

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**На правах рукописи**

**Дзюрич Татьяна Александровна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

**14.01.05 – кардиология**

**Диссертация на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель –  
доктор медицинских наук,  
профессор А.И. Чесникова**

**Ростов-на-Дону – 2020**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>11</b>
1.1. Распространенность, патогенетические особенности и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и/или хронической обструктивной болезнью легких.....	11
1.2. Проблемы диагностики сердечной недостаточности и особенности ремоделирования сердца у пациентов с хронической бронхообструкцией .....	16
1.3. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	19
1.4. Анализ концентрации натрийуретических пептидов при развитии сердечной недостаточности у коморбидных больных, роль маркера системного воспаления	21
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>26</b>
2.1. Клиническая характеристика и дизайн исследования.....	26
2.2. Анализ медикаментозной терапии у пациентов исследуемых групп.....	30
2.3. Методы исследования .....	35
<b>Глава 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ, ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ.....</b>	<b>44</b>
3.1. Сравнительный анализ клинических симптомов сердечной недостаточности и толерантности к физической нагрузке у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью .....	45
3.2. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сочетании фибрилляции предсердий и хронической обструктивной болезни легки.....	56
<b>Глава 4. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ</b>	

СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ...	59
4.1. Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у пациентов исследуемых групп .....	60
4.2. Сравнительный анализ показателей ремоделирования правых отделов сердца у пациентов исследуемых групп .....	74
<b>Глава 5. АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И СУРФАКТАНТНОГО БЕЛКА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ...</b>	<b>88</b>
5.1. Сравнительный анализ концентрации натрийуретических пептидов разных типов у коморбидных пациентов с сердечной недостаточностью .....	88
5.2. Определение уровня сурфактантного белка D как маркера системного воспаления у пациентов с кардиопульмональной патологией .....	99
<b>Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ...</b> .....	<b>104</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>124</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>126</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>127</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>130</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Согласно данным национального исследования ЭПОХА-ХСН смертность при сердечной недостаточности (СН) составляет от 6 до 12 %. Одними из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), фибрилляция предсердий (ФП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [86]. Частота встречаемости ФП у пациентов с ХСН зависит от тяжести сердечной недостаточности и достигает 40% [156, 194]. Наряду с этим, частота сочетания ХСН и ХОБЛ – 10-32%, по данным некоторых исследований – 50% [57, 126]. Известно, что на фоне гипоксии и гиперкапнии при ХОБЛ в 4,4 раза возрастает риск развития нарушений ритма сердца (НРС) и, в частности, ФП [108, 183].

ХСН является неблагоприятным исходом структурно-функционального ремоделирования сердечно-сосудистой системы, возникающим в различные временные промежутки в зависимости от этиологической причины и наличия своевременной адекватной медикаментозной терапии. Сочетание нескольких заболеваний обуславливает как трудности диагностики СН, так и подбора медикаментозной терапии. Согласно национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХСН (2017г), для уточнения диагноза СН важна оценка клинических симптомов и признаков, данных эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) и концентрации натрийуретических пептидов (НУП) [37, 48].

Как известно, клинические симптомы СН у пациентов с кардиопульмональной патологией неспецифичны и в большинстве случаев у больных ХОБЛ развивается СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), что определяет необходимость оценки уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) и тщательного анализа структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца [12, 34, 57, 80]. Однако при сочетании ХОБЛ и постоянной формы ФП определение

диастолической функции ЛЖ затруднено в связи с невозможностью адекватной оценки трансмитрального потока. Кроме того, в ряде исследований показано, что у больных с ХСН, ФП и легочной гипертензией (ЛГ) прогноз зависит от функции правого желудочка (ПЖ), которая часто не оценивается в рутинной практике [162].

Учитывая, что результаты ряда исследований свидетельствуют о наибольшей диагностической значимости определения уровня среднерегионарного про-предсердного НУП (MR-proANP) у пациентов с ХСН и ФП [39], вызывает интерес сравнительный анализ диагностической значимости NT-proBNP и MR-proANP у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ.

Таким образом, высокая частота неблагоприятных исходов при ХСН, трудности диагностики на ранних стадиях при наличии сочетанной патологии, а также отсутствие достаточных данных о совместном влиянии ФП и ХОБЛ на развитие и прогрессирование ХСН свидетельствуют об актуальности настоящего исследования.

