистирующей форме ФП составило: 19(17%)/96(83%) и 22(23%)/73(77%) соответственно. Различия между группами были недостоверны.

Антиаритмические препараты для удержания синусового ритма были назначены 69(60%) больных с рецидивирующей формой ФП, принимавшим иАПФ, и 62(65%) пациентам не принимавшим иАПФ. Бета-адреноблокаторы для контроля ЧЖС получали 46 (40%) больных с рецидивирующей формой ФП в группе иАПФ+ и 33(35%) пациентов с рецидивирующей формой ФП в группе иАПФ-.

Таблица 47.

Клиническая характеристика больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших иАПФ и не принимавших иАПФ

Клиническая характеристика	Больные с ФП иАПФ+	Больные с ФП иАПФ-	p
Количество пациентов	115	95	
Средний возраст, лет	61,7±2,9	60,4±3,1	0,2
Мужчины	62(54%)	50(53%)	0,1
Женщины	53(46%)	45(47%)	
АГ1 степени	21(18%)	20(21%)	0,2
АГ2 степени	42(37%)	36(37%)	
АГ 3 степени	19(17%)	17(18%)	
Длительность АГ, годы	5,4±1,2	4,5±0,9	0,09
ИБС: стенокардия напряжения I-III ф.к.	44(38%)	36(37%)	0,1
Сахарный диабет	15(13%)	10(11%)	0,2
Индекс массы тела, кг/м ²	26±2,3	26±3,1	0,2
ХОБЛ	3(3%)	4(4%)	0,1
Длительность ФП, годы	1,1±0,1	1,2±0,1	0,1
Пароксизмальная/персистирующая форма ФП	19(17%)/ 96(83%)	22(23%)/ 73(77%)	0,07
Антиаритмические препараты	69(60%)	62(65%)	0,06
1С класса	21(18%)	19(20%)	
Соталол	17(15%)	15(16%)	
Амиодарон	31(27%)	28(29%)	
Бета-адреноблокаторы	46(40%)	33(35%)	0,07

* $p < 0,05$

При проведении эхокардиографии было установлено, что все пациенты с рецидивирующей формой ФП, включенные в ретроспективный анализ имели нормальные значения КСР и КДР ЛЖ, ФВ ЛЖ. Большинство больных, включенных в ретроспективный анализ, имели ГЛЖ, средние значения ИММ ЛЖ составили 128,7±19,5 г/м² в группе иАПФ+ и 130,9±11,4 г/м² в группе иАПФ-, значения показателей были сопоставимы. Обнаружено увеличение размера ЛП до 4,4±0,6 см и 4,5±0,7 см в обеих группах, достоверных различий между группами выявлено не было (таблица 48).

Таблица 48.

Исходные показатели эхокардиографии у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших иАПФ

Показатель	Больные с ФП, иАПФ+	Больные с ФП, иАПФ-	p
ФВ ЛЖ, %	61,4±2,7	62,1±3,3	0,1
КДР ЛЖ, см	4,6±0,2	4,4±0,2	0,2
КСР ЛЖ, см	3,3±0,3	3,4±0,2	0,2
ИММ ЛЖ, г/м ²	128,7±19,5	130,9±11,4	0,08
Передне-задний размер ЛП, см	4,4±0,6	4,5±0,7	0,09

Обращало на себя внимание, что средние значения СПВ и ОПСС у пациентов с рецидивирующей формой ФП превышали нормальные величины. Однако достоверной разницы показателей жесткости сосудистой стенки между группами при включении пациентов в исследование выявлено не было. Средние значения СПВ составили 1110,2±87,3 см/сек в группе иАПФ+ и 1120,5±79,7 см/сек в группе иАПФ-, ОПСС 1237,8±101,2 дин*с⁵/см и 1178,9±116,6 дин*с⁵/см соответственно (таблица 49).

Таблица 49.

Исходные значения показателей жесткости сосудистой стенки у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших иАПФ

Показатели жесткости сосудистой стенки	Больные с ФП, иАПФ+	Больные с ФП, иАПФ-	p
Скорость кровотока линейная, см/сек	36,1±11	35,9±12	0,1
Скорость пульсовой волны, см/сек	1110,2±87,3	1120,5±79,7	0,06
Податливость сосудистой стенки, мл/мм.рт.ст.	1,21±0,4	1,3±0,3	0,07
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин*с ⁵ /см	1237,8±101,2	1178,9±116,6	0,07

ЭЗВД плечевой артерии была снижена в обеих группах и составила $4,7 \pm 0,4\%$ в группе иАПФ+ и $4,3 \pm 0,4\%$ в группе иАПФ-, достоверных различий не было.

Исходные значения ЭТ и коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови были выше нормальных значений, но не имели достоверных различий между группами (таблица 50).

Таблица 50.

Исходные значения биохимических маркёров функции эндотелия у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших иАПФ

Показатель	Больные с ФП, иАПФ+	Больные с ФП, иАПФ-	p
Эндотелин, фмоль/л	$0,85 \pm 0,3$	$0,87 \pm 0,3$	0,1
Коллаген-связывающая активность vWf, ЕД/дл	134 ± 12	127 ± 11	0,09

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 61.

При анализе эхо-кардиографии, проводимой пациентам ежегодно на протяжении 5-летнего периода наблюдения было обнаружено, что ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не менялись как в группе иАПФ+, так и в группе иАПФ-.

Наблюдалась тенденция к росту ИММ ЛЖ у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших иАПФ, с $118,7 \pm 19,5$ до

128,1±19,2 г/м² через 60 месяцев лечения. В группе больных с рецидивирующей формой ФП, не принимавших иАПФ, ИММ ЛЖ достоверно возрос с 121,9±11,4 г/м² до 140,2±12 г/м² (p<0,05).

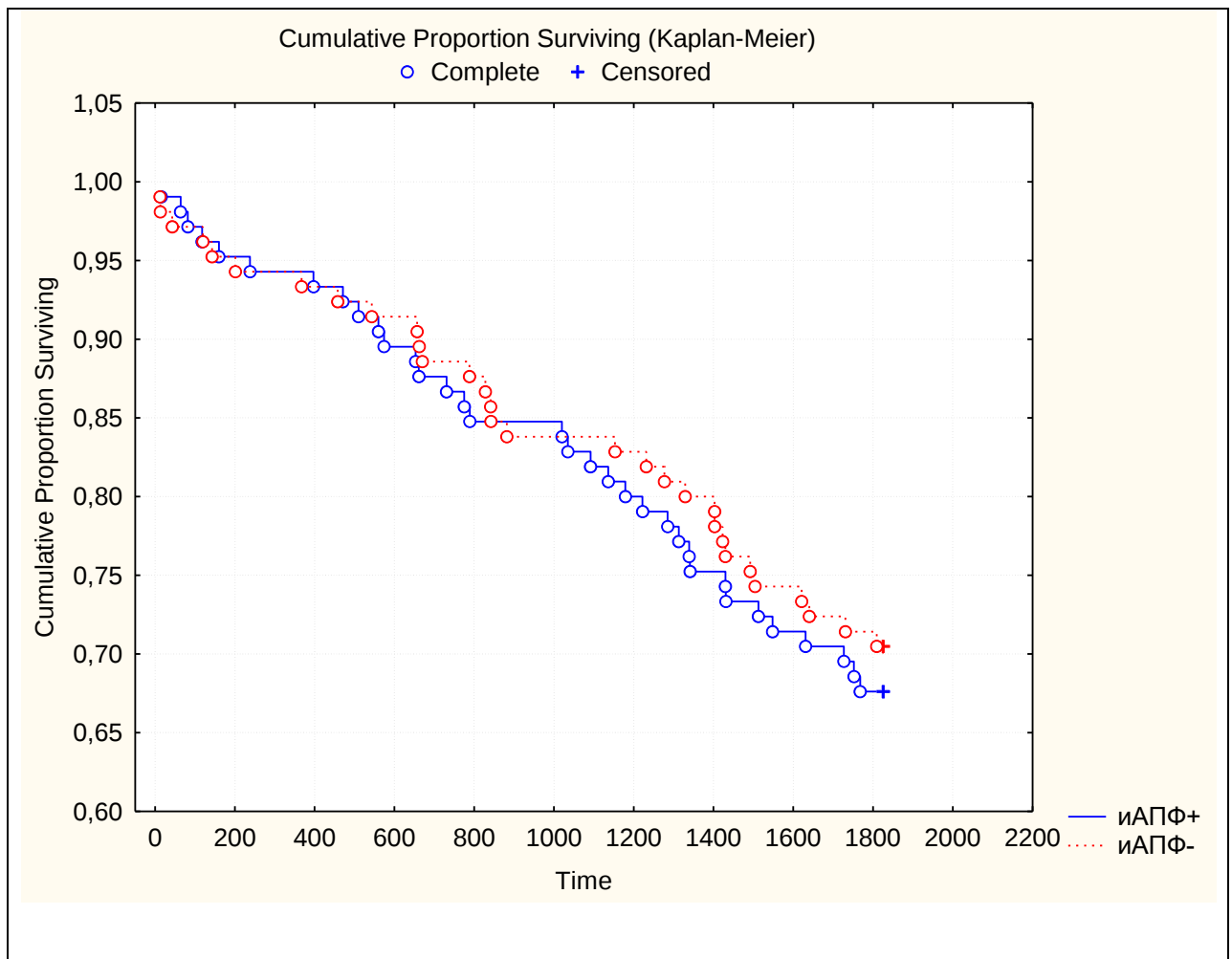


Рисунок 58. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП в группах пациентов с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших иАПФ

За 60 месяцев наблюдений размер ЛП достоверно увеличивался с 4,4±0,6 см до 5,0±0,7 см (p=0,01) как в группе иАПФ+, так и в группе иАПФ- с 4,5±0,7 см до 5,1±0,6 см (p=0,02) (рисунок 59).

Повторная оценка показателей жесткости сосудистой стенки через 60 месяцев наблюдений выявила достоверное увеличение СПВ и ОПСС в обеих группах. У пациентов, принимавших иАПФ, СПВ возросла с 1110,2±87,3 см/сек до 1256±94,5 см/сек (p=0,07), а ОПСС с 1237,8±101,2 дин*с⁵/см. до 1570,1±210,4 дин*с⁵/см (p<0,05). У больных, не принимавших иАПФ,

наблюдался достоверный рост показателей СПВ с $1120,5 \pm 79,7$ см/сек до $1341,7 \pm 123,9$ см/сек ($p < 0,05$) и ОПСС с $1178,9 \pm 116,6$ дин*с⁵/см. до $1630,1 \pm 182,5$ дин*с⁵/см ($p < 0,05$).

При повторном исследовании биохимических маркеров функции эндотелия наблюдалось достоверное увеличение плазменных концентраций ЭТ и коллаген-связывающей активности vWf в обеих группах. В группе иАПФ+ уровень ЭТ возрос с $0,85 \pm 0,3$ фмоль/л до $1,2 \pm 0,3$ фмоль/л, коллаген-связывающая активность vWf увеличилась с 134 ± 12 ЕД/дл до 145 ± 17 ЕД/дл ($p < 0,05$). В группе иАПФ- также выявлено достоверное увеличение ЭТ с $0,87 \pm 0,3$ фмоль/л до $1,3 \pm 0,4$ фмоль/л и коллаген-связывающей активности vWf с 127 ± 11 ЕД/дл до 151 ± 21 ЕД/дл ($p < 0,05$). Достоверных различий данных параметров между группами при повторном обследовании обнаружено не было.

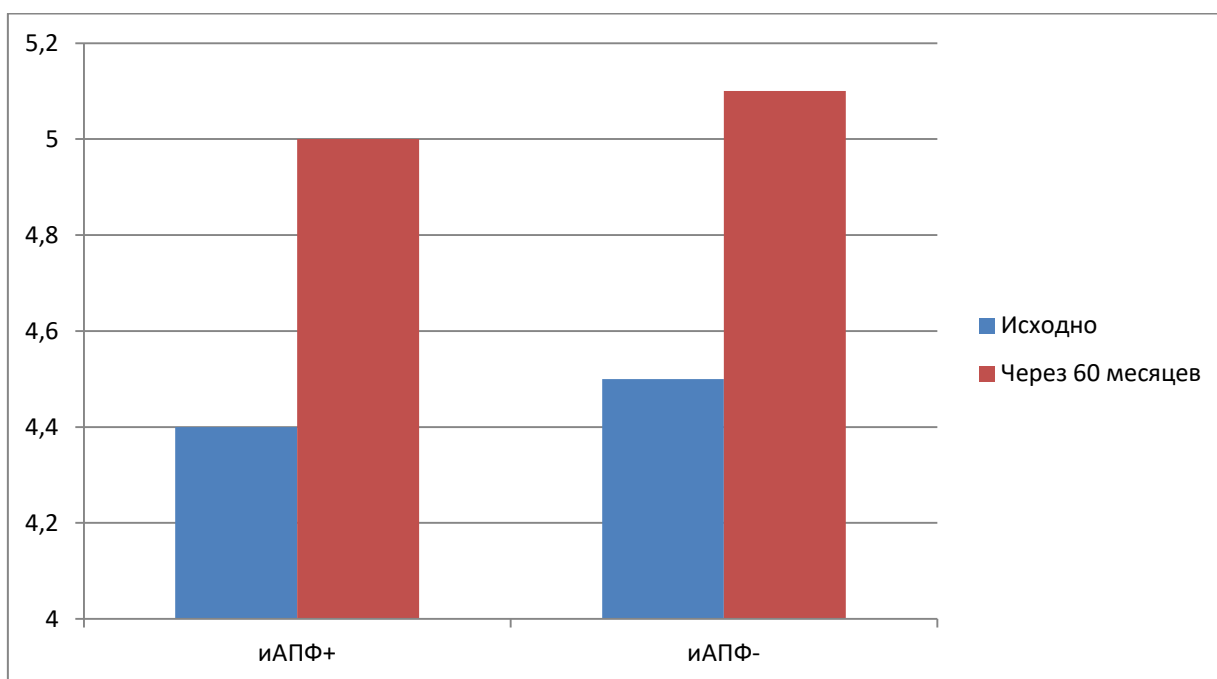


Рисунок 59. Динамика размера ЛП у пациентов с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших иАПФ на протяжении всего периода наблюдения

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. 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-, достоверных различий между группами выявлено не было.

3.4.3. 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-). В группе больных, принимавших статины, аторвастатин был назначен 24(60%) пациентам в суточной дозе 10-40 мг (среднее значение 15 ± 5 мг), розувастатин получали 16(40%) больных в дозе 5-20 мг (среднесуточная по группе $10 \pm 2,5$ мг). Длительность наблюдения за пациентами составила в среднем 60 ± 3 месяцев, в каждой группе проводилась оценка новых случаев ФП, подтвержденных ЭКГ.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 51. Средний возраст больных в группе статины+ составил $61,3 \pm 2,1$ лет, в группе статины- $58,2 \pm 2,7$ лет. АГ страдали 27(68%) и 38(84%) больных соответственно ($p=0,06$). 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 ($p<0,05$). ХСН была выявлена у 19(48%) и 13(29%) больных соответственно.

Сахарный диабет диагностирован у 10(25%) пациентов в группе статины+ и у 8(18%) больных в группе статины- ($p=0,04$). ХОБЛ страдали 1(2,5%) и 1(2%) больных соответственно. ИМТ составил $26\pm 2,1$ кг/м² и $26\pm 2,8$ кг/м² и не имел достоверных различий между группами.

Таблица 51.

Клиническая характеристика пациентов без НР, принимавших и не принимавших статины

Клиническая характеристика	Пациенты без НР статины+	Пациенты без НР статины-	p
Количество пациентов	40	45	
Средний возраст, лет	$61,3\pm 2,1$	$58,2\pm 2,7$	0,07
Мужчины	25(62,5%)	25(56%)	0,08
Женщины	15(37,5%)	20(44%)	
Артериальная гипертензия	27(68%)	38(84%)	0,06
ИБС: стенокардия напряжения I-III ф.к.	29(73%)	16(36%)	0,03*
Инфаркт миокарда в анамнезе	2(5%)	1(2%)	0,06
ХСН	19(48%)	13(29%)	0,07
Индекс массы тела, кг/м ²	$26\pm 2,1$	$26\pm 2,8$	0,1
Сахарный диабет	10(25%)	8(18%)	0,07
ХОБЛ	1(2,5%)	1(2%)	0,2

* $p<0,05$

При проведении эхокардиографии было установлено, что все пациенты имели нормальные значения ФВ ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ. В группе больных, принимавших статины, средние показатели ФВ ЛЖ составили $62,6\pm 2,0\%$, КДР ЛЖ - $4,3\pm 0,5$ см, КСР ЛЖ – $3,4\pm 0,3$ см. В группе больных, которые не принимали статины, ФВ ЛЖ составила в среднем $61,9\pm 2,4\%$, КДР ЛЖ $4,2\pm 0,4$ см, КСР ЛЖ – $3,3\pm 0,4$ см (таблица 52).

Таблица 52.

Исходные показатели эхокардиографии у больных без НР, принимавших и не принимавших статины

Показатель	Пациенты без НР, статины+	Пациенты без НР статины-	p
ФВ ЛЖ, %	62,6±2,0	61,9±2,4	0,1
КДР ЛЖ, см	4,3±0,5	4,2±0,4	0,2
КСР ЛЖ, см	3,4±0,3	3,3±0,4	0,2
ИМ миокарда ЛЖ, г/м ²	119,5±19,5	121,4±16,3	0,09
Передне-задний размер ЛП, см	3,3±0,3	3,4±0,3	0,08

ИММ ЛЖ не имел достоверных различий между группами и составил 119,5±19,5 г/м² в группе статины+ и 121,4±16,3 г/м² в группе статины-. Размер ЛП составил 3,3±0,3 см и 3,4±0,3 см соответственно, различия были не достоверны.

На момент включения в исследование всем пациентам был выполнен биохимический анализ крови с определением показателей липидного обмена (таблица 53).

Таблица 53.

Исходные показатели липидного обмена у больных без НР, принимавших и не принимавших статины

Показатель	Пациенты без НР, статины+	Пациенты без НР статины-	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,1±1,9	5,4±2,6	0,04*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,3	2,9±0,2	0,04*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,1	1,4±0,1	0,06
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,2	1,7±0,1	0,09

* $p < 0,05$

Уровень общего ХС плазмы крови в группе статины+ составил 6,1±1,9 ммоль/л, в группе статины- 5,4±2,6 ммоль/л; ХС ЛПНП - 3,7±0,3 ммоль/л и 2,9±0,2 ммоль/л; ХС ЛПВП - 1,2±0,1 ммоль/л и 1,4±0,1 ммоль/л;

триглицеридов $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л и $1,7 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно. Обнаружены более высокие значения общего ХС и ХС ЛПНП у пациентов, принимавших статины ($p < 0,05$).

При проведении РРВГ в исследуемых группах были обнаружены изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ, что представлено в таблице 54. Всего было проанализировано 320(100%) сегментов в группе статины+ и 360(100%) сегментов в группе статины-, из которых зоны с нормальной сократимостью выявлены в 240(75%) и 290(81%) сегментах, зоны гипокинеза в 60(19%) и 60(17%) сегментах, количество akinетичных сегментов составило 20(6%) и 10(2%) соответственно. Достоверных различий между группами по числу зон гипокинеза и akinеа выявлено не было.

Таблица 54.

Исходные показатели локальной сократимости миокарда ЛЖ у больных без НР, принимавших и не принимавших статины

Показатели	Пациенты без НР, статины+	Пациенты без НР статины-	p
Нормокинез	240 (75%)	290 (81%)	0,09
Гипокинез	60 (19%)	60 (17%)	0,08
Акинез	20 (6%)	10 (2%)	0,09

Появление новых случаев ФП за 60 ± 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 60.