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость маркеров СН, выявить особенности клинических симптомов и структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить особенности симптомов и клинических признаков ХСН, оценить толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов с ФП и ХОБЛ.
2. Изучить особенности структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца у больных ХСН на фоне ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ.
3. Установить структурно-функциональные особенности ремоделирования сердца у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ХОБЛ без ФП.

4. Определить уровень маркеров сердечной недостаточности NT-proBNP и MR-proANP у пациентов с ХСН при сочетании ФП и ХОБЛ и в группах сравнения.
5. Провести сравнительный анализ диагностической значимости NT-proBNP и MR-proANP у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ФП и/или ХОБЛ.
6. Определить концентрацию сурфактантного белка D (SP-D) у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ и в группах сравнения и оценить его диагностическую значимость.

### **Научная новизна исследования**

Впервые уточнены патогенетические особенности СН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ.

В работе показано, что коморбидные пациенты с ФП и ХОБЛ имели более выраженные симптомы и клинические признаки ХСН в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ, вместе с тем не выявлено статистически значимых отличий с результатами шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП, что позволяет судить о большем влиянии хронической бронхообструкции на клинические проявления СН.

Выявлены патогенетические особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ. Сравнительный анализ полученных результатов позволил судить о влиянии и ФП и ХОБЛ на структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с СН при сочетании ФП и хронической бронхообструкции.

Определен более высокий уровень маркера СН NT-proBNP у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ, что обусловлено более выраженным структурно-функциональным ремоделированием и левого и правого желудочков при сочетании НРС и хронической бронхообструкции. Впервые проведен сравнительный анализ концентрации маркера MR-proANP в исследуемых группах больных, наиболее высокий уровень установлен у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на фоне выраженных изменений предсердий. Убедительно показана более высокая диагностическая значимость NT-proBNP для выявления ХСН у больных с

сочетанием ФП и ХОБЛ, вместе с тем у пациентов с ФП без хронической бронхообструкции наиболее информативным является определение концентрации MR-proANP.

В работе впервые показано повышение концентрации сурфактантного белка D у всех пациентов с ХСН, независимо от наличия или отсутствия хронической бронхообструкции, что позволяет судить об участии системного воспаления в патогенезе ХСН. Наименьший уровень SP-D установлен у пациентов с ХОБЛ всех групп, что, очевидно, обусловлено использованием противовоспалительной терапии в лечении пациентов с хронической бронхообструкцией.

### **Практическая значимость**

Учитывая сложности ранней диагностики ХСН с сохраненной ФВ у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ, в работе показана необходимость оценки структурно-функциональных параметров не только левых, но и правых отделов сердца (конечно-систолической площади (КСП), конечно-диастолической площади (КДП) ПЖ, параметров систолической функции ПЖ) при проведении ЭхоКГ исследования.

Доказано, что у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ для ранней диагностики СН более информативным является определение концентрации маркера NT-proBNP, что обусловлено выраженными структурно-функциональными изменениями желудочков сердца в условиях коморбидной патологии. Вместе с тем у пациентов с СН и ФП без сопутствующей ХОБЛ, в связи с более выраженным ремоделированием предсердий, наибольшую диагностическую значимость имеет определение уровня MR-proANP.

### **Методология исследования**

Проведено клиническое выборочное одномоментное исследование, которое выполнено в один этап, состоящее из теоретической и эмпирической частей. Теоретическая часть включала в себя изучение данных литературы о распространенности коморбидной патологии при ХСН, влиянии ФП и ХОБЛ на течение СН, а также особенностях диагностики СН у полиморбидных пациентов.

Эмпирическая часть заключалась в определении клинических симптомов и признаков, толерантности к физической нагрузке и качества жизни, изучении структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца, а также в оценке концентрации и определении диагностической значимости НУП (NT-proBNP и MR-proANP), маркера системного воспаления (SP-D) и выявлении корреляционных связей у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ.

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

1. При сравнительной оценке показателей ШОКС у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ более выраженные клинические симптомы и признаки СН (одышка, вынужденное положение в постели, хрипы в легких) обусловлены влиянием хронической бронхообструкции. Однако при сравнении с группой ХСН и ХОБЛ без ФП не выявлено значимого влияния НРС на результаты ШОКС.