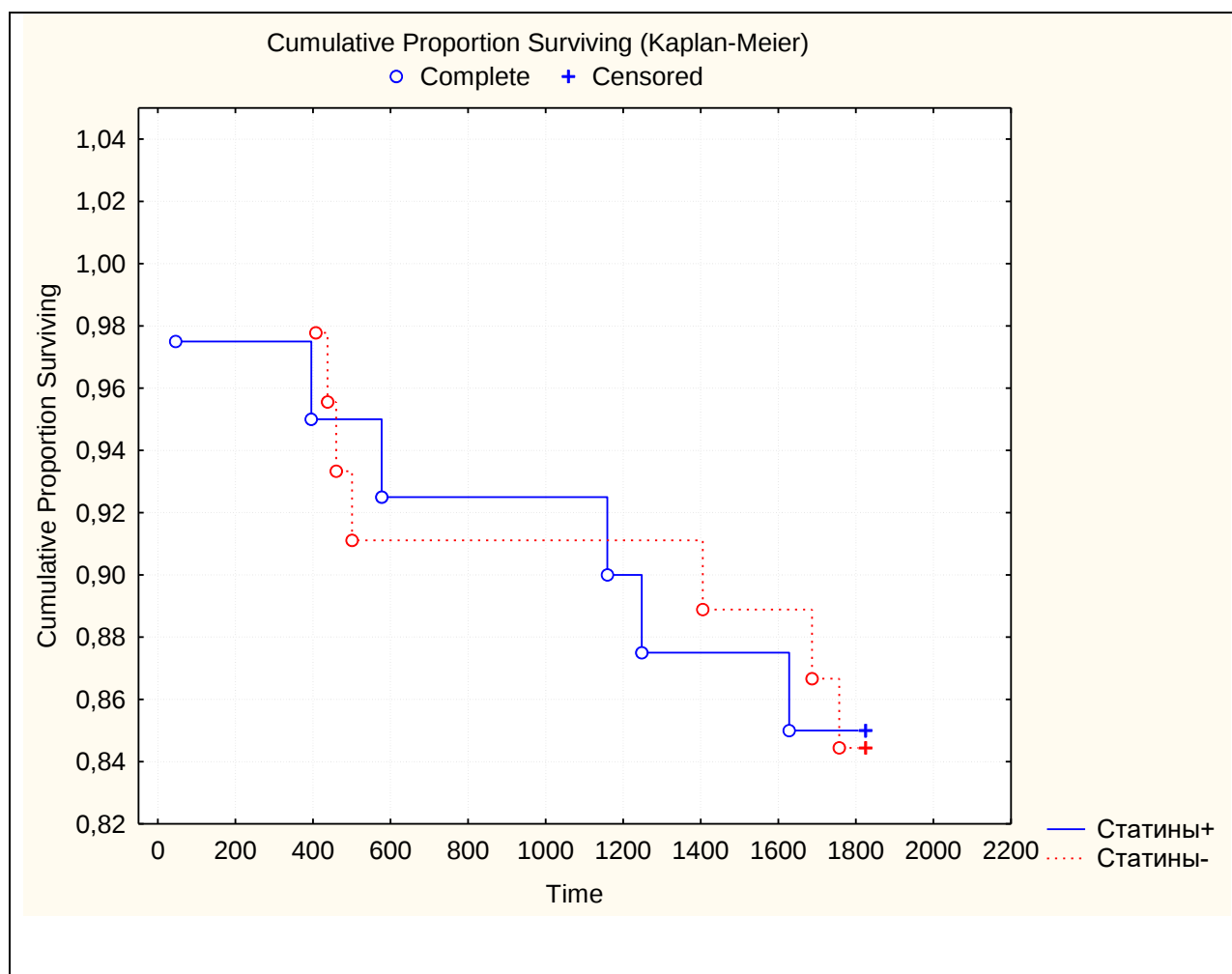
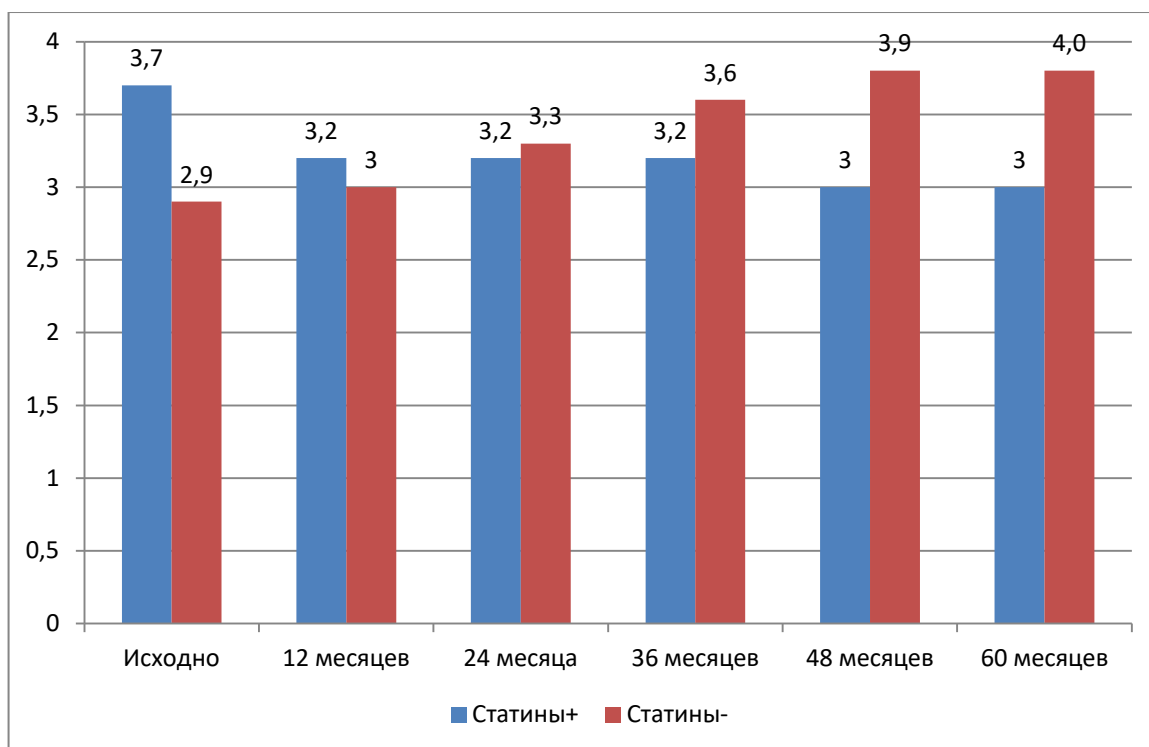


Рисунок 60. Кривые Каплана-Майера появления новых случаев ФП в группах пациентов без НР, принимавших и не принимавших статины

При ежегодном обследовании было выявлено, что ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ, ИММ ЛЖ находились в пределах нормальных значений и достоверно не менялись на протяжении всего периода наблюдений как в группе статины+, так и в группе статины-. Размер ЛП также не имел достоверного увеличения на протяжении 5-летнего периода наблюдения в обеих группах и составил $3,8 \pm 0,3$ см и $4,0 \pm 0,3$ см через 60 месяцев наблюдения ($p=0,1$).

При повторном исследовании биохимических параметров крови через 60 месяцев у пациентов, принимавших статины, была отмечена положительная динамика с уменьшением уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов. У больных, которые не получали статины, наблюдалось постепенное достоверное увеличение уровня общего ХС и ХС ЛПНП, что иллюстрирует рисунок 61.



* $p < 0,05$

Рисунок 61. Динамика ХС ЛПНП у больных без НР принимавших и не принимавших статины на протяжении всего периода наблюдения

Несмотря на достоверное увеличение атерогенной фракции ЛПНП новых случаев нефатального ИМ в группе больных, которые не принимали статины не было.

При проведении повторного РРВГ через 60 ± 3 месяцев достоверно значимых изменений локальной сократимости в обеих группах больных выявлено не было. У больных, принимавших статины, отмечалось небольшое уменьшения числа нормокинетичных сегментов с 240(75%) до 224(70%) и увеличение количества гипокинетичных сегментов с 60(19%) до 76(24%), при этом число зон акинеза не менялось. Аналогичные изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ были выявлены у пациентов, которые не принимали статины. При повторном обследовании через 60 ± 3 месяцев отмечалось незначительное уменьшение числа нормокинетичных сегментов с 290(81%) до 270(75%) за счет увеличения количества гипокинетичных сегментов с 60(17%) до 80(%), количество зон акинеза не изменилось.

Таким образом, при 5-летнем лечении аторвастатином или розувастатином у пациентов АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма достоверно улучшались показатели липидного спектра плазмы крови. Прием статинов не влиял на изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ и размеры камер сердца. Результаты нашего исследования не обнаружили достоверного снижения частоты развития новых случаев ФП при назначении статинов пациентам АГ и ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

3.4.4. 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, из которых 32(52%) больных получали аторвастатин в суточной дозе 10-40 мг (средняя $17,5 \pm 5$ мг) и 30(48%) пациентов принимали розувастатин в суточной дозе 5-20 мг (средняя $12 \pm 1,5$ мг); вторую группу составили 60 больных с рецидивирующей формой ФП, которые не принимали статины. Длительность наблюдения за пациентами составила в среднем 60 ± 3 месяцев.

Клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 55. Средний возраст больных, принимавших статины, составил $60,9 \pm 1,5$ лет, не принимавших статины, - $61,5 \pm 1,8$ лет. АГ страдали 41(66%) и 47(78%) больных соответственно. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ.

ИБС была диагностирована у 32(52%) пациентов, принимавших статины и у 25(40%) больных, которые не принимали статины. ХСН была выявлена у 33(53%) и 27(45%) больных соответственно.

Сахарный диабет диагностирован у 6(10%) пациентов в группе статины+ и у 7(12%) больных в группе статины-. ХОБЛ страдали 2(3%) и 1(2%) больных соответственно. ИМТ составил $26,8 \pm 1,3$ кг/м² и $27,3 \pm 1,9$ кг/м² и не имел достоверных различий между группами.

Длительность существования ФП не имела достоверных отличий и составила $1,7 \pm 0,2$ лет у больных, принимавших статины и $1,9 \pm 0,3$ лет, у пациентов, которые не принимали статины. Соотношение пароксизмальной к персистирующей форме ФП составило: 15(24%)/47(76%) и 17(28%)/43(72%) соответственно.

Антиаритмические препараты для удержания синусового ритма были назначены 26(42%) больных с рецидивирующей формой ФП, принимавшим статины, и 29(48%) пациентам не принимавшим статины. Бета-адреноблокаторы для контроля ЧЖС получали 36(58%) и 31(52%) пациентов соответственно.

Таблица 55.

Клиническая характеристика больных с рецидивирующей формой ФП,
принимавших и не принимавших статины

Клиническая характеристика	Пациенты с ФП статины+	Пациенты с ФП статины-	p
Количество пациентов	62	60	
Средний возраст, лет	$60,9 \pm 1,5$	$61,5 \pm 1,8$	0,09
Мужчины	37(60%)	30(50%)	0,06
Женщины	25(40%)	30(50%)	
Артериальная гипертензия	41(66%)	47(78%)	0,06
ИБС: стенокардия напряжения I-III ф.к.	32(52%)	25(40%)	0,07
ХСН	33(53%)	27(45%)	0,06
Индекс массы тела, кг/м ²	$26,8 \pm 1,3$	$27,3 \pm 1,9$	0,09
Сахарный диабет	6(10%)	7(12%)	0,08
ХОБЛ	2(3%)	1(2%)	0,1
Длительность ФП, годы	$1,7 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$	0,07
Пароксизмальная/персистирующая форма ФП	15(24%)/47(76%)	17(28%)/43(72%)	0,09
Антиаритмические препараты	26(42%)	29(48%)	0,09
Бета-адреноблокаторы	36(58%)	31(52%)	0,09

При проведении первичной эхокардиографии было установлено, что все пациенты имели нормальные значения ФВ ЛЖ, КСР и КДР ЛЖ. В группе больных, принимавших статины, средние показатели ФВ ЛЖ составили $60,9 \pm 2,3\%$, КДР ЛЖ - $4,5 \pm 0,2$ см, КСР ЛЖ – $3,3 \pm 0,3$ см. В группе больных, которые не принимали статины, ФВ ЛЖ составила в среднем $62,4 \pm 1,9\%$, КДР ЛЖ $4,4 \pm 0,3$ см, КСР ЛЖ – $3,4 \pm 0,2$ см.

ИММ ЛЖ не имел достоверных различий между группами и составил $116,4 \pm 14,7$ г/м² в группе статины+ и $115,9 \pm 15,9$ г/м² в группе статины-. Размер ЛП составил $4,5 \pm 0,7$ см и $4,4 \pm 0,6$ см соответственно, различия были не достоверны (таблица 56).

Таблица 56.

Исходные показатели эхокардиографии у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших статины

Показатель	Пациенты с ФП, статины+	Пациенты с ФП статины-	p
ФВ ЛЖ, %	$60,9 \pm 2,3$	$62,4 \pm 1,9$	0,08
КДР ЛЖ, см	$4,5 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$	0,1
КСР ЛЖ, см	$3,3 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,2$	0,09
ИММ ЛЖ, г/м ²	$116,4 \pm 14,7$	$115,9 \pm 15,9$	0,07
Передне-задний размер ЛП, см	$4,5 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,6$	0,09

На момент включения в исследование всем пациентам был выполнен биохимический анализ крови с определением показателей липидного обмена (таблица 57).

Исходные значения общего ХС плазмы крови у пациентов, принимавших статины, были достоверно больше и составили $6,0 \pm 1,7$ ммоль/л, при сравнении с больных, не принимавших статины - $5,7 \pm 1,9$ ммоль/л. ХС ЛПНП также был достоверно больше $3,9 \pm 0$, ммоль/л и $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$). Средние значения ХС ЛПВП и триглицеридов были сопоставимы.

Таблица 57.

Исходные показатели липидного обмена у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших статины

Показатель	Пациенты с ФП, статины+	Пациенты с ФП статины-	p
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±1,7	5,7±1,9	0,03*
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,9±0,4	2,8±0,3	0,04*
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,4±0,3	0,07
Триглицериды, ммоль/л	2,3±0,3	1,9±0,2	0,06

* $p < 0,05$

При проведении первичной РРВГ в исследуемых группах были обнаружены изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ, что представлено в таблице 58. Всего было проанализировано 496(100%) сегментов в группе статины+ и 480(100%) сегментов в группе статины-, из которых зоны с нормальной сократимостью выявлены в 402(81%) и 396(83%) сегментах, зоны гипокинеза в 82(17%) и 75(16%) сегментах, количество akinетичных сегментов составило 12(2%) и 9(1%) соответственно. Достоверных различий между группами по числу зон гипокинеза и akinеа выявлено не было.

Таблица 58.

Исходные показатели локальной сократимости миокарда ЛЖ у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших статины

Показатели	Пациенты без НР, статины+	Пациенты без НР статины-	p
Нормокинез	402(81%)	396(83%)	0,07
Гипокинез	82(17%)	75(16%)	0,06
Акинез	12(2%)	9(1%)	0,06

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. 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, что иллюстрирует рисунок 62.

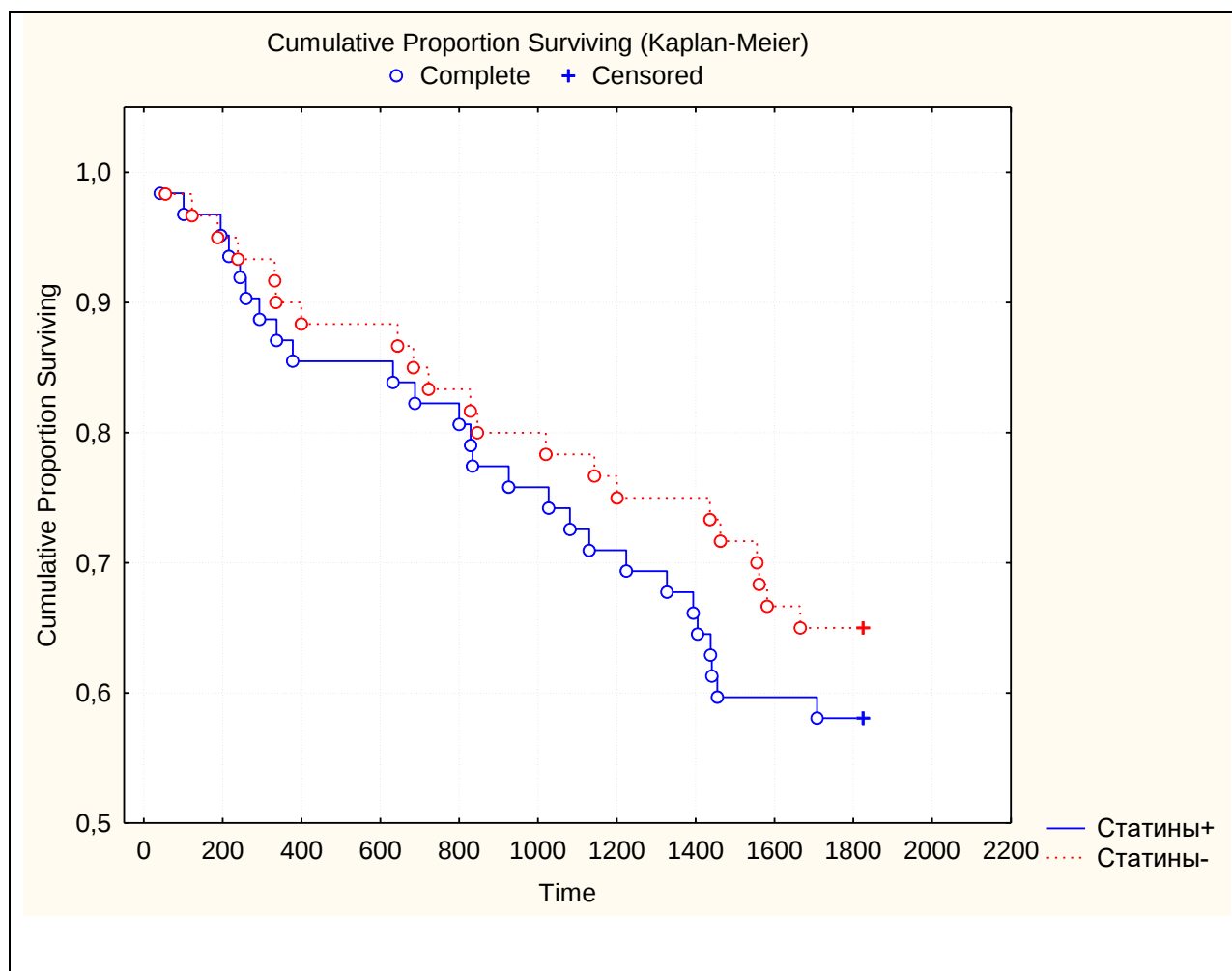
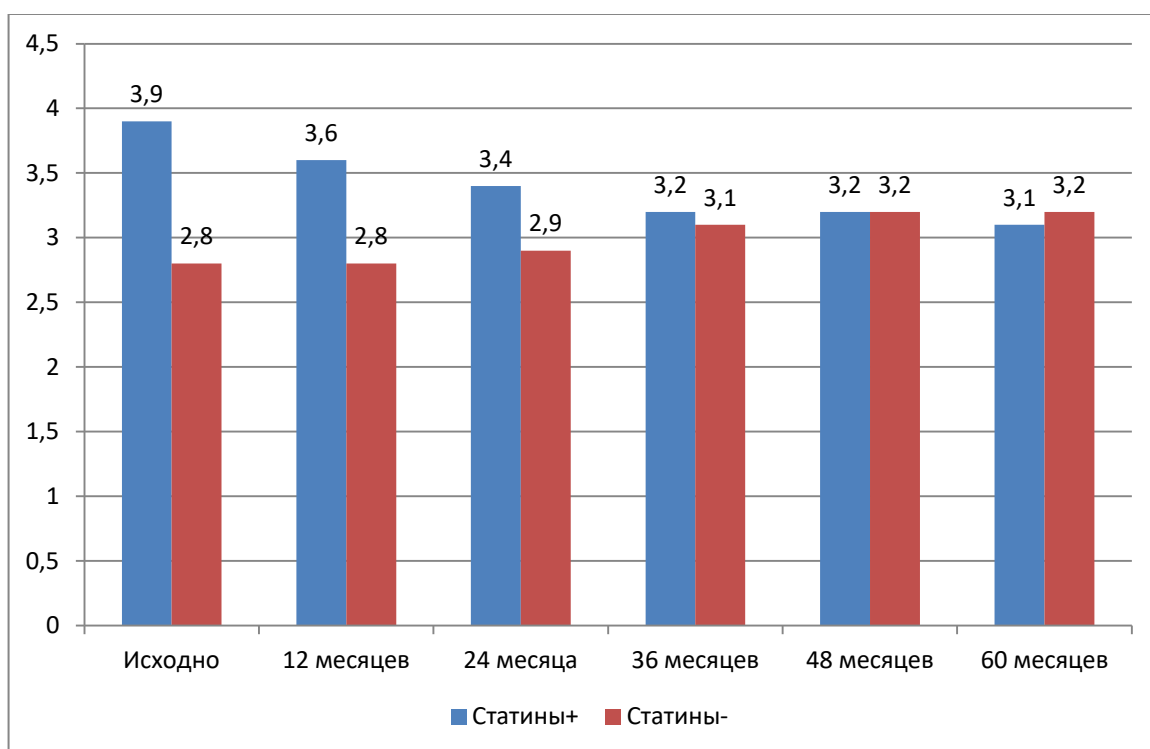


Рисунок 62. Кривые Каплана-Майера прогрессирования ФП в группах пациентов с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших статины

При ежегодном проведении эхокардиографии на протяжении всего периода наблюдений пациенты обеих групп имели нормальные значения ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ, ИММ ЛЖ. Выявлено достоверное увеличение размера ЛП как у больных, получавших статины, так и у пациентов не принимающих гиполипидемическую терапию. При повторном исследовании через 60

месяцев размеры ЛП составили $5,0 \pm 0,3$ см и $4,9 \pm 0,2$ см соответственно, значения размера ЛП между группами было сопоставимо.

При повторном исследовании биохимических параметров крови через 60 месяцев лечения статинами была отмечена положительная динамика в виде достоверного уменьшения уровня общего ХС и ХС ЛПНП. У больных, которые не получавших статины, не наблюдалось достоверных изменений уровня общего ХС и ХС ЛПНП, что иллюстрирует рисунок 63.



* $p < 0,05$

Рисунок 63. Динамика ХС ЛПНП у больных с рецидивирующей формой ФП, принимавших и не принимавших статины на протяжении всего периода наблюдения

При проведении повторной РРВГ достоверно значимых изменений локальной сократимости миокарда ЛЖ в обеих группах выявлено не было. У больных, принимавших статины, отмечалось небольшое уменьшения числа нормокинетических сегментов с 402(81%) до 389(78%) и увеличение количества гипокинетических сегментов с 82(17%) до 95(19%), при этом число зон акинеза не менялось. У пациентов, которые не принимали гиполипидемические препараты, при повторном обследовании через 60

месяцев также отмечалось незначительное уменьшение числа нормокинетических сегментов с 396(83%) до 385(80%) за счет увеличения количества гипокинетических сегментов с 75(16%) до 86(19%), количество зон акинеза не изменилось.

Таким образом, назначение аторвастатина или розувастатина пациентам АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП не приводило к изменению частоты и продолжительности приступов аритмии. Среднее значение прогрессии ФП в более устойчивые формы не имело достоверных различий между группами и составило 8,4% в год у пациентов, принимавших статины, и 7,1% у больных, которые не принимали статины.

Глава 4. Обсуждение результатов исследования

Появление ФП в большинстве случаев возникает при наличии у больного предрасполагающих факторов, которые приводят к электрофизиологическому и структурному ремоделированию предсердий [198, 199, 201]. Основными причинами появления ФП являются АГ, ИБС и ХСН, что и определило выбор исследуемой группы больных в нашей работе.

Полученные результаты первичного обследования пациентов основной группы и группы сравнения позволяют сделать предположение, что развитие ФП у больных АГ, ИБС и ХСН имеет разные патогенетические механизмы, формирующие единый аритмогенный субстрат. Так, у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП в сравнении с больными АГ без нарушений сердечного ритма нами были выявлены повышение жесткости сосудистой стенки и выраженная ГЛЖ. Данные изменения свидетельствуют о тяжелых поражениях органов-мишеней при ГБ и определяют ремоделирование сердечно-сосудистой системы в виде развития синдрома раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging синдром – EVA синдром) и гипертонического сердца. На основании полученных данных можно сделать вывод, что повышение жесткости сосудистой стенки и ГЛЖ предрасполагают к развитию ФП у пациентов АГ.

В исследовании LIFE на большой популяции пациентов АГ было доказано, что увеличение жесткости сосудистой стенки у пациентов с ГЛЖ повышает вероятность появления новых случаев ФП. В работе Shantsila E. et al (2013 г) была продемонстрирована ведущая роль ГЛЖ, как иницирующего фактора риска для развития предсердного фиброза и появления ФП у пациентов АГ [302].

В группе больных АГ с рецидивирующей формой ФП нами были обнаружены увеличение размера ЛП и признаки эндотелиальной дисфункции (рисунок 64) в виде снижения сосудодвигательной функции эндотелия и увеличения коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови.

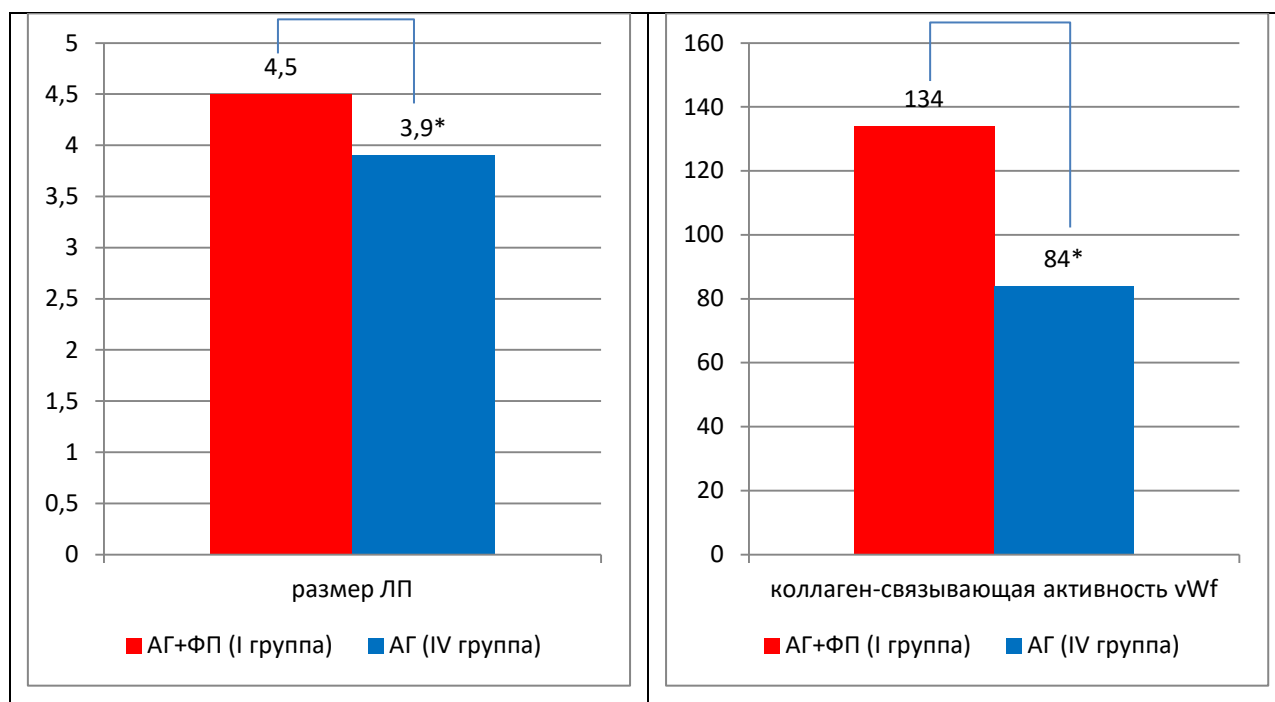


Рисунок 64. Средние значения размера ЛП и коллаген-связывающей активности vWf у больных АГ с ФП и пациентов АГ

Увеличение размера ЛП можно считать интегральным показателем аритмогенного и гипертонического ремоделирования миокарда. Изменения функции эндотелия у больных АГ с ФП можно объяснить двумя основными механизмами. Одной из наиболее значимых причин снижения сосудодвигательной функции эндотелия считают повышение АД, поэтому снижение ЭЗВД плечевой артерии у пациентов I группы нами было расценено как субклиническое поражение органов-мишеней при ГБ. Мы предположили, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия, также как и увеличение жесткости сосудистой стенки, способствуют перегрузке левых отделов сердца и пагубно влияют на размер ЛП. В работе Ху J.Z. и соавт. (2012 г.) при обследовании 197 пациентов АГ было показано, что снижение ЭЗВД плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией напрямую коррелировало с размером ЛП [342].

В ряде исследований последних лет появилась информация о феномене острой и персистирующей эндотелиальной дисфункции. Воздействие на сосудистую стенку длительного повреждающего фактора: повышение АД, атеросклеротическое поражение сосудистого русла, способствует

персистированию сосудистых нарушений и формированию стойкой дисфункции эндотелия [26, 83, 87]. При появлении острой ишемии миокарда, тяжелых интоксикациях может наблюдаться развитие острой дисфункции эндотелия. Этот феномен был определен как «оглушение эндотелия». Одной из причин развития острой эндотелиальной дисфункции считают возникновение пароксизма ФП.

Выявленные нами повышения коллаген-связывающей активности vWf коррелировали с продолжительностью и частотой развития пароксизмов ФП. При этом в группе больных АГ без нарушений сердечного ритма увеличения данного показателя не происходило.

Высокий уровень коллаген-связывающей активности vWf в плазме крови больных с ФП при сравнении с пациентами с синусовым ритмом был обнаружен Roldán V. и соавт. (2011 г). При проспективном наблюдении за пациентами авторы сделали вывод, что появление пароксизма ФП у больных АГ способствует выбросу протромботических факторов эндотелия, увеличению плазменной концентрации коллаген-связывающей активности vWf более 221 ед/дл, что является независимым фактором риска развития инсульта у больных с ФП [279].

До настоящего времени вопрос о механизмах развития ФП у больных ИБС остается предметом дискуссий. Ряд авторов считают, что ФП у пациентов ИБС возникает только при появлении ишемической кардиомиопатии, постинфарктного кардиосклероза или как проявление острого коронарного синдрома [19,92,115]. Неосложненные формы ИБС без признаков ХСН редко - от 0,2 до 0,8% сочетаются с появлением ФП. Можно дать множество объяснений этому факту: особенности кровоснабжения предсердий, отсутствие ГЛЖ у больных с изолированной ИБС, появление зон гибернации миокарда, а отнюдь не фиброза при продолжительной ишемии [125]. Однако прямых доказательств отвергающих развитие ФП при коронарном атеросклерозе нет.

При обследовании пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) нами были выявлены выраженные изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ в виде появления большого количества зон гипо и акинеза, при сравнении с больными ИБС без нарушений сердечного ритма. Одним из важных показателей фиброза ЛЖ у больных ИБС считают необратимости зон гипокинеза при приеме НГ. В нашем исследовании было показано, что в группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП, в отличие от группы пациентов ИБС без нарушений ритма, при приеме НГ число зон гипокинеза достоверно не изменялось. Зоны акинеза были обнаружены у пациентов, имевших в анамнезе инфаркт миокарда, что свидетельствовало о появлении тяжелого постинфарктного кардиосклероза. Необходимо отметить, что в группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП число пациентов с постинфарктным кардиосклерозом было значительно выше, чем в группе больных ИБС без нарушений сердечного ритма.

Во II группе были обнаружены изменения диастолической функции миокарда ЛЖ, которые проявлялись снижением показателей наполнения за 1/3 диастолы ЛЖ и максимальной скорости наполнения ЛЖ. Можно предположить, что развитие диастолической сердечной недостаточности у больных ИБС приводит к перегрузке и дилатации ЛП и предрасполагает к появлению ФП.

Важным биохимическим маркером ХСН считают уровень Nt-proBNP в плазме крови. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП значения Nt-proBNP были достоверно выше, чем у пациентов ИБС без нарушений сердечного ритма (рисунок 65). Повышение значений Nt-proBNP во II группе вероятно взаимосвязано с развитием диастолической дисфункции миокарда и служит проявлением ишемической кардиомиопатии, предрасполагающей к развитию ФП.

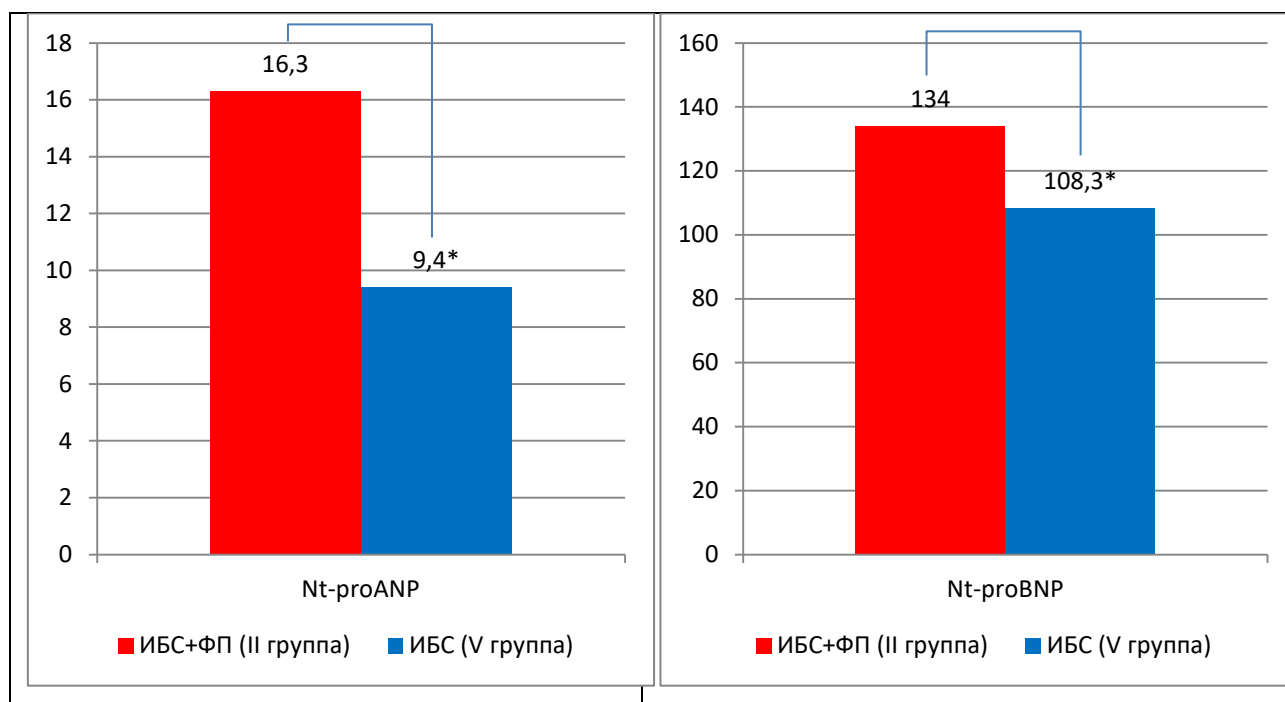


Рисунок 65. Плазменные концентрации Nt-proANP и Nt-proBNP у больных ИБС с ФП и пациентов ИБС

Изучению механизмов развития ФП при ИБС было посвящено исследование Murakami N. и соавт (2017 г.). Ретроспективный анализ большой группы пациентов, вошедший в регистр BOREAS-CAG, обнаружил, что основным предрасполагающим фактором в развитии новых случаев ФП у больных ИБС является повышение уровня Nt-proBNP в плазме крови и развитие диастолической ХСН [248]. Неосложненное течение ИБС не предрасполагает к появлению ФП.

Высокий показатель Nt-proANP характеризует увеличение размера ЛП, как одного из ведущих факторов аритмогенного ремоделирования при ФП. Выявленные корреляционные зависимости между значениями Nt-proANP и размером ЛП, показателем Nt-proANP и продолжительностью пароксизма ФП также подтверждают, что высокий уровень Nt-proANP у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП является проявлением аритмогенного ремоделирования предсердий.

Наиболее интересным представляется исследование Nt-proBNP и Nt-proANP у больных ИБС в момент развития пароксизма ФП и при восстановлении синусового ритма. Значительное повышение уровня как Nt-

proBNP, так и Nt-proANP свидетельствует о выраженной нейрогуморальной активности миокарда в момент приступа ФП. Вероятно, высокая ЧЖС, нерегулярность ритма, хаотичное сокращение кардиомиоцитов предсердий при пароксизме ФП способствуют прогрессированию ХСН. Возникает замкнутый круг нейрогуморальной активности миокарда у больного с ИБС, с одной стороны в виде прогрессирования ХСН, с другой - появление аритмогенной кардиомиопатии при ФП.

Одним из наиболее значимых этиологических факторов развития ФП является ХСН. Появление аритмии у пациентов с ХСН значительно ухудшает их качество жизни и прогноз.

Группа больных ХСН с рецидивирующей формой ФП (III группа) в нашем исследовании представлена пациентами с тяжелой систолической сердечной недостаточностью и величиной ФВ ЛЖ менее 40%. У пациентов III группы распространенность митральной регургитации была гораздо выше, чем у больных группы сравнения. Выраженная митральная регургитация со значительной перегрузкой ЛП способствует его перерастяжению, что вносит существенный вклад в появление ФП.

Аналогичные результаты были получены в работе John B. и соавт. (2008г.). Исследователи доказали, что митральная регургитация приводит к быстрой дилатации ЛП и увеличивает риск развития ФП у пациентов ХСН [189].

Роль воспаления в патогенезе ФП активно обсуждается в современной кардиологии. Проведенные исследования имеют противоречивые результаты. Одним из наиболее простых способов диагностики воспалительного процесса является определение уровня острофазовых показателей крови, таких как С-реактивный белок и фибриноген [2,17]. Воспалительные изменения нарушают транспорт ионов калия и натрия и увеличивают возбудимость миокарда [16].

Воспалительные реакции инициируют цитокины, к которым относят интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , антагонисты рецепторов

интерлейкина-1 [9, 78]. Многочисленные исследования по определению маркеров воспаления у больных с ФП выявили значительное повышение концентрации цитокинов и С-реактивного белка при часто рецидивирующих эпизодах аритмии. Aviles R.J. и соавт. опубликовали результаты проспективного исследования 5806 пациентов [89]. Авторы сделали вывод, что повышение С-реактивного может быть одним из факторов риска появления эпизода аритмии у больных с рецидивирующей формой ФП [89]. К наиболее масштабным относится исследование Asselbergs F.W. и соавт. При обследовании большой популяции больных авторы доказали, что уровень С-реактивного белка и микроальбуминурия являются независимыми факторами риска развития ФП [87].

В нашем исследовании у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП были выявлены достоверно более высокие значения С-реактивного белка и протеинурии, чем у больных ХСН без нарушений сердечного ритма. Эти результаты дают основание полагать, что одним из возможных механизмов развития ФП при ХСН может быть воспаление.

Плазменные концентрации NT-proBNP и NT-proANP у пациентов с тяжелой ХСН были значительно выше, чем у больных ИБС. Безусловно ведущей причиной значительного повышения NT-proBNP в III и IV группах была систолическая сердечная недостаточность, подтвержденная эхокардиографией (ФВ ЛЖ у всех больных была ниже 50%). При этом, уровень NT-proBNP и NT-proANP у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП было достоверно выше, чем у больных ХСН без нарушений сердечного ритма (рисунок 66). Была выявлена прямая сильная зависимость между продолжительностью персистирования ФП и концентрацией NT-proANP у больных III группы, что свидетельствует о развитии тяжелого аритмогенного ремоделирования миокарда при длительном персистировании ФП у пациентов ХСН.

При изучении биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП было выявлено достоверное

увеличение коллаген-связывающей активности vWf при сравнении с пациентами ХСН без нарушений сердечного ритма (рисунок 66). Данные изменения могут быть объяснены развитием тяжелой дисфункции эндотелия вследствие длительного персистирования ФП.

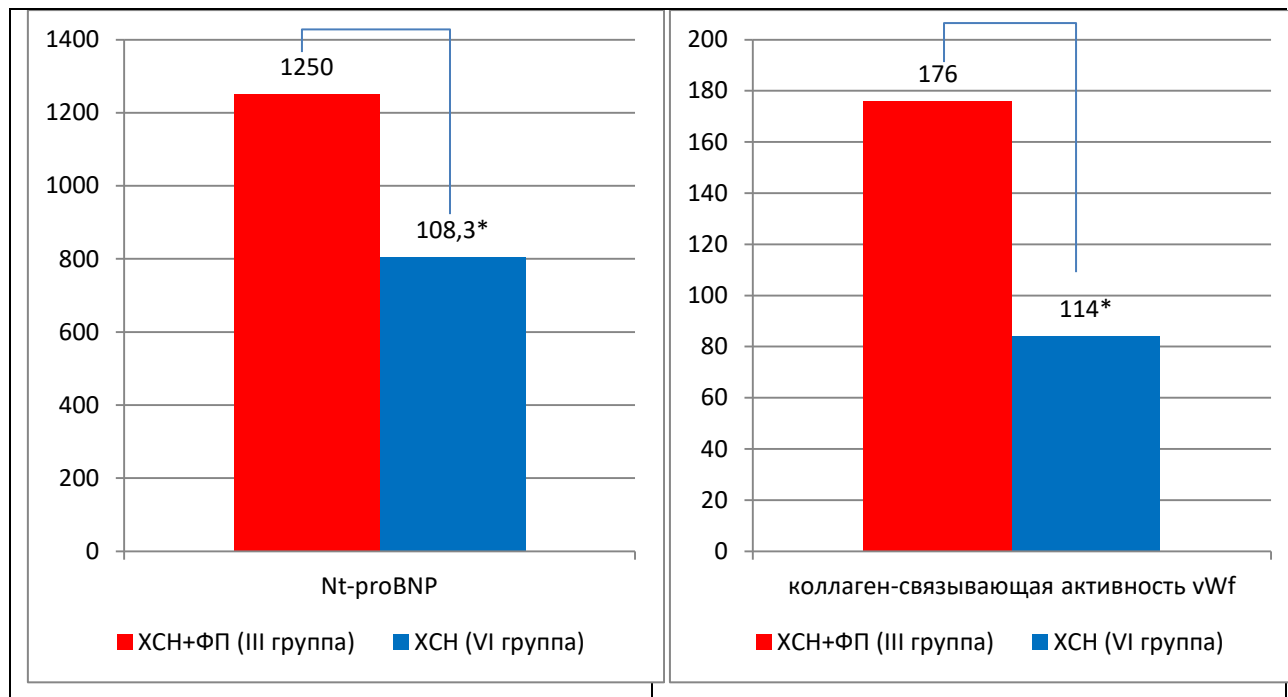


Рисунок 66. Средние значения NT-proBNP и коллаген-связывающей активности vWf у больных ХСН и ФП и пациентов ХСН

Повышение коллаген-связывающей активности vWf является индикатором повреждения эндотелия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Значительное увеличение коллаген-связывающей активности vWf у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП, наглядно доказывает, что сочетание тяжелой систолической дисфункции с длительно персистирующей формой ФП приводят к тяжелому повреждению эндотелия и значительно увеличивают риск тромбообразования в полости предсердий. Этот биохимический маркер дисфункции эндотелия ярко демонстрирует совокупность клинических признаков, на основании которых мы оцениваем риск развития тромбоэмболических осложнений при ФП.