2. Анализ структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с группой больных ХСН и ФП без ХОБЛ позволил выделить следующие особенности: более низкие линейные и объемные показатели предсердий (ЛП и ПП) и значения ИКДП ПЖ, более низкую сократительную способность ПЖ (фракционное измерение площади - ФИП), а также наличие гипертрофии ПЖ, что позволяет судить о различных механизмах формирования ФП и влиянии хронической бронхообструкции на ремоделирование сердца при данной сочетанной патологии.

3. Установлены особенности ремоделирования сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с группой больных ХСН и ХОБЛ без ФП: более высокие значения размера ПП и ПЖ, ИКСП ПЖ и более низкие показатели систолической функции ПЖ (ФВ, ФИП, систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана - TAPSE) на фоне достоверно более высокого систолического давления в полости ПЖ (СДПЖ), что обусловлено влиянием сопутствующей ФП на структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных.



4. Повышенный уровень NT-proBNP и MR-proANP выявлен у всех пациентов с ХСН, независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии. У пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ определен статистически значимо более высокий уровень NT-proBNP, что обусловлено более выраженным ремоделированием ПЖ при сочетании ФП и хронической бронхообструкции. Наибольший уровень MR-proANP выявлен у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на фоне выраженных изменений левого и правого предсердий. Установлено повышение концентрации маркера системного воспаления SP-D у пациентов с ХСН всех групп, независимо от наличия или отсутствия хронической бронхообструкции.

### **Степень достоверности результатов**

Для выполнения настоящей работы в исследование включена выборка пациентов достаточная по количеству и однородная по клинико-демографическим показателям, а также использованы современные лабораторные, инструментальные и статистические методы.

### **Апробация результатов работы**

Основные положения диссертации представлены на конгрессе Южного федерального округа по сердечной недостаточности (г. Ростов-на-Дону, 2018), XII, XIII и XIV Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Завадские чтения» (г. Ростов-на-Дону, 2017, 2018, 2019), Съезде кардиологов Южного федерального округа (г. Краснодар, 2018), межрегиональной конференции терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2018), 5-й и 6-й научной сессии молодых ученых РостГМУ (г. Ростов-на-Дону, 2018, 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2019), VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (г. Ростов-на-Дону, 2019).

### **Публикации по материалам исследования**

По теме диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из них 3 журнальные статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей

аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Личное участие соискателя в разработке проблемы**

Соискатель лично выполнил набор пациентов с формированием в исследуемые группы, провел объективное обследование пациентов. Автором лично систематизированы и интерпретированы полученные в ходе исследования данные, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования внедрены в работу кардиологического диспансерного отделения кардиохирургического центра Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», терапевтических и кардиологических кабинетов Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника №10 г. Ростова-на-Дону». Полученные данные дополнили материалы лекций и практических занятий на кафедре внутренних болезней №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на **153** страницах машинописного текста. Состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, 3 главы с результатами собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы и список сокращений. Работа включает **36 рисунков** и **18 таблиц**. Библиографическая справка содержит **196** литературных источников, из которых **94** отечественных и **102** зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Распространенность, патогенетические особенности и прогноз хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий и/или хронической обструктивной болезнью легких**

ХСН является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Безусловно, это связано с постоянным увеличением числа пациентов, страдающих ХСН, а также высоким риском развития неблагоприятных исходов [9, 76, 86, 173, 176]. По данным крупного эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН распространенность ХСН в Российской Федерации составляет 7% (7,9 млн. человек) [9]. В отдельных регионах Российской Федерации этот показатель достигает 18,8% [76]. В литературе имеются данные о том, что доля пациентов, страдающих ХСН, за 16 лет возросла в 2 раза, а число пациентов с III-IV функциональным классом (ФК) ХСН увеличилось в 3,4 раза [9, 86]. Одной из причин роста распространенности ХСН является повышение эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что приводит к предотвращению развития неблагоприятных исходов и сохранению жизни пациентов. Так, на фоне изменения организации оказания медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения (БСК) смертность от ССЗ в РФ за 10 лет уменьшилась на 29,7%: с 835,5 в 2008 году до 587,6 в 2017 году на 100 тыс. населения [71].