В работе Ammash N. и соавт. была выявлена сильная корреляционная зависимость между уровнем коллаген-связывающей активности vWf и

появлением спонтанного эхо-контрастирования в ушке левого предсердия у пациентов с ФП. При обследовании 414 пациентов с ФП было обнаружено, что повышением активности vWf в плазме крови достоверно увеличивало риск развития тромбов в ушке левого предсердия [83].

Таким образом, длительное персистирование ФП способствует увеличению размера левого предсердия, возникновению дисфункции эндотелия в виде повышения коллаген-связывающей активности vWf и росту натрийуретических пептидов.

Длительное наблюдение за пациентами позволило установить наступление тяжелых сердечно-сосудистых событий и оценить показатели смертности. Достоверно более высокие значения сердечно-сосудистой смертности наблюдались у пациентов ХСН с рецидивирующей формой ФП – 19% за 60 ± 3 месяцев наблюдений, наиболее низкий процент смертности у больных АГ без нарушений сердечного ритма – 2%. Общее количество сердечно-сосудистых событий в группах больных с рецидивирующей формой ФП превышал аналогичный показатель в группах сравнения. Динамика роста сердечно-сосудистых осложнений возрастала пропорционально тяжести основного заболевания сердца и была больше у больных с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом. Данные результаты сопоставимы с результатами масштабных исследований Cardiovascular Health Study и Фрамингемского исследования [95,338].

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 67).

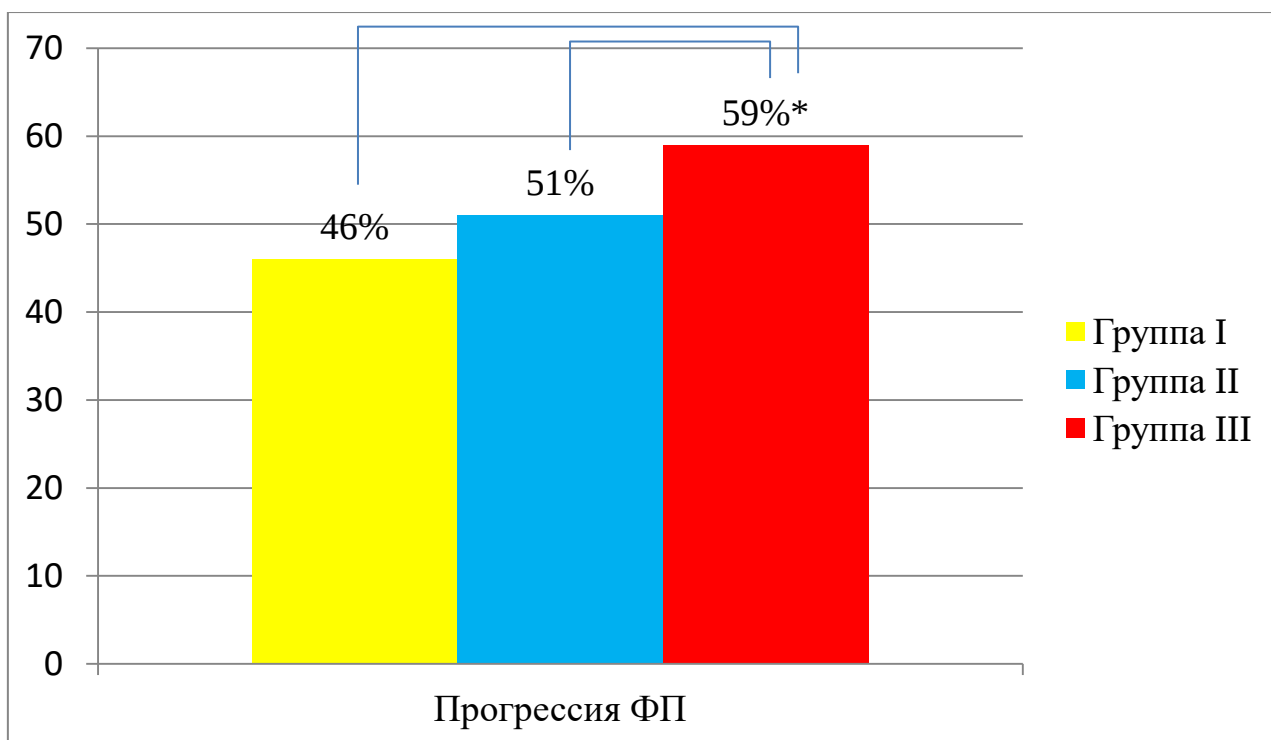


Рисунок 67. Сравнение среднего значения прогрессии ФП в основных группах по данным проспективного наблюдения

При проспективном наблюдении всех трех групп пациентов с ФП было установлено, что больные с прогрессированием ФП были достоверно старше, имели значительно большие размеры ЛП и более низкие значения ФВ ЛЖ, чем пациенты без прогрессирования. Пожилой возраст, как фактор риска прогрессирования ФП признается большинством исследователей, изучающих эволюцию ФП. Так в работе Im S.I. и соавт. основными факторами прогрессирования аритмии были названы возраст старше 75 лет, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, высокий индекс массы тела, низкая фракция выброса левого желудочка, наличие ГЛЖ и выраженная митральная регургитация [181].

У больных с систолической ХСН прогрессирование ФП выявлялось достоверно чаще, чем у пациентов АГ и больных ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ, что согласуется с данными исследований RecordAF, Euro Heart Survey on AF и ORBIT-AF [178,352]. Снижение ФВ ЛЖ менее 50% приводило к более высокому значению прогрессии ФП.

В зависимости от основного заболевания нами были установлены различные предикторы прогрессии ФП. В группе больных АГ с рецидивирующей формой ФП наиболее значимыми предикторами прогрессии ФП были наличие ГЛЖ по данным Эхо-КГ и повышение жесткости сосудистой стенки. У больных АГ прогрессирование ФП тесно связано с выраженностью поражения органов-мишеней. Наиболее вероятно, что степень ГЛЖ определяет размер полости ЛП и длительность персистирования аритмии. Данные результаты согласуются с результатами исследования PIUMA и ALFA.

СПВ у больных АГ с прогрессированием ФП была достоверно выше, чем у пациентов АГ без прогрессирования ФП. Повышение жесткости сосудистой стенки, свидетельствующее о синдроме EVA, определяет степень ГЛЖ. Универсальный механизм гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы приводит к увеличению размера ЛП и определяет выраженность прогрессирования ФП.

Наиболее изученным фактором прогрессии ФП при самых разнообразных нозологиях принято считать размер ЛП. У пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП увеличение ЛП может быть проявлением гипертонического сердца или же связано с аритмическим ремоделированием вследствие самой ФП [79].

Известный афоризм, что «ФП порождает ФП», который объяснял электрическое ремоделирование предсердий, может быть применим как универсальный механизм в прогрессировании ФП. Выявленные изменения дисфункции эндотелия у больных с прогрессированием наблюдались достоверно чаще, чем у пациентов без прогрессирования ФП. Нами было высказано предположение, что в момент наступления пароксизма ФП возникает острая эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся выбросом большого количества протромбогенных факторов. Если пароксизмы возникают часто и длительность их увеличивается, дисфункция эндотелия постепенно переходит из острой в хроническую форму, которая в свою

очередь вносит весомый вклад в поддержании и длительном персистировании ФП. Схожие результаты были получены в работе Ноу J. и соавт. (2010 г). Авторы отметили возрастание биохимических маркеров дисфункции эндотелия после кардиоверсии. Восстановление уровня Р-селектина и коллаген-связывающей активности vWf происходило только через 14 дней при условии сохранения синусового ритма. Если пароксизм ФП возникал вновь, плазменные концентрации биохимических показателей возрастали еще больше [179]. Выраженное увеличение Р-селектина и коллаген-связывающей активности vWf сопровождалось увеличением риска развития ФП.

Таким образом, компоненты ремоделирования сердечно-сосудистой системы при ГБ: синдром раннего сосудистого старения и ГЛЖ являются основными факторами прогрессии аритмии у больных АГ с рецидивирующей формой ФП. При проведении многофакторного анализа впервые были установлены пограничные значения СПВ, с помощью которых у больных АГ с рецидивирующей формой ФП можно прогнозировать переход аритмии в постоянную форму.

Несмотря на то, что ИБС является одной из наиболее частых причин появления ФП в общей популяции, в литературе практически нет работ, посвященных изучению факторов прогрессирования ФП при ИБС.

В нашем исследовании при длительном наблюдении за больными ИБС с рецидивирующей формой ФП было выявлено, что пациенты с прогрессией аритмии были старше, чем больные без прогрессирования ФП. Трансформация аритмии в постоянную форму наблюдалась достоверно чаще у пациентов с ХСН, перенесших инфаркт миокарда. При проведении эхокардиографии было установлено, что ФВ ЛЖ была достоверно ниже, а размер ЛП значительно больше у больных с прогрессированием ФП, чем у пациентов без прогрессирования аритмии.

На основании полученных данных мы сделали предположение, что прогрессирование ФП от пароксизмальной к постоянной форме у больных

ИБС возникает только в том случае, когда происходит значимое структурное ремоделирование сердечно-сосудистой системы со снижением ФВ ЛЖ и дилатацией полостей сердца. У больных среднего возраста со стабильными формами ИБС без тяжелой органической патологии вероятность сохранения синусового ритма при пароксизмальной форме ФП достаточно высокая, что во многом определяет выбор тактики лечения аритмии.

При проведении РРВГ у пациентов с прогрессированием ФП было обнаружено достоверно более значимое снижение локальной сократимости миокарда, чем у больных без прогрессирования. Общее число сегментов нормокинеза у пациентов с прогрессированием ФП составило менее 40%, при этом достоверно чаще выявлялись зоны акинеза и нормокинеза.

При проведении острой лекарственной пробы с НГ у больных ИБС без прогрессирования отмечалась положительная динамика локальной сократимости ЛЖ в виде достоверного увеличения количества нормокинетичных сегментов и уменьшения числа зон гипокинеза, число акинетичных сегментов достоверно не менялось. У пациентов ИБС с прогрессированием ФП при приеме НГ достоверных изменений локальной сократимости миокарда ЛЖ выявлено не было. Отсутствие достоверно значимых изменений локальной сократимости миокарда при проведении острой лекарственной пробы с НГ свидетельствует о выраженном развитии фиброза ЛЖ у пациентов ИБС, которые способствуют прогрессированию рецидивирующей формы ФП в постоянную форму.

Достоверное увеличение ФВ в гипокинетичных участках миокарда ЛЖ, при проведении острой пробы с НГ, доказывает обратимость нарушений локальной сократимости и позволяет предположить, что выявленные изменения являются зонами гибернации («оглушения») миокарда. Основной причиной появления зон гибернации у пациентов ИБС с ФП можно считать ухудшение коронарной перфузии при приступе аритмии. Во время пароксизма ФП у пациентов ИБС сердечная мышца находится в состоянии выраженной ишемии, которая приводит к возникновению зон гибернации.

Схожие данные были получены в работе Bayturan O и соав. (2016) [92]. Авторы доказали, что риск развития острой ишемии миокарда и появление зон оглушения миокарда значительно увеличивается при возникновении у больного ИБС ФП. При выполнении внутрисосудистого ультразвукового исследования авторы показали, что у больных с ФП атеросклеротическое поражение сосудистого русла имеет гораздо большее распространение, чем у пациентов с синусовым ритмом. По мнению исследователей, величина атеросклеротической бляшки увеличивалась при появлении и длительном персистировании ФП.

Одним из наиболее современных трендов в кардиологии является изучение системы натрийуретических пептидов. Мозговой и предсердный натрийуретические пептиды являются эндогенными гормонами, которые обладают антифиброзным и противовоспалительным эффектами. Мозговой натрийуретический пептид высвобождается в результате растяжения кардиомиоцитов желудочков. Растяжение кардиомиоцитов предсердий приводит к повышенной экспрессии мРНК и выходу предсердного натрийуретического пептида.

Нами было доказано, что плазменные концентрации Nt-proANP у пациентов ИБС с прогрессированием ФП были достоверно выше, чем у больных ИБС без прогрессии аритмии. Увеличение Nt-proANP отражает адаптивные процессы, происходящие в кардиомиоцитах предсердий. Во время пароксизма ФП прогрессивно нарушается эндокринная функция предсердий, в частности, увеличивается высвобождение ANP. В работе Wozakowska-Karlon B. и соавт. (2010) было показано, что у больных с ФП до кардиоверсии плазменные уровни ANP почти в 2 раза выше, чем у здоровых людей [339]. В течение 24 часов после кардиоверсии уровень данного гормона нормализуется. Повышенное высвобождение этого пептида объясняет повышением давления в предсердиях во время пароксизма ФП. Нами было высказано предположение, что повышение Nt-proANP возникает вследствие аритмогенного ремоделирования предсердий, увеличивается при

частых пароксизмах ФП и является одним из надежных биохимическим предиктором прогрессирования аритмии у больных ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

Несмотря на высокие значения Nt-proBNP у пациентов ИБС с прогрессированием ФП, при проведении многофакторного анализа достоверного влияния этого пептида на прогрессирование аритмии получено не было. Вероятно, повышение Nt-proBNP было связано с несколько более низкими значениями ФВ ЛЖ у пациентов этой подгруппы. Корреляционных взаимосвязей между уровнем Nt-proBNP и размером ЛП у больных ИБС получено не было.

Таким образом, у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП независимыми предикторами прогрессирования аритмии являются перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, наличие необратимых зон гипокинеза и возрастание плазменных концентраций Nt-proANP. При увеличении Nt-proANP более 13,36 нмоль/л у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП можно с чувствительностью 69,2% и специфичностью 62% прогнозировать переход ФП в постоянную форму.

Наиболее высокий показатель прогрессии ФП из рецидивирующей в постоянную форму был обнаружен в группе больных с систолической сердечной недостаточностью. За 60 ± 3 месяцев наблюдения 12(19%) больных выбыли из исследования, прогрессирование аритмии было отмечено у 38(59%) пациентов. При сравнении клинических показателей больных с систолической ХСН, имевших прогрессирование ФП и без нее, достоверных отличий между группами выявлено не было. Обнаружено достоверное уменьшение ФВ ЛЖ и увеличение уровня Nt-proBNP у больных ХСН с прогрессированием ФП. В отличие от пациентов АГ и ИБС с сохраненной ФВ ЛЖ, у больных с систолической ХСН не отмечено влияние возраста на прогрессирование аритмии. Кроме того, размер ЛП также не имел достоверных отличий в группе ХСН с прогрессированием и без прогрессирования ФП. Вероятно, это связано с тем, что размер ЛП у всех

больных с систолической СН был очень большим со стойкими изменениями электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. Именно поэтому у всех больных с ХСН была диагностирована персистирующая форма ФП.

Развитие тяжелых изменений систолической функции ЛЖ приводит к выраженной митральной регургитации, перегрузке ЛП, значимым анатомическим повреждениям и стойкому увеличению объема ЛП. Низкие значения ФВ ЛЖ, выявленные у пациентов с систолической СН являются ведущим предиктором прогрессирования ФП, что согласуется с исследованиями Cardiovascular Health Study, Euro Heart Survey on AF, AF CHF и другими.

Одним из интересных результатов, полученных нами при обследовании пациентов с ФП, является динамика плазменной концентрации Nt-proANP. В группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП выявлено достоверное увеличение значений Nt-proANP, при сравнении с группой пациентов с тяжелой ХСН и ФП. У больных ХСН с рецидивирующей формой ФП показатель Nt-proANP соответствовал нормальным значениям и был сопоставим с соответствующей группой сравнения (больные ХСН без нарушений сердечного ритма). Снижение Nt-proANP можно объяснить более длительным персистированием ФП: в группе пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП на момент включения больных в исследование большинство пациентов имели пароксизмальную форму ФП; в группе ХСН у всех больных диагностирована персистирующая форма ФП.

Вероятно, секреция Nt-proANP может быть адаптацией ЛП, позволяющей исправить нарушения гемодинамики и предотвратить дальнейшее ремоделирование, длительное персистирование ФП с выраженной дисфункцией ЛЖ и развитием фиброза ЛП может привести к истощению запасов Nt-proANP, что и наблюдалось у наших пациентов с ХСН и персистирующей формой ФП.

Плазменные концентрации Nt-proBNP у больных ХСН и прогрессированием ФП были значительно выше, чем у больных ХСН без

прогрессирования аритмии. Увеличение Nt-proBNP у этих пациентов можно объяснить тяжелой систолической сердечной недостаточностью.

При проведении многофакторного анализа группы больных ХСН с рецидивирующей формой ФП статистически значимым влиянием на прогрессирование аритмии обладали снижение ФВ ЛЖ и возрастание плазменных значений Nt-proBNP.

Таким образом, у больных с систолической ХСН и рецидивирующей формой ФП независимыми предикторами прогрессирования аритмии являются возрастание плазменных концентраций Nt-proBNP и снижение ФВ ЛЖ менее 40%. При увеличении Nt-proBNP более 903 пг/мл можно с чувствительностью 92,1% и специфичностью 84,6% прогнозировать переход аритмии в постоянную форму.

До настоящего времени вопрос о влиянии тактики лечения аритмии на прогрессирование ФП остается предметом дискуссий. В современных рекомендациях РКО и ESC по диагностике и лечению ФП нет универсального алгоритма, позволяющего выбрать правильную тактику ведения пациентов с рецидивирующими формами ФП. Согласно существующим рекомендациям при принятии решения о выборе стратегии контроля ритма или контроля ЧЖС мы оцениваем возраст пациента, его уровень физической активности, выраженность клинической симптоматики во время приступа аритмии, форму ФП, основную патологию сердца.

У больных молодого возраста с пароксизмальной формой ФП, с яркой клинической симптоматикой аритмии без тяжелой органической патологии сердца предлагается выбирать в качестве первоначальной тактики лечения стратегию контроля синусового ритма. Если ФП сохраняется в течение длительного срока, то стойкое восстановление синусового ритма может оказаться затруднительным и целесообразно обсудить изменение стратегии лечения (переход на стратегию контроля ЧЖС) либо использование с целью сохранения синусового ритма метод катетерной аблации.

У пожилых больных с минимальными клиническими проявлениями ФП (баллы по шкале EHRA=1) целесообразно выбирать первоначальную стратегию контроля ЧЖС. В зависимости от течения заболевания первоначально выбранная стратегия может оказаться недостаточной, поэтому она может быть заменена антиаритмическими средствами или вмешательствами. Однако большая часть больных с рецидивирующими формами ФП одновременно получают как пульсурежающие препараты для контроля ЧЖС (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция или сердечные гликозиды), так и антиаритмические препараты IC класса или III класса для сохранения синусового ритма.

В нашем исследовании выбор тактики лечения ФП был основан на совокупности таких клинических данных как возраст, тяжесть клинической симптоматики и форма ФП у пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы. У больных АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) стратегия контроля ритма проводилась пациентам более молодого возраста, имеющих яркую клиническую симптоматику аритмии, при этом группы были сопоставимы по распространенности АГ и ХСН. Размер ЛП не имел достоверных отличий между группами больных, получающих антиаритмическую и пульсурежающую терапию. Показатели жесткости сосудистой стенки и ЭЗВД плечевой артерии также были сопоставимы.

Через 60 ± 3 месяцев лечения антиаритмическими препаратами (IA группа) и пульсурежающей терапией (IB группа) у больных АГ достоверных отличий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений выявлено не было. Учитывая, что группы были сопоставимы по всем основным факторам риска сердечно-сосудистых событий, можно сделать вывод, что выбор стратегии лечения аритмии у больных АГ с рецидивирующей формой ФП не влияет на прогноз пациентов. Данные результаты были получены практически во всех крупных рандомизированных клинических исследованиях, таких как AFFIRM, RACE, STAF.

При проведении повторной эхокардиографии через 5 лет наблюдений было показано, что применение антиаритмической терапии не ухудшало показателей сократительной функции миокарда и не влияло на размер камер сердца, в том числе на размер полости ЛП. Очевидно, что назначение антиаритмических препаратов IC или III класса у больных АГ с рецидивирующей формой ФП уменьшало персистирование ФП и способствовало снижению аритмогенного ремоделирования миокарда.