Похожая динамика распространенности ХСН прослеживается и в европейских странах, где СН страдают от 2% до 10% населения Европы [116, 148, 151]. В экономически развитых странах ХСН является одной из основных причин увеличения расходов здравоохранения. Кроме того, наличие у пациентов ФП, ишемической болезни сердца (ИБС), хронических заболеваний легких, сахарного диабета увеличивают затраты на лечение пациентов с СН на 15%, 14%, 29% и 38% соответственно [180]. По прогнозу зарубежных авторов в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности ХСН на 25% [130].

Основными причинами ХСН по-прежнему являются артериальная гипертензия (АГ), ИБС, аритмии и клапанные пороки сердца. Кроме того, в структуре коморбидности у пациентов с ХСН часто встречаются такие заболевания как сахарный диабет, ХОБЛ, хроническая болезнь почек [9, 47, 48, 94]. Как известно, в основе развития ХСН лежит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с увеличением синтеза альдостерона, что опосредовано ангиотензином II [4, 15, 16]. Гиперпродукция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников приводит к развитию структурных изменений миокарда и гемодинамическим нарушениям [5, 17, 33].

Причины и механизмы развития ХСН, клинические симптомы и современные схемы лечения данной патологии давно изучены. Однако течение ХСН в особых клинических ситуациях, на фоне коморбидной патологии, продолжает вызывать интерес и привлекать внимание исследователей к изучению нерешенных вопросов. Детальный анализ механизмов взаимосвязи ХСН с сопутствующими заболеваниями поможет уменьшить риски развития неблагоприятных исходов у данной категории пациентов.

Общеизвестно, что одной из наиболее часто встречающихся аритмий у пациентов с ХСН является ФП. Распространенность ФП в общей популяции составляет 0,5-2%. По прогнозам зарубежных авторов, заболеваемость ФП к 2030 году будет составлять 14-17 млн. человек и увеличится в 1,7 раз [196]. Истинную распространенность и длительность ФП трудно определить, так как у части пациентов данное НРС проявляется в виде бессимптомных пароксизмов. ФП может быть как единственной причиной, так и следствием ХСН. Предрасполагающими факторами к развитию ФП являются: возраст старше 70 лет, ХСН III-IV ФК, уровень NT-proBNP более 200 пмоль/л, почечная недостаточность, дилатация ЛП, пороки сердца [175].

У пациентов с ФП распространенность ХСН составляет от 1,7 до 10% в год [135]. С другой стороны, среди пациентов с ХСН, данная аритмия развивается у 5% - 50% [158]. Такой широкий диапазон распространенности ФП зависит, в первую очередь, от тяжести и длительности ХСН. Частое сосуществование ФП и

ХСН вполне закономерно за счет наличия общих этапов патогенеза. Структурно-функциональное ремоделирование ЛЖ при ФП приводит к нарушению его функциональной активности [50, 51, 82]. Согласно данным литературы, ФП увеличивает частоту декомпенсаций и ухудшает прогноз у пациентов, страдающих ХСН как с сохраненной, так и со сниженной ФВ ЛЖ [112, 120, 140, 155, 164, 185]. Так, по данным авторов, смертность пациентов с ФП и ХСН составила 35,3% против 20,3% у пациентов с ХСН и синусовым ритмом [140]. Кроме того, фатальные исходы увеличивались в группе пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ [164].

Согласно литературным данным, развитие ФП у пациентов с ХСН увеличивает риск общей смертности, сердечно-сосудистой смерти, инсульта, ИМ [124]. В исследовании Smit et al. (2012) [179], изучающем первоочередность возникновения ХСН и ФП, у большинства респондентов сначала развивались НРС. У пациентов с дебютом ФП на фоне ХСН прогноз оказался более неблагоприятным. Вероятно, это связано с возникновением НРС на фоне имеющегося выраженного ремоделирования миокарда ЛЖ [120, 179].

ХОБЛ является третьей по частоте встречаемости сопутствующей патологией у пациентов с ХСН. Заболеваемость ХОБЛ в Российской Федерации составляет 668,4 на 100 тыс. населения [79]. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время ХОБЛ является одной из лидирующих причин смерти [191].

ХСН и ХОБЛ часто сосуществуют. У пациентов, страдающих ХОБЛ, распространенность ХСН составляет более 20% [109, 187]. На фоне ХОБЛ риск развития ХСН в 4,5 раза выше, чем у пациентов без хронической бронхообструкции [136, 187]. Известно, что среди пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, ХСН была диагностирована в 3 раза чаще [128]. Наряду с этим, распространенность ХОБЛ у пациентов с ХСН варьирует от 20 до 32% [187].