В группе контроля ЧЖС у больных АГ с рецидивирующей формой ФП наблюдалось достоверное увеличение размера ЛП, что можно объяснить длительным персистированием аритмии и появлением частых ее рецидивов и развитием аритмогенного ремоделирования миокарда. Вместе с тем нами был выявлен достоверный рост коллаген-связывающей активности vWf у больных, получавших пульсурежающую терапию. Рост данного показателя свидетельствует о развитии тяжелых изменений функции эндотелия при длительном персистировании ФП.

Показатели жесткости сосудистой стенки возрастали как у больных IA группы, так и у пациентов IB группы, что было связано с прогрессированием поражения органов-мишеней при АГ и не зависело от тактики лечения аритмии.

Результаты нашего проспективного наблюдения показали, что у больных АГ с рецидивирующей формой ФП прогрессирование аритмии от пароксизмальной к постоянной форме происходит достоверно чаще при выборе тактики контроля ЧЖС – 56%, чем при выборе тактики контроля ритма – 38% ($p < 0,05$). Среднее значение прогрессии ФП в более устойчивые формы составило $7,6 \pm 0,5\%$ в год в группе контроля ритма и $10,9 \pm 0,6\%$ в группе контроля ЧЖС ($p < 0,05$, рисунок 68), что согласуется с данными международного регистра RecordAF, но противоречит крупномасштабному исследованию ORBIT-AF (ретроспективный анализ Holmqvist F. и соавт. 2015 года) [178].

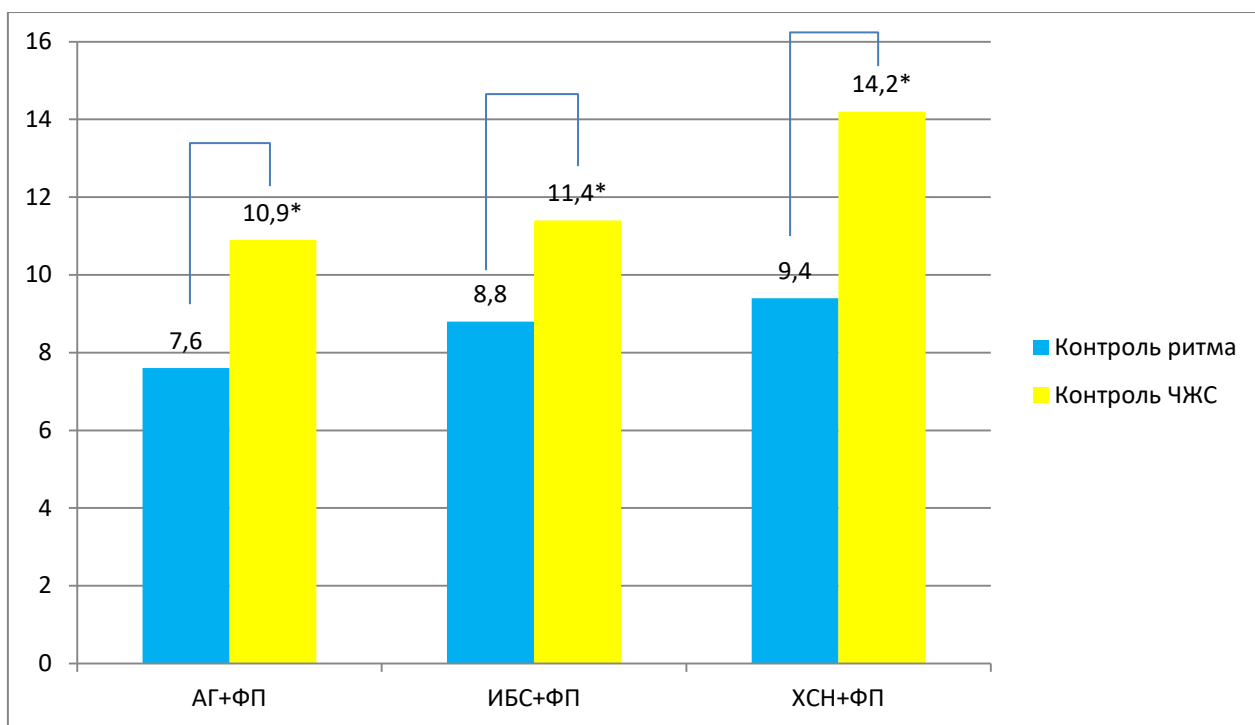


Рисунок 68. Среднее значение прогрессии ФП при выборе различной стратегии лечения аритмии

В исследовании ORBIT-AF при обследовании 6235 пациентов с ФП было показано, что основными предикторами прогрессирования ФП являются возраст и высокая ЧЖС, а применение антиаритмической терапии не влияет на прогрессирование ФП. Такие результаты в исследовании ORBIT-AF можно объяснить очень широкой выборкой пациентов, так более 25% больных, включенных в данное исследование, имели III-IV ф.к. ХСН по классификации NYHA со сниженными значениями ФВ ЛЖ менее 50%. В нашем исследовании все пациенты I группы имели нормальные значения ФВ ЛЖ (более 50%) и ХСН I-II ф.к. по классификации NYHA. Кроме того, в исследовании ORBIT-AF продолжительность наблюдения за пациентами составила 1,5 года, в нашем исследовании длительность проспективного наблюдения была гораздо больше и составила в среднем 5 лет.

Таким образом, при длительном проспективном наблюдении обнаружено, что у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП и сохраненной систолической функцией ЛЖ прогрессирование аритмии наблюдается достоверно реже при выборе стратегии контроля ритма - 38%,

чем при выборе стратегии контроля ЧЖС – 56% ($p=0,003$). Среднее значение прогрессии ФП у больных АГ в группе контроля ритма составило $7,6\pm 0,5\%$ в год, что было достоверно меньше, чем в группе контроля ЧЖС – $10,9\pm 0,6\%$ ($p=0,0008$). Назначение антиаритмической терапии, в отличие от назначения пульсурежающей терапии, у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП способствовало сохранению размеров ЛП и не увеличивало средние значения коллаген-связывающей активности vWf.

В группе больных ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа) выбор тактики лечения аритмии проводился на основании выраженности клинической симптоматики ФП во время пароксизмов. Больные IА и IБ группы были сопоставимы по возрасту, распространенности АГ, степени тяжести ИБС и ХСН. Все больные имели сохраненную ФВ ЛЖ более 50% и нормальные размеры камер сердца. По данным РРВГ достоверных изменений локальной сократимости миокарда между группами контроля ритма и контроля ЧЖС выявлено не было. Исходные значения плазменных концентраций мозгового и предсердного натрийуретических пептидов были сопоставимы в исследуемых группах.

Также, как и у больных АГ с ФП, в группе пациентов ИБС с ФП выбор тактики лечения аритмии не влиял на смертность и появление сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые осложнения на протяжении всего времени наблюдения были выявлены у 11(20%) больных в группе контроля ритма и у 10(18%) пациентов в группе контроля ЧЖС, при этом показатель сердечно-сосудистой смертности составил 4(7%) и 5(9%) пациентов, нефатальный инфаркт миокарда был диагностирован у 3(5%) и 3(5%) больных, ишемический инсульт - у 3(5%) и 2(4%) пациентов соответственно. Достоверных отличий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений между IА и IБ группами выявлено не было.

Прогрессирование ФП в более устойчивые формы у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП наблюдалось достоверно чаще при выборе тактики контроля ЧЖС, чем при выборе тактики контроля ритма, что

согласуется с данными регистра RecordAF, исследованиями S. Chen и соавт. (2012 г.) [100]. У 22(39%) больных ПА группы и 30(54%) пациентов ИБ группы за 60 ± 3 месяцев наблюдений было отмечено прогрессирование ФП в постоянную форму ($p=0,001$). На протяжении всего периода наблюдений было отмечено неравнозначное прогрессирование ФП: первые 36 месяцев наблюдения среднегодовые показатели прогрессии ФП были достоверно выше в группе контроля ЧЖС, при сравнении с группой контроля ритма и составили соответственно через 12 месяцев 4% во ПА группе и 9% во ИБ группе, 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 13%. Среднее значение прогрессии составило $8,8\pm 0,1\%$ в год в группе контроля ритма и $11,4\pm 0,1\%$ в группе контроля ЧЖС ($p=0,001$).

Через 60 ± 3 месяцев лечения антиаритмическими препаратами у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП не выявлено увеличение размера ЛП и роста плазменных концентраций NT-proANP. При назначении пульсурежающей терапии у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП наблюдалось достоверное увеличение размера ЛП и значительный рост плазменной концентрации NT-proANP. Данные изменения можно объяснить значительным прогрессированием аритмогенного ремоделирования при длительном персистировании аритмии. У больных ИБС с рецидивирующей формой ФП, также как и у пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП, назначение антиаритмических препаратов позволяет снизить прогрессирование структурных изменений предсердий за счет длительного удержания СР. Сохранение СР, по-видимому, способствует не только сохранению анатомических свойств предсердной ткани, но и уменьшает выработку предсердного натрийуретического пептида.

Несмотря на то, что эффективность удержания синусового ритма у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП на протяжении 60 ± 3 месяцев

наблюдений при лечении амиодароном составила 60%, а при лечении соталолом всего 46%, мы не обнаружили достоверного увеличения ЛП у пациентов ПА группы. Можно сделать предположение, что назначение антиаритмической терапии является патогенетическим лечением больных АГ и ИБС с сохраненной систолической функцией ЛЖ и рецидивирующей формой ФП и основной мерой первичной профилактики аритмогенного ремоделирования миокарда.

Таким образом, при длительном проспективном наблюдении обнаружено, что у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП назначение стратегии контроля ритма позволяет снизить прогрессирование ФП до 36%, при сравнении со стратегией контроля ЧЖС – 54% ($p=0,001$). Назначение антиаритмических препаратов позволяет эффективно удерживать синусовый ритм в первые 3 года лечения, в последующем частота выявления постоянной формы аритмии у больных ИБС не имеет достоверных различий при выборе контроля ритма и контроля ЧЖС и достигает 13% ежегодного прогрессирования. Назначение антиаритмической терапии препаратами III класса, в отличие от назначения пульсурежающей терапии, у пациентов ИБС с рецидивирующей формой ФП способствовало сохранению размеров ЛП и плазменных концентраций NT-proANP.

Выбор тактики лечения у больных с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП (III группа) определялся клинической симптоматикой и формой ФП. У всех пациентов ХСН и ФП в группе контроля ритма (IIIA группа) была диагностирована персистирующая форма ФП с частыми продолжительными пароксизмами. У 25(74%) больных группы контроля ЧЖС (IIIB группа) диагностирована длительно персистирующая форма ФП. Группы были сопоставимы по возрасту и тяжести ХСН.

Все больные с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП имели значения ФВ ЛЖ менее 50%. При проведении первичной эхокардиографии ФВ ЛЖ и размеры ЛП не имели достоверных различий между IIIA и IIIB

группами. Плазменные значения NT-proBNP были значительно выше нормальных значений и сопоставимы между группами.

За 60 ± 3 месяцев наблюдения сердечно-сосудистые осложнения возникли у 13(38%) больных ХСН и ФП в группе контроля ритма и у 10(33%) пациентов ХСН и ФП в группе контроля ЧЖС. Достоверных отличий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений у больных с тяжелой ХСН и рецидивирующей формой ФП при выборе различной стратегии аритмий выявлено не было, что согласуется с исследованиями HOT SAFE и AF CHF.

Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще в группе контроля ЧЖС – у 24(71%) пациентов, чем в группе контроля ритма - у 14(47%) больных соответственно ($p < 0,05$). Среднее значение прогрессии ФП из персистирующей в постоянную форму составило $9,4 \pm 0,2\%$ в год в IIIA группе и $14,2 \pm 0,3\%$ в IIIB группе ($p < 0,05$). При проведении повторной эхокардиографии через 60 ± 3 месяцев наблюдения достоверных отличий между группами выявлено не было, в обеих группах отмечалось снижение ФВ ЛЖ и дилатация левых отделов сердца. Исследование в динамике уровня натрийуретических пептидов в плазме крови выявило повышение концентрации NT-proBNP в обеих группах.

Одним из наиболее важных аспектов в лечении больных с систолической СН и ФП является безопасность антиаритмической терапии. Побочные эффекты антиаритмических лекарственных препаратов были зарегистрированы достоверно чаще в группе контроля ритма, чем в группе контроля ЧЖС. При приеме амиодарона у 2(7%) пациентов выявлены изменение уровня гормонов щитовидной железы, что потребовало отмены препарата, у 1(4%) больного зарегистрировано значимое увеличение интервала QT, что также послужило поводом отмены антиаритмической терапии, у 5(17%) больных были зарегистрированы эпизоды тяжелой брадиаритмии, что потребовало установки кардиостимулятора. За весь

период наблюдения за пациентами в IIIA группе наблюдалось достоверное более высокое число госпитализаций, чем в IIIB группе. Большая часть госпитализаций больных IIIA группы была связана с рецидивом пароксизма ФП.

Таким образом, у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП прогрессирование аритмии наблюдалось достоверно реже при выборе стратегии контроля ритма - 47%, чем при выборе стратегии контроля ЧЖС – 71%, среднее значение прогрессии ФП составило $9,4 \pm 0,2\%$ и $14,2 \pm 0,3\%$ соответственно ($p < 0,05$). Выбор стратегии лечения аритмии не влиял на величину ФВ ЛЖ, размер ЛП и уровень NT-proBNP. Частота развития побочных эффектов антиаритмических препаратов и число госпитализаций были достоверно выше у больных ХСН с рецидивирующей формой ФП, принимавших длительно амиодарон, в сравнении с аналогичной группой пациентов, получающих пульсурежающую терапию.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов в современной кардиологии остается проблема первичной и вторичной профилактики ФП при применении дополнительной терапии препаратами, не обладающими прямым антиаритмическими свойствами. Среди множества клинических исследований, изучавших влияние дополнительной терапии на развитие и прогрессирование аритмии, имеются как положительные, так и отрицательные результаты.

Для оценки влияния проводимой терапии иАПФ на развитие новых случаев ФП нами были сформированы 2 группы: 45 пациентов АГ или ИБС без НР, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали терапию иАПФ (иАПФ+) и 51 больной АГ или ИБС без НР, которые не получали иАПФ (иАПФ-). Появление новых случаев ФП за 60 ± 3 месяцев 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 (рисунок 69).

a)

6)

В группе пациентов, принимавших иАПФ, ИММ ЛЖ достоверно не увеличивался, в группе больных, не принимавших иАПФ, наблюдалось достоверное увеличение ИММ ЛЖ с $115,6 \pm 12,9$ г/м² до $126,6 \pm 11,2$ г/м². 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 с 3,2 см до 4,0 см через 5 лет наблюдений ($p=0,04$). При проведении повторной оценки показателей жесткости сосудистой стенки через 60 месяцев достоверных изменений СПВ и ОПСС в группе иАПФ+ не обнаружено, а в группе иАПФ- наблюдался достоверный рост показателей СПВ.

Одним из наиболее простых объяснений снижения новых случаев ФП при приеме иАПФ можно назвать выраженное кардиопротективное свойство препаратов этой группы. В настоящее время не вызывает сомнений, что активация РААС играет важную роль в развитии ГЛЖ. Повышенные концентрации ангиотензина II не только увеличивают общее периферическое сопротивление сосудов, но также способствуют развитию фиброза, апоптоза кардиомиоцитов и ГЛЖ.

иАПФ являются лидерами по способности вызывать регресс ГЛЖ, что определяется их способностью подавлять активность РААС, которая играет центральную патогенетическую роль в развитии поражения органов-мишеней. Следует отметить появление дополнительных кардиопротективных эффектов иАПФ, которые связаны с их возможностью восстанавливать нарушенную функцию эндотелия и уменьшать жесткость сосудистой стенки. По данным многочисленных экспериментальных и клинических испытаний, иАПФ продемонстрировали существенные преимущества по влиянию на регресс ГЛЖ, что и определяет их позитивную роль в первичной профилактике ФП.

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

Для оценки эффективности иАПФ во вторичной профилактике ФП был проведен ретроспективный анализ в группах пациентов АГ с рецидивирующей формой ФП (I группа) и больных ИБС с рецидивирующей формой ФП (II группа).

За 60 ± 3 месяцев 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. 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- ($p=0,08$). Показатели прогрессии не имели достоверных

различий между группами. Проводимая терапия иАПФ не влияла на прогрессирование ФП у больных АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП.

При анализе данных эхо-кардиографии, проводимой пациентам ежегодно на протяжении 5-летнего периода наблюдения 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.

В некоторых исследованиях был отмечен благоприятный эффект иАПФ или БРА у пациентов АГ без ГЛЖ с пароксизмальной или недавно развившейся персистирующей ФП [134, 350]. В нашей работе исследуемые группы имели высокие значения ИММ ЛЖ, что вероятно и объясняет отсутствие положительного эффекта иАПФ во вторичной профилактике ФП.

Несмотря на доказанные положительные кардиопротективные свойства иАПФ, препараты этой группы не могут достоверно уменьшить число пароксизмов ФП или значимо влиять на прогрессию аритмии. В отличие от антиаритмических препаратов иАПФ могут воздействовать на активность РААС, но не влияют на электрофизиологические свойства и возбудимость миокарда предсердий.

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. 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-, достоверных различий между группами выявлено не было.

Противоречивые данные о применении статинов в первичной и вторичной профилактике ФП имеются в литературе. Работ по изучению роли

статинов в первичной профилактике ФП у больных АГ и ИБС практически нет.

Для изучения роли статинов в первичной профилактике ФП мы сформировали две группы больных АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма, которые на протяжении 5-летнего наблюдения получали или не получали терапию статинами. Появление новых случаев ФП за 60 ± 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.

Аналогичные результаты были получены в одном из самых масштабных исследований, вошедших в мета-анализ Yang Q. и соавт [345]. Авторы доказали, что эффективность статинов в первичной профилактике ФП крайне низкая. Так, назначение аторвастатина уменьшало риск развития новых случаев ФП в послеоперационном периоде аорто-коронарного шунтирования, но не влияло на развитие новых приступов ФП у пациентов без предшествующих коронарных вмешательств.

В нашем исследовании при повторном изучении биохимических параметров крови через 60 месяцев у пациентов, принимавших статины, была отмечена положительная динамика с уменьшением уровня общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов. У больных, которые не получали статины, наблюдалось постепенное достоверное увеличение уровня общего ХС и ХС ЛПНП. Однако несмотря на явный положительный гиполипидемический эффект статинов, уменьшения новых случаев ФП не наблюдалось.

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 на протяжении 5-летнего периода наблюдения в обеих группах. При проведении повторного РРВГ через 60 ± 3 месяцев достоверно значимых изменений локальной сократимости в обеих группах больных выявлено не было.

Таким образом, длительный прием статинов не влиял на развитие новых случаев ФП у больных АГ и ИБС без нарушений сердечного ритма.

Для оценки влияния длительного приема статинов на прогрессирование ФП был проведен ретроспективный анализ в группах пациентов АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП. 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. 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.

Схожие результаты были опубликованы в мета-анализе Yang Q. и соавт. (2014 год), где было показано, что назначение аторвастатина не уменьшало количество приступов ФП у пациентов ИБС с рецидивирующими формами аритмии. Выводом работы стало утверждение, что эффективность статинов во вторичной профилактике ФП сомнительна.

При повторном исследовании биохимических параметров крови в группе больных, принимавших статины была отмечена положительная динамика в виде достоверного уменьшения уровня общего ХС и ХС ЛПНП, в отличии от больных, не получавших статины. При проведении повторной эхокардиографии пациенты обеих групп имели нормальные значения ФВ ЛЖ, КДР и КСР ЛЖ, ИММ ЛЖ. 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.

Таким образом, назначение статинов пациентам АГ и ИБС с рецидивирующей формой ФП не приводило к изменению частоты и продолжительности приступов аритмии. Среднее значение прогрессии ФП в более устойчивые формы не имело достоверных различий между группами и составило 8,4% в год у пациентов, принимавших статины, и 7,1% у больных, которые статины не принимали.

Заключение

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. При проспективном наблюдении за пациентами нами было обнаружено, что прогрессирование аритмии от пароксизмальной до постоянной формы зависит также от выбора тактики медикаментозного лечения ФП.

Анализ полученных результатов обследования пациентов с ФП и группы сравнения выявил изменения не только структурного ремоделирования предсердий у пациентов с аритмией, но и значимые изменения биохимических маркеров функции эндотелия в виде увеличения коллаген-связывающей активности vWf и ростом плазменных концентраций натрийуретических пептидов. Данные изменения могут свидетельствовать о пагубном влиянии ФП на функцию эндотелия и вносят существенный вклад в прогрессирование ХСН в рамках сердечно-сосудистого континуума.

Обследованная нами выборка пациентов была представлена тремя группами больных с ФП, имеющих различные нозологии. Выявленные предикторы прогрессирования аритмии отражали тяжесть основного заболевания сердца. 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 70).

В настоящее время назначение антиаритмических препаратов больным с пароксизмальной формой ФП является предметом дискуссий. Существует мнение ряда клиницистов, что необременительная стратегия назначения пульсурежающей терапии имеет преимущество, так как риск развития

побочных эффектов антиаритмических препаратов значительно снижается. 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.

Таким образом, оценка клинического статуса пациента и выявление предикторов прогрессирования ФП позволяет обсуждать специфические подходы к лечению, что согласуется с современными представлениями о персонализированной медицине.

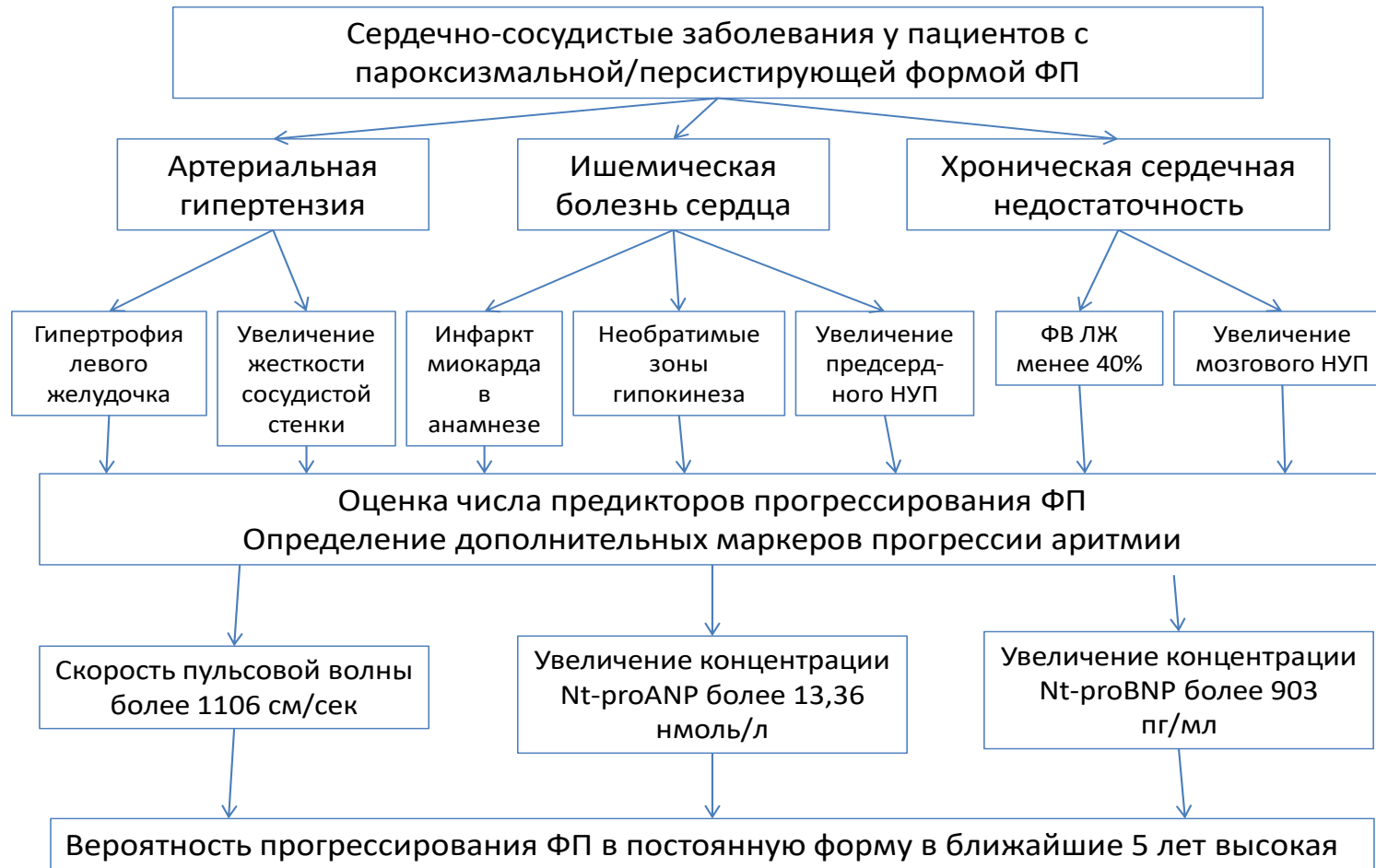


Рисунок 70. Алгоритм оценки риска прогрессирования аритмии из пароксизмальной/персистирующей в постоянную форму ФП

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 (ОШ 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ААП – антиаритмические препараты

АПФ - ангиотензин-превращающий фермент

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости предсердного диастолического наполнения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ДЭ – дисфункция эндотелия

ЖСС – жесткость сосудистой стенки

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

КДО - конечный диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер

КСО - конечный систолический объем

КСР – конечно-систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МНО - международное нормализованное отношение

МАУ – микроальбуминурия

НР - нарушения ритма

НОАК – новые оральные антикоагулянты
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов
ОТС – относительная толщина стенки
ОХ – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПА – плечевая артерия
ПЖ - правый желудочек
ПП – правое предсердие
РААС – ренин- ангиотензин-альдостероновая система
РРВГ – равновесная радиовентрикулография
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД - суточное мониторирование артериального давления
СПВ – скорость пульсовой волны
СР – синусовый ритм
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
ТМЖП ЛЖ – толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка
УО - ударный объем
ФВ – фракция выброса
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ФП - фибрилляция предсердий

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧЖС – частота желудочковых сокращений

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

ЭТ – эндотелин

ЭхоКГ - эхокардиография

AUC – Area Under the Curve

ANP – atrial natriuretic peptide (предсердный натрийуретический пептид)

BNP – brain natriuretic peptide (мозговой натрийуретический пептид)

HF - высокочастотные спектральные показатели

EHRA - European Heart Rhythm Association

LF - низкочастотные спектральные показатели

NUP – natriuretic peptide (натрийуретический пептид)

NYHA - New York Heart Association

Nt-proBNP - N-концевой фрагмент мозгового пептида-предшественника

Nt-proANP - N-концевой фрагмент предсердного пептида-предшественника

SDNN - стандартное отклонение интервала RR

SDANN - стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты

pNN50 - процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс

vWf – фактор Виллебранда

Список литературы

1. Адамян К.Г. Сравнительная эффективность комбинации ивабрадина с амиодароном и комбинации амиодарона с бисопрололом в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка / Адамян К.Г., Тунян Л.Г., Чилингарян А.Л. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. - № 5. - С. 483-488.
2. Азарпетян Л.Г. Сравнительная оценка информативности маркеров воспаления и показателей ремоделирования сердца у больных с различными формами фибрилляции предсердий / Азарпетян Л.Г., Григорян С.В., Адамян К.Г. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015.- № 3.- С. 30-34.
3. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / Аксельрод А.С. и др. М: Медицинское информационное агентство, 2010 – 151 С.
4. Апарина О.П. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий / Апарина О.П. и др. // Терапевтический архив. 2014. - № 1. - С. 71-77.
5. Аракелян М.С. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования / Аракелян М.С. и др // Клинист. - 2011. - № 3. - С.10-19.
6. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией / Баранова Е.И. // Артериальная гипертензия. - 2011. - № 4. - С.293-304.
7. Бокарев И.Н. Тактика ведения пациентов с фибрилляцией предсердий / Бокарев И.Н., Беспалова А.В. // Клиническая медицина. - 2013.- № 10. - С. 61-66.

8. Бокерия О.Л. Метаанализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования / Бокерия О.Л. и др. // Клиническая медицина.- 2016.- № 2. - С. 85-92.
9. Василец Л.М. Иммунный статус у больных ИБС с персистирующей фибрилляцией предсердий / Василец Л.М. и др.// Клиническая медицина.- 2013. - № 5.- С. 32-34.
10. Ватутин Н.Т. Уровень альдостерона крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Ватутин Н.Т. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - № 1. - С. 40-44.
11. Верткин А.Л. Пациент с фибрилляцией предсердий на амбулаторном приеме у терапевта / Верткин А.Л., Алгиян Е.А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014.- № 1. - С. 69-81.
12. Гегенава Б.Б. Селективный антагонист минеролокортикоидных рецепторов эплеренон в кардиологической практике / Гегенава Б.Б., Драпкина О.М. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015.- № 2.- С. 177-181.
13. Гиляров М.Ю. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития ишемического инсульта / Гиляров М.Ю., Константинова Е.В. // Consilium Medicum.- 2015.- № 9.- С. 16-20.
14. Гиляров М.Ю. Лечение нарушений сердечного ритма у пациентов с недостаточностью кровообращения / Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. // РМЖ. - 2010. - № 22.- С. 1298-1300.
15. Грайфер И.В. Фармакоэпидемический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике / Грайфер И.В. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011.- № 2. - С. 177-184.

16. Григориади Н.Е. Изменение сывороточного маркера кардиального фиброза и воспаления при фибрилляции предсердий./ Григориади Н.Е. и др. // Клиническая медицина.- 2013.- № 10. - С. 34-37.
17. Григорян С.В. Роль маркеров воспаления при фибрилляции предсердий / Григорян С.В. и др. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012.- № 5.- С. 74-78.
18. Громыко Т.Ю. Прогнозирование рецидивов фибрилляции предсердий при различных способах восстановления синусового ритма. / Громыко Т.Ю., Сайганов С.А.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2016.- № 3.- С. 285-290.
19. Дедов Д.В. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы / Дедов Д.В. и др.// Вестник аритмологии. – 2010. - №59. – С.27-32.
20. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересм.) // Системные гипертензии.- 2010.- №3- С.3-25.
21. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ – 2012. – С.112.
22. Драпкина О.М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? / Драпкина О.М. // Российские медицинские вести. - 2012. - № 2.- С. 17-26.
23. Драпкина О.М. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляции предсердий. / Драпкина О.М., Емельянов А.В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2013.- № 4. - С. 417-419.
24. Драпкина О.М. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома / Драпкина О.М., Костюкевич М.В // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 8. - С.18–21.

25. Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста / Дроздова Е.А. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2014.- №10 -С.179-83.
26. Закирова А.Н. Состояние адгезивной функции эндотелия у больных ИБС, осложненной ХСН и фибрилляцией предсердий / Закирова А.Н. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - № 1.- С. 35-39.
27. Искендеров Б.Г. Эффективность коронарного шунтирования и радиочастотной абляции у больных фибрилляции предсердий, страдающих хронической болезнью почек / Искендеров Б.Г. и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015.- № 6.- С. 36-41
28. Истомина Т.А. Эффективность и безопасность восстановления синусового ритма амиодароном и пропафеноном в амбулаторных условиях, экономические аспекты / Истомина Т.А. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2010.- № 6.- С. 779-788.
29. Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений / Канорский С.Г.// Кардиология/- 2016.- №8- С.46-53.
30. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения / Канорский С.Г. // Лечащий врач- 2012.- №7.- С. 48-53.
31. Канорский С.Г. Поиск оптимальной терапии больных с фибрилляцией предсердий (результаты многолетнего сравнения трех стратегий лечения) / Канорский С.Г. и др. // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 37–43.
32. Кобалава Ж.Д.. Основы кардиоренальной медицины / Кобалава Ж.Д., Виллевальде С. В., Ефремцева М. А. – М: ГЕОТАР-Медиа. – 2014. – 256 с.

33. Кобалава Ж.Д. Кардиоренальные синдромы / Кобалава Ж.Д. и др. // Клиническая нефрология. — 2011. — № 6. — С.9-15.
34. Колбин А.С. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации/ Колбин А.С. и др.// Качественная клиническая практика- 2010.- №4.- С.17-22.
35. Кореннова О.Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра. / Кореннова О.Ю. и др. //Трудный пациент 2015.- № 4.- С.17-19.
36. Кускаева А.В. Генетические предикторы фибрилляции предсердий / Кускаева А.В. и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2016. - № 3.- С. 331-336.
37. Кучеренко О.Д. Современные возможности лечения фибрилляции предсердий у больных сахарным диабетом / Кучеренко О.Д и др.// Клиническая медицина. -2016.- № 3.- С. 165-171.
38. Кушаковский М.С. Аритмии сердца / Кушаковский М.С - СПб.: ИКФ Фолиант -1990- 640 с.
39. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: руководство для врачей/ Кушаковский М.С. - СПб.: Фолиант- 2007- 672 с.
40. Леонова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Леонова Е.И. и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии .— 2014.-№3.- С.328-333.
41. Лукьянов М.М. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий. / Лукьянов М.М. и др. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2014.- № 5. -С. 470-480.
42. Лычев В.Г. Аритмия у больных ХСН и сахарным диабетом 2-го типа./ Лычев В.Г. и др. // Клиническая медицина. -2014. -№ 3.- С. 38-42.

43. Майков Е.Б. Рефралон (Ниферидил) – новый антиаритмический препарат III класса для медикаментозной кардиоверсии персистирующей фибрилляции и трепетания предсердий. / Майков Е.Б. и др. //Терапевтический архив. -2015.- № 1. -С. 38-48.

44. Малыгин А.О. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для лечения больных с аритмиями сердца. / Малыгин А.О., Дощицин В.Л. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2013. -№ 1. -С. 56-61.

45. Марцевич С.Ю. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра Профиль / Марцевич С.Ю. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - № 2. - С. 35-39.

46. Марцевич С.Ю. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / Марцевич С.Ю. и др. //Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии- 2014.-№6.-С.5-9.

47. Мунгер М.А. Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина и кардиоваскулярная протекция. Современная доказательная база и перспективы развития. /Мунгер М.А. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 7.- С. 93-104.

48. Мухин Н.А. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. / Мухин Н.А. и др. // Терапевтический архив.- 2016.- №6.- стр. 4-8.

49. Напалков Д.А. Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания / Напалков Д.А., Соколова А.А.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014.- № 4.- С. 444-447.

50. Национальное руководство Кардиология под ред. Шляхто Е.В. Сп-Б-2015- 571С.

51. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике./ Объединенная рабочая группа по подготовке рекомендаций Российского

кардиологического общества (РКО), Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМИНЭ), Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии и кардиостимуляции (ВНОА)// Российский кардиологический журнал- 2014- №2-С.6-71.

52. Недоступ А.В. Как лечить аритмии. Нарушения ритма и проводимости в клинической практике / Недоступ А.В., Благова О.В. М.: Медпресс-информ – 2012- 369 с.

53. Оганов Р.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Оганов Р.Г. и др. // Вестник аритмологии 2010.- №59- 53-77.

54. Онучина Е.Л. Метаболический синдром и хроническая персистирующая фибрилляция предсердий / Онучина Е.Л. и др.// Клиническая медицина.- 2011.- № 1. - С. 26-31.

55. Ревешвили А.Ш. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. / Ревешвили А.Ш., Шляхто Е.В. // М.:Медпресс- 2017- 211 с.

56. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / Васюк Е.М. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, №3. – С.1-28.

57. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2012г // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012. – приложение №1. - С.2-63.

58. Рубаненко О.А. Эффективность терапии аторвастатином в профилактике послеоперационной ФП у пациентов с ИБС./ Рубаненко О.А.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2015. - № 5. - С. 464-469.

59. Снежицкий В.А. Гомоцистеин как прогностический маркер предсердного ремоделирования и клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / Снежицкий В.А. и др.// Клиническая медицина.- 2016. - № 1. - С. 16-22.

60. Стрижаков Л.А. Прогноз у больных ХСН: роль эналаприла /Стрижаков Л.А. //Врач.- 2012. -№ 5. -С. 57-60.

61. Сулимов В.А. Новые цели в лечении больных с фибрилляцией предсердий: от устранения симптомов к улучшению клинических исходов. /Сулимов В.А. /Кардиология.- 2010.- №3-С.10-14.

62. Сулимов В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий рекомендации РКО, ВНОА и АССХ / Сулимов В.А. и др.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2011. -№ 4.- С. 5-84.

63. Сулимов В.А. Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий. /Сулимов В.А., Лишута А.С. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии- 2011.- №3.-С. 323-333.

64. Сулимов В.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике: данные ретроспективного одномоментного исследования/ Сулимов В.А. и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии- 2015- №2- С.7-9.

65. Сыркин А.Л. Прогнозирование эффективности поддерживающей антиаритмической терапии при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. / Сыркин А.Л. и др./ Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия – 2010.- №4.- С.84-87.

66. Татарский Б.А. Стратегия “таблетка в кармане” при купировании фибрилляции предсердий / Татарский Б.А. // Российск. кардиол. журн. – 2005. – № 1. – С. 45–54.

67. Татарский Б.А. Фибрилляция предсердий: патофизиологические походы к выбору антиаритмической терапии. / Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. - Томск: STT.- 2013. – 484 с.

68. Татарский Б.А. Идиопатические формы фибрилляции предсердий / Татарский Б.А., Сулимов В.А., Попов С.В. – Томск : STT, 2009. – 302 с.

69. Терещенко С.Н. Первый Российский регистр больных ХСН и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования. / Терещенко С.Н. и др.// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015. - № 6.- С. 577-581.

70. Ткачева О.Н., Дабигатран в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий: сложные клинические ситуации в реальной практике. /Ткачева О.Н., Акашева Д.У.// Терапевтический архив. 2014. - № 4. - С. 103-107.

71. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Российские рекомендации. // Нефрология.- 2012.- №1-С. 89-115.

72. Чазов Е.И. Руководство по нарушениям ритма сердца. /Чазов Е.И., Голицын С.П. - М:ГЭОТАР-Медиа- 2008.- 361с.

73. Чернявский А.М. Роль автономной нервной системы при развитии фибрилляции предсердий. / Чернявский А.М. и др. // Клиническая медицина. - 2013. - № 1. - С. 16-20.

74. Шевелев В.И., Антигипертензивная терапия и динамика показателей ригидности сосудистой стенки у пожилых больных с неклапанной фибрилляцией предсердий / Шевелев В.И., Канорский С.Г. // Клиническая медицина. -2012. - № 9. -С. 59-63.

75. Шилов А.М. Патофизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий / Шилов А.М. и др. // Русский Медицинский Журнал. – 2011. – №.14. – С.877–883.

76. Шишкова В.Н. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистая заболеваемость: фокус на фибрилляцию предсердий / Шишкова

В.Н. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2015.- №2.- С.196-201.

77. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. // N Engl J Med- 2002-Vol.347-P.1825-1833.

78. Allessie M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. / Allessie M. [et al]// Cardiovasc Res/- 2002- Vol.54- P.230–46.

79. Allessie MA. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. /Allessie MA [et al.]// Circulation. -2001.-Vol 103-P.769–777.

80. Almroth H. Atorvastatin and persistent atrial fibrillation following cardioversion: a randomized placebocontrolled multicentre study. / Almroth H. [et al.]// Eur Heart J – 2009-Vol 30- P.827–833.

81. Alonso A. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. / Alonso A. [et al.]// J Am Heart Assoc -2013-vol. 2- e000102.

82. Alonso A Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. / Alonso A. [et al.]// Circulation.- 2011-Vol. 123-P.2946-53.

83. Ammash N. Left atrial blood stasis and Von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation./ Ammash N. [et al.]// Arterioscler Thromb Vasc Biol.- 2011- Nov 31-Vol. 11-P.2760-6.

84. Anand K. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation./ Anand K. [et al.]// Am Heart J. -2006-Vol152-P.217-22.

85. Apostolakis S. Comparison of the CHADS2, CHA2DS2 -VASc and HAS-BLED scores for the prediction of clinically relevant bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation: The AMADEUS trial. / Apostolakis S. [et al.]// Thromb Haemost -2013- Vol 110- P.1074-9.

86. Aslanidi OV. 3D virtual human atria: A computational platform for studying clinical atrial fibrillation. / Aslanidi OV. [et al.]// Progress in Biophysics and Molecular Biology – 2011- Vol 107(1)- P.156–168.
87. Asselbergs FW. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. / Asselbergs FW. [et al.]// Int J Cardiol. - 2005 Vol 98(1)- P.73-7.
88. Auer J. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. / Auer J. [et al.]// Am Heart J. -2001- Vol 142(5)- P.838–842.
89. Aviles R.J. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. /Aviles R.J. [et al.]// Circulation. -2003 – Vol 108(24)-P.3006-10.
90. Badheka A.O. Optimal blood pressure in patients with atrial fibrillation (from the AFFIRM Trial). /Badheka A.O. [et al.]// Am. J. Cardiol. 2014 – Vol 114(5)- P.727-36.
91. Barrett T.W. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation./ Barrett T.W. [et al.]// The American Journal of Emergency Medicine- 2013- Vol 31(5)- P.792–797.
92. Bayturan O. Atrial fibrillation, progression of coronary atherosclerosis and myocardial infarction. / Bayturan O. [et al.]// Eur J Prev Cardiol. -2017 –Vol. 24(4)- P.373-381.
93. Belluzzi F. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. / Belluzzi F. [et al.]// J Am Coll Cardiol – 2009- Vol 53- P.24 –9.
94. Benjamin EJ. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. / Benjamin EJ. [et al.]// JAMA. -1994 – Vol 271(11)- P.840-4.
95. Benjamin EJ. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. / Benjamin EJ. [et al.]// Circulation -1998- Vol98- P.946–52.

96. Berruezo, A. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. / Berruezo A. [et al.]// A. Eur Heart J. – 2007- Vol 28- P.836–841.
97. Bisbal, F. Left atrial sphericity: a new method to assess atrial remodeling. Impact on the outcome of atrial fibrillation ablation. / Bisbal, F. [et al.]// J Cardiovasc Electrophysiol. -2013- Vol 24-P.752–759.
98. Bisbal, F. Left atrial geometry improves risk prediction of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation./ Bisbal, F. [et al.]// J Cardiovasc Electrophysiol. – 2016-Vol 27- P.804–810.
99. Blana A. Knock-in gain-of-function sodium channel mutation prolongs atrial action potentials and alters atrial vulnerability. / Blana A. [et al.]// Heart Rhythm. – 2010.- Vol 7(12)- P.1862–1869.
100. Boldt A. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease./ Boldt A. [et al.]// J Am Coll Cardiol. - 2003 – Vol 42(10)- P.1785-92.
101. Bonhorst D. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. / Bonhorst D. [et al.]// Rev Port Cardiol. - 2010 – Vol 29(3)- p.331-50
102. Bos MJ. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. / Bos MJ. [et al.]// Stroke – 2007- Vol 38- P.3127-32.
103. Buch P. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. / Buch P. // Eur Resp J – 2003- Vol 21-P. 1012-6.
104. Bukowska A. Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney./ Bukowska A. [et al.]// Europace – 2008- Vol 10(10)- P. 1212–7.
105. Burstein B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation./ Burstein B. [et al.]// J Am Coll Cardiol.- 2008 Vol 51(8)- P.802–809.

106. Caldeira D. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Caldeira D. [et al.]// Arch Cardiovasc Dis. -2012 –Vol 105- P.226–238.
107. Calkins H. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. / Calkins H. [et al.]// Heart Rhythm – 2012- Vol 9- P.632–96.
108. Calo L. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. / Calo L. [et al.]// J Am Coll Cardiol – 2005- Vol 45- P.1723-1728.
109. Camm A.J. Atrial fibrillation and risk./ Camm A.J. // ClinCardiol 2012- Vol 35 Suppl 1- P.1-12
110. Camm A.J. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF. / Camm A.J. [et al.]// J Am Coll Cardiol – 2011- Vol 58- P.493–501.
111. Camm AJ. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)./ Camm AJ. [et al.]// Eur Heart J- 2010- Vol 31- P.2369–429.
112. Camm AJ. Guidelines for the management of atrial fibrillation./ Camm A.J. [et al.]// European Heart Journal.- 2010- Vol 31(19)- P.2369–2429.
113. Carlsson J. STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation./ Carlsson J. [et al.]// J Am Coll Cardiol – 2003- Vol 41- P.1690-1696.
114. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S. [et al.]// Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.
115. Chamberlain AM, A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities

[ARIC] study). / Chamberlain AM. [et al.]// Am J Cardiol 2011 – Vol 107 – P.85–91.

116. Charitos EI, Clinical classifications of atrial fibrillation poorly reflect its temporal persistence: Insights from 1,195 patients continuously monitored with implantable devices. / Charitos E.I. [et al.]// Journal of the American College of Cardiology. – 2014 – Vol 63- P. 2840–2848.

117. Charitos EI, Atrial fibrillation density: A novel measure of atrial fibrillation temporal aggregation for the characterization of atrial fibrillation recurrence pattern. / Charitos EI. [et al.]// Applied Cardiopulmonary Pathophysiology. – 2013- Vol 17(1)- P.3–10.

118. Chen L.Y. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective /Chen L.Y. [et al.]// Heart Rhythm. -2007 –Vol 4(3 Suppl)- S1-6.

119. Chen S. Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients?/ Chen S. [et al.]// J Interv Card Electrophysiol. – 2012.-Vol 22- P.34-39.

120. Choi EK Intrinsic cardiac nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmia in ambulatory dogs./ Choi EK [et al.]// Circulation. 2010 –Vol 121(24)- P.2615–2623.

121. Chou CC. New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics./ Chou CC, Chen PS. // Cardiol Clin. – 2009- Vol 27(1)- P.35–43.

122. Chou CC. Intracellular calcium dynamics and acetylcholine-induced triggered activity in the pulmonary veins of dogs with pacing-induced heart failure. / Chou CC. [et al.]// Heart Rhythm. – 2008 –Vol 5(8)- P. 1170–1177.

123. Chua SK. Renal dysfunction and the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: role beyond the CHA₂DS₂-VASc score. / Chua SK. [et al.]// Europace – 2015 – Vol 17- P.1363–70.

124. Chugh SS. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. / Chugh SS. [et al.]// Circulation – 2014- Vol 129- P.837–47.
125. Colman M.A. Pro-arrhythmogenic effects of atrial fibrillation-induced electrical remodelling: insights from the three-dimensional virtual human atria. / Colman M.A. [et al.]// The Journal of Physiology – 2013- Vol 591(17)- P.4249–72.
126. Corley SD. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study./ Corley SD. [et al.]// Circulation 2004- Vol 109- P.1509–13.
127. Guidelines for management of atrial fibrillation. The task force for the management of Atrial Fibrillation of European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013- Vol 31 (19)- P. 2369-439.
128. Darby A. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease/ Darby A. [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 945–957.
129. De Vos CB. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. / De Vos CB. [et al.] // Am Heart J - 2012- Vol 163- P.887–93.
130. De Vos C.B. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis./ De Vos CB. [et al.] // J Am Coll Cardiol – 2010- Vol 55- P.725–31.
131. De Vos CB. The mechanical fibrillation pattern of the atrial myocardium is associated with acute and long-term success of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation/ De Vos CB. [et al.] // Heart Rhythm. – 2014- Vol 11(9)- P.1514-21.

132. Dhein S. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides. / Dhein S. [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2010- Vol 381(3) – P.221–234
133. Dinov B. Impact of metabolic syndrome on left atrial electroanatomical remodeling and outcomes after radiofrequency ablation of nonvalvular atrial fibrillation. / Dinov B. [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014 - Vol 7(3)- P.483-9.
134. Disertori M. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation./ Disertori M. [et al.] // *N Engl J Med* – 2009 – Vol 360- P.1606 –17.
135. Disertori M. Clinical characteristics of patients with asymptomatic recurrences of atrial fibrillation in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico- Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial. / Disertori M. [et al.] // *Am Heart J* – 2011- Vol 162 – P. 382-389.
136. Dixen U. Raised plasma aldosterone and natriuretic peptides in atrial fibrillation./ Dixen U. [et al.] // *Cardiology.* – 2007- Vol 108(1)-P.35-9.
137. Dobrev D. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation./ Dobrev D, Nattel S. // *Lancet.* – 2010- 375(9721)- P.1212–1223.
138. Dobrev D. The ryanodine receptor channel as a molecular motif in atrial fibrillation: pathophysiological and therapeutic implications./ Dobrev D. [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2011- 89(4)- P.734–743.
139. Ducharme A. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. / Ducharme A. [et al.] // *Am Heart J* 2006 –Vol 152- P.86 –92.
140. El-Armouche A. Molecular determinants of altered Ca²⁺ handling in human chronic atrial fibrillation. / El-Armouche A. [et al.] // *Circulation* – 2006- Vol 114(7)- P. 670–680.
141. Ellinor PT. Common variants in KCNN3 are associated with lone atrial fibrillation. / Ellinor PT. [et al.] // *Nat Genet.* – 2010- Vol 42(3)- P.240–244.

142. ESH-ESC Guidelines Committee. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension.// J Hypertension – 2013-Vol 31-P.1281-1357.
143. Fang WT. The role of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials./ Fang WT. [et al.] // Br J Clin Pharmacol- 2012 –Vol 74- P.744–56.
144. Fauchier L. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials./ Fauchier L. [et al.] // J Am Coll Cardiol – 2008- Vol 51- P.828–35.
145. Flaker GC Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study./ Flaker GC [et al.] // Am Heart J. - 2005- Vol 149- P.657–63.
146. Fogari R. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. / Fogari R. [et al.]//Am J Hypertens 2008- Vol 21- P.1034 –9.
147. Fogari R. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. / Fogari R. [et al.] //J Cardiovasc Pharmacol – 2006- Vol 47- P.46 –50.
148. Fogari R. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolol/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. / Fogari R. [et al.] //J Cardiovasc Pharmacol – 2008- Vol 51- P.217–22.
149. Friberg L. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients ith atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study/ Friberg L. [et al.] // EurHeart – 2012- Vol 33- P. 1500-10.

150. Gage B.F. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation./ Gage B.F. [et al.] //JAMA – 2001 –Vol 285- P.2864–2870
151. Galvão Braga C. New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: predictors and prognosis./ Galvão Braga C [et al.] // Rev Port Cardiol. 2014 – Vol 33(5)- P.281-7.
152. Gallagher, M.M. Classification of atrial fibrillation. / Gallagher M.M. [et al.] // Am J Cardiol. – 1998- Vol 82- P.18–28.
153. Gami AS. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / Gami AS. [et al.] // J Am Coll Cardiol - 2007 – Vol 49(5)- P.565-71.
154. Gassanov N. Angiotensin II–induced changes of calcium sparks and ionic currents in human atrial myocytes: potential role for early remodeling in atrial fibrillation. / Gassanov N. [et al.] //Cell Calcium – 2006 – Vol 39(2)- P.175–186.
155. George J. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid./ George J. [et al.] // Circulation – 2006- Vol 114- P.2508–16.
156. Givertz MM. Xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients: design and rationale of the EXACT-HF study. / Givertz MM. [et al.] // Circ Heart Fail – 2013- Vol 6- P.862–8.
157. Go A.S. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. / Go A.S. [et al.] // JAMA – 2001 – Vol 285- P. 2370–2375.
158. Go AS. ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study./ Go AS. [et al.] //Circulation – 2009-Vol 119- P.1363-9.

159. Go AS. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association./ Go AS. [et al.] // *Circulation* – 2014- Vol 129(3)- P.28-292.
160. Goette, A. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. / Goette, A. [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017- Vol 14- P.3–40.
161. Grecu M. Does treatment with ACE inhibitors prevent the long term recurrences of lone atrial fibrillation after cardioversion? / Grecu M. [et al.] // *Rom J Intern Med* – 2007- Vol 45- P.29 –33.
162. Greiser M. Distinct contractile and molecular differences between two goat models of atrial dysfunction: AV block-induced atrial dilatation and atrial fibrillation / Greiser M. [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.*- 2009- Vol 46(3)- P.385–394.
163. Gronefeld GC. Heart failure complicated by atrial fibrillation: mechanistic, prognostic, and therapeutic implications. /Gronefeld GC, Hohnloser SH. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*- 2003- Vol 8(2)- P.107-113.
164. Guidelines for management of atrial fibrillation. The task force for the management of Atrial Fibrillation of European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2013- Vol 31 (19)- P. 2369-439.
165. Haim M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation/ Haim M. [et al.] // *Journal of the American Heart Association*- 2015-Vol 4(1)- P.1486–95.
166. Hamaguchi S. Effects of atrial fibrillation on long-term outcomes in patients hospitalized for heart failure in Japan: a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)/ Hamaguchi S. [et al.] // *Circ J* – 2009- Vol 73- P.2084–90.

167. Hanrahan J.P. 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./ Hanrahan J.P. [et al.] // *Medicine Baltimore* – 2008- Vol 87(6)-P.319-28.

168. Hansson L. 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. / Hansson L. [et al.] // *Lancet* 1999- Vol 354-P.1751– 6.

169. Hansson L. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. / Hansson L. [et al.] // *Lancet* – 1999- Vol 353-P. 611–6.

170. Hart R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. / Hart R.G. [et al.] // *Ann Intern Med* – 2007- Vol 146- P.857–867

171. He X. Atrial fibrillation induces myocardial fibrosis through angiotensin II type 1 receptor-specific angiotensin-mediated downregulation of Smad. / He X. [et al.] // *Circ Res.*- 2011- Vol 108(2)- P.164–175.

172. Healey JS. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis./ Healey JS. [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2005 – vol 45(11)- P.1832-9.

173. Heeringa J. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study./ Heeringa J. [et al.] // *Eur Heart J* – 2006 -Vol 27- P. 949 -953.

174. Heijman J. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression./ Heijman J. [et al.] // *Circulation Research.* – 2014- Vol 114(9)- P.1483–1499.

175. Hindricks G. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation — results of the EXPECT

trial. / Hindricks G. [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*- 2010- Vol 3- P.141–147.

176. Hobbs FR. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. / Hobbs FR. [et al.] // *Eur J Prev Cardiol* – 2016- Vol 23-P. 460–473.

177. Hohnloser SH. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial./ Hohnloser SH. [et al.] // *Lancet*- 2000-Vol 356- P.1789-1794.

178. Holmqvist F. ORBIT-AF Investigators.Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm./ Holmqvist F. [et al.] // *Heart*.- 2015 – Vol 101(11)- P.894-9.

179. Hou J, The impact of acute atrial fibrillation on the prothrombotic state in patients with essential hypertension./ Hou J. [et al.] // *Clin Biochem*.- 2010 – Vol 43(15)- P.1212-5.

180. Iguchi Y. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate./ Iguchi Y. [et al.] // *Am J Cardiol* – 2008 -Vol 102(8)-P.1056–9.

181. Im SI. Long-term Prognosis of Paroxysmal Atrial Fibrillation and Predictors for Progression to Persistent or Chronic Atrial Fibrillation in the Korean Population./ Im SI [et al.] // *J Korean Med Sci*. - 2015 – Vol 30(7)- P.895-902.

182. Ionescu-Ittu R. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation / Ionescu-Ittu R. [et al.] // *Arch Intern Med*.- 2012- Vol 172-P. 997–1004.

183. Israel C.W. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by implantable monitoring device: implications for optimal patient care / Israel C.W. [et al.] // *J Am Coll Cardiol*- 2004-Vol 34- P.47—52

184. Iwasaki Y. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management / Iwasaki Y. [et al.] // *Circulation* -2011- Vol. 124- P. 2264–74.

185. Jahangir A. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. / Jahangir A. [et al.] //Circulation – 2007- Vol 115- P. 3050–6.
186. Jahangir A. Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation: Factors Promoting the HATCH Score./ Jahangir A. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2010- Vol 55(8)- P.732–734
187. January CT American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. / January CT. [et al.] // J Am Coll Cardiol.-2014- Vol 64(21)- P.1-76.
188. Jibrini MB. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. / Jibrini MB [et al.] //Am J Ther. -2008 – Vol 15(1)- P.36-43.
189. John B. Electrical remodelling of the left and right atria due to rheumatic mitral stenosis./ John B [et al.] // Eur Heart J. – 2008- Vol 29(18)- P.2234-43.
190. Kalus JS. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation./ Kalus JS [et al.] // J Clin Pharmacol. - 2006 – Vol 46(1)- P.21-8.
191. Kannel WB. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. / Kannel WB. [et al.] //Am J Cardiol. - 1998 – Vol 82(8A), P.2-9.
192. Kerr CR. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation./ Kerr CR. [et al.] // Am Heart J -2005-Vol 149-P.489–96.

193. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. // *Kidney Int*- 2013 –Vol 3- P.1-305.

194. Kirchhof P. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options—a report from the 3rd Atrial Fibrillation Competence NETwork/European Heart Rhythm Association consensus conference./ Kirchhof P. [et al.] // *Europace* -2012Vol 14- P.8–27.

195. Kirchhof P. Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model. / Kirchhof P. [et al.] // *Eur Heart J*. -2006 –Vol 27(24)- P.2919-20.

196. Kirchhof P. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial / Kirchhof P. [et al.] // *Lancet*. -2012-Vol 380-P. 238–246.

197. Kirchhof P. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). /Kirchhof P. [et al.] // *Eur Heart J* -2007-Vol 28- P.2803–2817

198. Kirchhof P. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: Proceedings from the 2nd AFNET/EHRA consensus conference on atrial fibrillation entitled ‘research perspectives in atrial fibrillation. /Kirchhof P. [et al.] // *Europace* – 2009-Vol 11-P.860—885.

199. Kirchhof, P. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association Consensus Conference. / Kirchhof P. [et al.] // *Europace*. – 2016Vol 18- P.37–50.

200. Kistler P. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure:

implications for development of atrial fibrillation / Kistler P. [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 – P. 3045–3056.

201. Kozłowski D. Lone atrial fibrillation: what do we know?/ Kozłowski D. [et al.] //Heart.- 2010- Vol 96(7)- P.498–503.

202. Krahn AD. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. / Krahn AD [et al.] // Am J Med. -1999 – Vol 98(5)- P.476-84.

203. Kumai Y. FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. / Kumai Y [et al.] // Neurology -2012-Vol 78- P. 1909-15.

204. Kumar AP. Statins downregulate myeloperoxidase gene expression in macrophages./ Kumar AP [et al.]// Biochem Biophys Res Commun- 2005-Vol 331- P.442-51.

205. Kunisek J. The prevalence of supraventricular arrhythmias with regard to the type and degree of left ventricular hypertrophy in patients with hypertensive heart disease. / Kunisek J. [et al.]// Wien Klin Wochenschr.- 2008- Vol 120 -P.171-7.

206. L’Allier PL. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. / L’Allier PL. [et al.]//J Am Coll Cardiol. -2004 –Vol 44(1)- P.159-64.

207. Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation / Lafuente-Lafuente C. [et al.]// Cochrane Database Syst Rev. -2012- Vol 5-P.5049-5051.

208. Laszlo R. Effects of selective mineralocorticoid receptor antagonism on atrial ion currents and early ionic tachycardia-induced electrical remodelling in rabbits. / Laszlo R. [et al.]//Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. - 2010 Vol 382(4)- P.347-56.

209. Le Heuzey J.Y. The RecordAF study: design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. / Le Heuzey J.Y. [et al.] //Am J Cardiol – 2010- Vol 105(5)-P.687-30.
210. Lemoine MD. Electrophysiological basis for atrial arrhythmia in a Long QT Syndrome mouse model. / Lemoine MD. [et al.] // Circulation. -2010- Vol 122(1)-P.11401.
211. Lenaerts I. Ultrastructural and functional remodeling of the coupling between Ca²⁺ influx and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release in right atrial myocytes from experimental persistent atrial fibrillation. / Lenaerts I. [et al.] //Circ Res. - 2009- Vol 105(9)- P.876–885.
212. Li Q. Gain-of-function mutation of Nav1.5 in atrial fibrillation enhances cellular excitability and lowers the threshold for action potential firing./ Li Q [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2009- Vol 380(1)- P.132–137.
213. Li X. Endothelin-1-induced arrhythmogenic Ca²⁺ signalin is abolished in atrial myocytes of inositol-1,4,5 trisphosphate(IP3)-receptor type 2-deficient mice. / Li X [et al.] //Circ Res. – 2005- Vol 96(12)- P.1274–1281.
214. Liakopoulos O.J. Statins for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic literature review. / Liakopoulos O.J. [et al.]// J Thorac Cardiovasc Surg -2009-Vol 138-P. 678–686.
215. Lind, L. Discovery of new biomarkers for atrial fibrillation using a custom-made proteomics chip. / Lind L. [et al.] //Heart. – 2017-Vol 103-P.377–382.
216. Lip G.Y. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. / Lip G.Y. [et al.] //Stroke. – 2010- Vol 41(12)-P.2731-8
217. Lip GY. ABC of atrial fibrillation. History, epidemiology, and importance of atrial fibrillation./Lip G.Y. [et al.] //BMJ 1995-Vol 311-P.1361–3.

218. Lip GY. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. / Lip G.Y. [et al.] //Chest 2010-Vol 137- P.263–72.
219. Lip GY. Atrial fibrillation./ Lip G.Y. [et al.] // Lancet -2012-vol 379-P.648-661
220. Liu T. Mineralocorticoid receptor antagonists and atrial fibrillation: a meta-analysis./ Liu T [et al.] // Europace. – 2016- Vol 18(5)- P.672-8.
221. Liu T. Uric acid levels and atrial fibrillation in hypertensive patients./ Liu T [et al.] //Intern Med -2011-Vol 50-P. 799–803.
222. Liu T. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. / Liu T [et al.] //Int J Cardiol- 2008-Vol 126-P. 160–170.
223. Lloyd-Jones D.M. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. / Lloyd-Jones D.M. [et al.] //Circulation – 2004-Vol 110- P. 1042–1046.
224. Lord J. Economic modelling of diagnostic and treatment pathways in National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines: the Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) project. / Lord J. [et al.] //Health Technology Assessment.- 2013-Vol 17(58)- P.435-65
225. Lu Y. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation./ Lu Y. [et al.] //Circulation. – 2010- Vol 122(23)- P.2378–2387.
226. Lu Z. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: autonomic mechanism for atrial electrical remodeling induced by short-term rapid atrial pacing. / Lu Z. [et al.] //Circ Arrhythm Electrophysiol – 2008-Vol 1- P. 184-192.
227. Ma X.X. Clinical relevance of left atrial strain to predict recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. / Ma X.X. [et al.] //Echocardiography. – 2016- Vol 33- P.724–733.

228. MacLennan DH. Store overload-induced Ca^{2+} release as a triggering mechanism for CPVT and MH episodes caused by mutations in RYR and CASQ genes. / MacLennan DH. [et al.] //J Physiol. -2009- Vol 587-P.3113–3115.

229. Madrid AH. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. / Madrid AH. [et al.] //Circulation -2002-Vol 106- P. 331–6.

230. Madrid AH. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers./ Madrid AH. [et al.] //J Renin Angiotensin Aldosterone Syst- 2004-Vol 5-P.114 – 20.

231. Maggioni AP. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). / Maggioni AP. [et al.] //Am Heart J – 2005 –Vol 145 –P.548–57.

232. Magnani JW. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. / Magnani JW [et al.] //Circulation.- 2011 – Vol 124(18)- P.1982-93.

233. Mahida S. Monogenic atrial fibrillation as pathophysiological paradigms./ Mahida S. [et al.] // Cardiovasc Res. 2011-Vol 89(4)-P.692–700.

234. Makiyama T. A novel SCN5A gain-of-function mutation M1875T associated with familial atrial fibrillation./ Makiyama T. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008-Vol 52(16)- P.1326–1334.

235. Manolis AJ. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group ‘Hypertension Arrhythmias and Thrombosis’ of the European Society of Hypertension./ Manolis AJ [et al.] // J Hypertens.- 2012 – Vol 30(2)- P.239-52.

236. Marrouche NF. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. / Marrouche NF. [et al.] //JAMA- 2014- Vol 311-P.498–506.

237. Matsushita K. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. / Matsushita K. [et al.] //Lancet – 2010- Vol 375-P. 2073-81.
238. Mavrakakis H.E. Acute electrophysiological effects of omega-3 fatty acids in human atrial myocardium./ Mavrakakis H.E. [et al.] // Eur Heart J – 2006- Vol 27- P. 663-670.
239. McDowell K. Mechanistic Inquiry into the Role of Tissue Remodeling in Fibrotic Lesions in Human Atrial Fibrillation. / McDowell K. [et al.] // Biophysical Journal.- 2013 -Vol 104(12)- P.2764–2773.
240. McManus DD. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study)./ McManus DD. [et al.] //Am J Cardiol. – 2009- Vol 104(11)- P.1551-5.
241. Milliez P. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism./ Milliez P. [et al.] //J Am Coll Cardiol. - 2005- Vol 45(8)- P. 1243-8.
242. Mitchell GF. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation/ Mitchell GF [et al.] // JAMA. -2007 –Vol 297(7)- P.709-15.
243. Miyasaka Y. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: Risk and survival. / Miyasaka Y. [et al.] //Am J Med – 2007- Vol 120- P. 357–363.
244. Miyasaka Y. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence./ Miyasaka Y. [et al.] // Circulation – 2006- Vol 114- P.119-25
245. Molin F. N-3 polyunsaturated fatty acids treatment reduce vulnerability to inducible atrial fibrillation and lower expression levels of connexins in dogs./ Molin F. [et al.] // Eur Heart J – 2006- Vol 27-P. 892-99.

246. Mont L. Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium? / Mont L, Guasch E. // Heart Rhythm. – 2017-Vol 17- P. 1547-1571.
247. Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study./ Mukamal KJ. [et al.] //Circulation. – 2005- Vol 112- P.1736–1742.
248. Murakami N. Distinct risk factors of atrial fibrillation in patients with and without coronary artery disease: a cross-sectional analysis of the BOREAS-CAG Registry data. / Murakami N. [et al.] // Open Heart – 2017- Jan 4(1)- P.573.
249. Nabauer M. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management./ Nabauer M. [et al.] //Europace – 2009- Vol 11-P. 423–434.
250. Naccarelli G.V. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. / Naccarelli G.V. [et al.] //Am J Cardiol.- 2009-Vol 104- P. 1534–1539.
251. Nasr IA. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. / Nasr IA. [et al.] //Eur Heart J. - 2007 – Vol 28(4)- P.457-62.
252. Nattel S. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. / Nattel S. [et al.] // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology.- 2008-Vol 1(1)-P. 62–73.
253. Nattel S. From guidelines to bench: implications of unresolved clinical issues for basic investigations of atrial fibrillation mechanisms. / Nattel S. // Can J Cardiol – 2011-Vol 27(1)- P.19–26.
254. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. / Nattel S // Nature.- 2002- Vol 415(6868)- P.219–226.
255. Neef S. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation./ Neef S. [et al.] // Circ Res. – 2010-Vol 106(6)-P.1134–1144.

256. Nieuwlaat R. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation./ Nieuwlaat R. [et al.] // Eur Heart J – 2005- Vol 26- P. 2422–2434.
257. Nishida K. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. / Nishida K. [et al.] // Circulation.- 2011-Vol 123(2)- P.137–146.
258. Nishida K. Animal models for atrial fibrillation: clinical insights and scientific opportunities. / Nishida K. [et al.] //Europace.- 2010-Vol 12(2)- P.160–172.
259. Nodari S. Effects of Polyunsaturated Fatty Acids n-3 (PUFA n-3) in the prophylaxis of atrial fibrillation relapses after external electric cardioversion/ Nodari S [et al.] // Eur Heart J- 2006-Vol 27 –P.887-90
260. Ogrodnik J. Increased Ca²⁺ leak and spatiotemporal coherence of Ca²⁺ release in cardiomyocytes during beta-adrenergic stimulation./ Ogrodnik J, Niggli E. // J Physiol. – 2010- Vol 588- P.225–242.
261. Ogunsua AA. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels./ Ogunsua AA. [et al.] //Methodist Debaquey Cardiovasc J.- 2015- Vol 11(4)- P.228-34.
262. Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decrease incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. / Okin PM. [et al.] // JAMA.- 2006 – Vol 296(10)- P.1242-8.
263. Olesen JB. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease./ Olesen JB. [et al.] // N Engl J Med -2012-Vol 367(7)- P.625-35.
264. Opolski G. Investigators of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation Study. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) Study. / Opolski G. [et al.] // Chest.- 2004- Vol 126(2)- P.476-86.

265. Parvez B. Symptomatic Response to Antiarrhythmic Drug Therapy Is Modulated by a Common Single Nucleotide Polymorphism in Atrial Fibrillation / Parvez B. [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2012- Jun 7-p.789-97.

266. Patti G. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. / Patti G. [et al.]// Circulation- 2006-vol 114- P.1455–1461.

267. Pedersen OD. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. /Pedersen OD. [et al.] //Circulation- 1999- Vol 100- P.376–80.

268. Padfield, G.J. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: Canadian Registry of Atrial Fibrillation 10-year follow-up. / Padfield, G.J. [et al.] //Heart Rhythm. – 2017- Vol 23- P.213-223.

269. Piccini JP. Outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation: rationale and design of ORBIT-AF./ Piccini JP. [et al.] // Am Heart J – 2011- Vol 162- P.606–12.

270. Piccini JP. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007/ Piccini JP. [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes- 2012-Vol 5-P. 85-93.

271. Pisters R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey./ Pisters R [et al.] //Chest.- 2010 – Vol 138(5)-P.1093-100

272. Pizzetti F. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data./ Pizzetti F. [et al.] // Heart 2001- Vol 86- P. 527–32.

273. Platonov PG. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age./ Platonov PG [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2011 – Vol 58(21)- P.2225-32.

274. Rader F. Effect of early statin therapy on risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with or without concomitant valve surgery. / Rader F. [et al.] //Am. J. Cardiol. – 2011 – Vol 108 (2)- P. 220–2.

275. Reilly SN. Atrial sources of reactive oxygen species vary with the duration and substrate of atrial fibrillation: implications for the antiarrhythmic effect of statins./ Reilly SN. [et al.] //Circulation – 2011-Vol 124- P.1107–17.

276. Reinhold D. The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities — a longitudinal analysis of German health insurance data. / Reinhold D. [et al.] // Europace. - 2011 – Vol 13(9)- P.1275-80.

277. Rezaei Y. Statin antiarrhythmic effect on atrial fibrillation in statin-naive patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials./ Rezaei Y. [et al.] //J Cardiovasc Pharmacol Ther – 2016- Vol 21- P.167–76.

278. Rodriguez F. Racial and ethnic differences in atrial fibrillation risk factors and predictors in women: findings from the Women's Health Initiative. / Rodriguez F. [et al.] //Am Heart J – 2016- Vol 176-P. 70–7.

279. Roldán V. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. / Roldán V. [et al.] //J Am Coll Cardiol. -2011 –Vol 57(25)- P. 2496-504.

280. Roy D. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. / Roy D. [et al.] // N Engl J Med – 2008- Vol 358- P.2667-2677.

281. Ruilope LM. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. / Ruilope LM. [et al.] // Am J Hypertens. 2008- Vol 21(5)- P.500-8.

282. Salehian O. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. / Salehian O. [et al.] //Am Heart J- 2007- Vol 154- P.448 –53.

283. Sankaranarayanan R. Comparison of atrial fibrillation in the young versus that in the elderly: A review / Sankaranarayanan R. [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2013- Article ID 976976.

284. Santangeli P. Usefulness of statins in preventing atrial fibrillation in patients with permanent pacemaker: a systematic review. / Santangeli P. [et al.] // *Europace* 2010- Vol 12- P. 649–654.

285. Savelieva I. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. / Savelieva I. [et al.] // *Europace*. – 2011- Vol 13(3)-P.308-28.

286. Savelieva I. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. / Savelieva I. [et al.] // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* – 2008- Vol 5-P. 30–41.

287. Savelieva I. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance./ Savelieva I. [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* – 2010- Vol 381-P. 1–13.

288. Schaer BA. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. / Schaer BA. [et al.] // *Ann Intern Med*. - 2010 – Vol 152(2)- P.78-84.

289. Schmieder RE Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial./ Schmieder RE [et al.] // *J Hypertens* – 2008- Vol 26-P.403–11.

290. Schmutz M. Low prevalence of atrial fibrillation in asymptomatic adults in Geneva, Switzerland./ Schmutz M. [et al.]// *Europace* -2010-Vol 12- P.475-81.

291. Schnabel RB. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. / Schnabel RB. [et al.] // *Lancet* - 2009- Vol 373- P.739–45.

292. Schneider M.P. Prevention of atrial fibrillation by renin–angiotensin system inhibition a meta-analysis. / Schneider M.P. [et al.] // JACC – 2010- Vol 55- P. 2299–2307.
293. Schoonderwoerd BA. Electrical and structural remodeling: role in the genesis and maintenance of atrial fibrillation./ Schoonderwoerd BA. [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. -2005 –Vol 48(3)-P. 153-68.
294. Schoonderwoerd BA. New risk factors for atrial fibrillation: causes of “not–so–lone atrial fibrillation.” /Schoonderwoerd BA. [et al.] // Europace. - 2008- Vol 10(1)- P.668–673.
295. Schotten U. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal./ Schotten U. [et al.]// Physiological Reviews. – 2011 -Vol 91- P.265–325.
296. Sciarretta S. Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study./ Sciarretta S. [et al.]// J Hypertens. – 2009- Vol 27(2)- P.410-7.
297. Sculpher M. Subgroups and Heterogeneity in Cost-Effectiveness Analysis./ Sculpher M. // Pharmacoeconomics. -2008-Vol 26(9)- P.799–806.
298. Sellers M.B. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients./ Sellers M.B. [et al.] // Am Heart J. – 2011- Vol 161(2)- P.241-6.
299. Shibata Y. Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study. / Shibata Y. [et al.] // Int J Med Sci - 2011- Vol 8(7)-P.514-22.
300. Shimizu Y. Chronic kidneydisease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). / Shimizu Y. [et al.] //Stroke – 2011-Vol 42-P. 2531-7.

301. Shimony A. Usefulness of right ventricular dysfunction to predict new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting./ Shimony A. [et al.] //Am J Cardiol- 2014-Vol 113-P. 913–18.
302. Shantsila E. Left ventricular fibrosis in atrial fibrillation. / Shantsila E. [et al.] //Am J Cardiol.- 2013 – Vol 111(7)- P.996-1001
303. Shroff SC. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in hear failure. / Shroff SC. [et al.] //J Cardiovasc Electrophysiol. - 2006 – Vol 17(5)- P.534-41.
304. Shukla A. Avoiding permanent atrial fibrillation: treatment approaches to prevent disease progression. / Shukla A. [et al.] //Vascular Health and Risk Management. – 2014- Vol 10- P. 1–12.
305. Singh JA. Allopurinol and the risk of atrial fibrillation in the elderly: a study using Medicare data. /Singh JA, Yu S. //Ann Rheum Dis -2017-Vol 76 - P. 72–8.
306. Sinner M. Genome-wide association studies: past, present, and future./ Sinner M. [et al.] // Cardiovasc Res.- 2011- Vol 89(4)-P.701–709.
307. Sood S. Intracellular calcium leak due to FKBP12.6 deficiency in mice facilitates the inducibility of atrial fibrillation./ Sood S. [et al.] // Heart Rhythm.- 2008-Vol 5(7)-P.1047–1054.
308. Stefansdottir H. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. / Stefansdottir H. [et al.] //Europace.- 2011- Vol 13(8)- P.1110-7.
309. Stewart S. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study./ Stewart S. [et al.] // Heart – 2001- Vol 86- P.516–521.
310. Sullivan S. D. Interventions for the treatment of atrial fibrillation: A systematic literature review and meta-analysis/ Sullivan S. D. [et al.] // Int J Cardiol. -2012- Mar 31- P.345-49.

311. Swedberg K. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study./ Swedberg K. [et al.] //J Am Coll Cardiol. - 2012 – Vol 59(18)- P.1598-603.

312. Tamariz L. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study)./ Tamariz L. [et al.] //Am J Cardiol – 2011- Vol 108- P.1272–6.

313. Tamariz L. Association between serum uric acid and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. / Tamariz L. [et al.] //Heart Rhythm- 2014- Vol 11- P.1102–8.

314. Tekin G. Serum uric acid levels are associated with atrial fibrillation in patients with ischemic heart failure./ Tekin G. [et al.] // Angiology 2013- Vol 64- P.300–3.

315. Tsagalis G. Renal dysfunction in acute stroke: an independent predictor of long-term all combined vascular events and overall mortality./ Tsagalis G. [et al.] //Nephrol Dial Transplant – 2009- Vol 24- P. 194-200.

316. Tsagalis G. Atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients: prevalence, types, predictors, and treatment practices in Greece./ Tsagalis G. [et al.] // Artif Organs -2011- Vol 35- P. 916-22.

317. Tsai CT. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation./ Tsai CT. [et al.] //J Am Coll Cardiol.- 2010 –Vol 55(8)- P.758-70.

318. Tsai CT. Tachycardia of atrial myocytes induces collagen expression in atrial fibroblasts through transforming growth factor beta-1. / Tsai CT. [et al.]// Cardiovasc Res. -2011- Vol 89(4)-P.805–815.

319. Tveit A. Candesartan in the prevention of relapsing atrial fibrillation. / Tveit A. [et al.]//Int J Cardiol -2007-Vol 120- P.85–91.

320. Ueng KC. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results

of a prospective and controlled study. / Ueng KC. [et al.] //Eur Heart J 2003-Vol 24-P.2090–8.

321. Umetani K. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. / Umetani K. [et al.] // Circ J. -2007- Vol 71(2)-P.252-5.

322. Valbusa F. Relation of elevated serum uric acid levels to incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. / Valbusa F. [et al.] // Am J Cardiol -2013-Vol 112- P.499–504.

323. Van Den Berg MP. Effects of lisinopril in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation. / Van Den Berg MP. [et al.]//J Card Fail- 1995-Vol 11-P.355– 63.

324. Van Gelder IC. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation./ Van Gelder IC. [et al.]//N Engl J Med- 2010-Vol 362-P.1363– 73.

325. Van Gelder IC. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. / Van Gelder IC. [et al.] //N Engl J Med – 2002- Vol 347-P.1834-1840.

326. Van Oosten EM. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. / Van Oosten EM. [et al.] //Am J Cardiol- 2014- Vol 113- P.919–23.

327. Veasey RA. The natural history of atrial fibrillation in patients with permanent pacemakers: is atrial fibrillation a progressive disease?/ Veasey RA. [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. – 2015- Jul 3-P.435-440.

328. Verdecchia P. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome./ Verdecchia P. [et al.] // Hypertension – 2003- Vol 41- P.218-223.

329. Vermes E. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. / Vermes E. [et al.]//Circulation 2003-Vol 107-P.2926 –31.

330. Voigt N. Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation./ Voigt N. [et al.]//Circulation.- 2014-Vol 129(2)-P.145–156.

331. Wachtell K. 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./ Wachtell K. [et al.] // J Am Coll Cardiol -2005-Vol 45- P. 712–9.

332. Wakili R. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation./ Wakili R. [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. - 2011- Vol 121(8)- P. 2955–2968.

333. Wang TJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. / Wang TJ. [et al.] //Circulation. - 2003 - 107(23)- P.2920-5.

334. Wang Z. MicroRNAs and atrial fibrillation: new fundamentals./ Wang Z. [et al.] // Cardiovasc Res. – 2011 – Vol 89(4)-P.710–721.

335. Watanabe H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. / Watanabe H. [et al.] // Am Heart J- 2009-Vol 158(4)- P.629–36.

336. Weckbach, L.T. MicroRNAs as a diagnostic tool for heart failure and atrial fibrillation./ Weckbach, L.T. [et al.] // Curr Opin Pharmacol. – 2016-Vol 27-P.24–30.

337. Wijffels MC. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats./ Wijffels MC. [et al.] // Circulation -1995-Vol 92- P.1954–68.

338. Wolf PA. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. / Wolf PA. [et al.] // Stroke – 1991 Vol 22-P. 983–8.

339. Wozakowska-Kapłon B. B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with persistent atrial fibrillation – clinical

significance. / Wozakowska-Kapłon B. [et al.] // Kardiologia Polska. – 2010- Vol 68(7)- P.781-6.

340. Wyse DG. Lone atrial fibrillation: does it exist? / Wyse DG. [et al.] // J Am Coll Cardiol- 2014- Vol 63-P. 1715-1723

341. Wyse DG. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. / Wyse DG. [et al.] // N Engl J Med.- 2002 –Vol 347(23)- P.1825-33.

342. Xu JZ. Left atrial diameter, flow-mediated dilation of brachial artery and target organ damage in Chinese patients with hypertension./ Xu JZ. [et al.] // J Hum Hypertens. -2012 -26(1)-P.41-7.

343. Yahalom G. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke./ Yahalom G. [et al.] // Stroke-2009-Vol 40-P.1296-303.

344. Yamashita T. J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). / Yamashita T. [et al.] // Europace. – 2011- Vol 13(4)-P.473-9.

345. Yang Q. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials./ Yang Q. [et al.]// BMC Cardiovasc Disord.- 2014 – Vol 13- P.14:99.

346. Yang SS. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs./ Yang SS. [et al.]// Chin Med J. - 2008 – Vol 121(1)-P.38-42.

347. Yang T. Novel KCNA5 mutation implicates tyrosine kinase signaling in human atrial fibrillation. / Yang T. [et al.] // Heart Rhythm. -2010- Vol 7(9)- P.1246–1252.

348. Yin Y. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation./ Yin Y. [et al.] // Eur Heart J – 2006 –Vol 27- P.1841– 6.

349. Youn JY. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase./ Youn JY. [et al.] //J Mol Cell Cardiol- 2013-Vol 62-P.72–9.

350. Yusuf S. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. / Yusuf S. [et al.] //Lancet-2008-Vol 372-P.1174–83.

351. Zhang SH. The role of spironolactone in the metabolism of serum type I collagen in elderly patients with atrial fibrillation. / Zhang SH. [et al.] //Eur Rev Med Pharmacol Sci. - 2014 – Vol 18(19)-P. 2903-7.

352. Zhang YY. Predictors of Progression of Recently Diagnosed Atrial Fibrillation in Registry on Cardiac Rhythm DisORDers Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RecordAF)-United States Cohort. / Zhang YY. [et al.] //Am J Cardiol -2013- Vol 112-P. 79–84.

353. Zhao ZH. Inositol-1,4,5-trisphosphate and ryanodine-dependent Ca²⁺ signaling in a chronic dog model of atrial fibrillation./ Zhao ZH. [et al.] //Cardiology. – 2007- Vol 107(4)- P. 269–276.

354. Zheng Z. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery./ Zheng Z. [et al.] // N Engl J Med – 2016- Vol 374- P.1744–53.

355. Zimmerman D. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. / Zimmerman D. [et al.] //Nephrol Dial Transplant -2012- Vol 27- P.3816-22.