Анализируя причины частой ассоциации ХСН и ХОБЛ, необходимо помнить о сходных факторах риска, характерных для данных заболеваний:

курение, гиподинамия, пожилой возраст. Одним из основных патогенетических механизмов развития ХСН на фоне ХОБЛ является ремоделирование легочных сосудов. Пусковым фактором выступает бронхообструкция, приводящая к альвеолярной гипоксии и гиперкапнии с последующим повышением тонуса мелких артерий и артериол. Кроме того, при развитии эмфиземы легких возникает феномен «запустевания» артериол и капилляров, нарушающий структуру альвеолярно-капиллярной мембраны. Таким образом, снижается проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, возникает «порочный круг» [126]. Повышение артериального давления (АД) в малом круге кровообращения (МКК) приводит к гипертрофии ПЖ и его дилатации. В итоге, нарушается функциональная активность ПЖ, и сердечно-легочный континуум завершается развитием правожелудочковой недостаточности [129]. Важно подчеркнуть, что у пациентов с ХОБЛ без сопутствующих ССЗ левожелудочковая СН может развиваться ввиду смещения межжелудочковой перегородки и констриктивного влияния перикарда на фоне гипертрофии ПЖ [35, 36, 57].

Согласно данным литературы, значение системного воспаления в патогенезе, как ХОБЛ, так и ХСН в настоящее время не вызывает сомнения. Так, взвешенные компоненты окружающей среды или частицы табака, оседая в бронхиолах и альвеолах, стимулируют выработку провоспалительных медиаторов [170]. Следует отметить, что бронхообструкция на фоне ХСН может быть также обусловлена интерстициальным отеком легких [12].

Согласно данным многочисленных исследований, ХОБЛ усугубляет клиническое течение, увеличивает частоту госпитализаций и смертность пациентов с ХСН [110, 115, 128]. Наличие у больного ХОБЛ сопровождается увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и, как правило, смерть наступает от сердечно-сосудистой причины [12]. При снижении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 10% риск общей смертности увеличивается на 14%, а вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых событий возрастает на 28% [84]. К неблагоприятным исходам также

приводят декомпенсация хронического легочного сердца (ХЛС) и легочная гиперинфляция [35].

У пациентов с ХСН и ФП одними из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний являются заболевания органов дыхания [73]. Согласно данным литературы, 10-15% пациентов с ФП имеют сопутствующую ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ в 4,41 раза выше риск развития ФП [108]. В исследовании Li J. et al. (2014), у больных ХОБЛ в 11,3% случаев выявлялась ФП. Частота развития ФП была обратно пропорциональна форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и  $ОФВ_1$  [153]. Кроме того, к факторам, способствующим развитию ФП у пациентов с ХОБЛ, относятся: полицитемия за счет увеличения легочного сопротивления, повышение давления в легочной артерии (ЛА), эктопические импульсы возникающие в устье легочных вен, структурно-функциональное изменение ПЖ, системное воспаление [17, 89, 92, 162]. Следует отметить, что роль влияния системного воспаления на развитие ФП у пациентов с ХОБЛ не доказана. Тем не менее, в литературе имеются данные об увеличении С-реактивного белка (СРБ) в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ и ФП. Кроме того, уровень СРБ коррелировал с частотой пароксизмов ФП [45, 193]. Сосуществование ФП и ХОБЛ ухудшает качество жизни пациентов и увеличивает риск развития неблагоприятных исходов [133, 153].

Интересны данные о повышении уровня гомоцистеина у пациентов с персистирующей ФП, однако уровень данного маркера не оценивался у больных с сочетанной патологией [32].

Несмотря на большой интерес ученых к проблеме полиморбидной патологии, остается недостаточно изученным вопрос совместного влияния ФП и ХОБЛ на течение и прогрессирование ХСН.

## **1.2. Проблемы диагностики сердечной недостаточности и особенности ремоделирования сердца у пациентов с хронической бронхообструкцией**

Общеизвестно, что ранняя диагностика ХСН у пациентов с ХОБЛ затруднена ввиду сходных клинических симптомов, таких как одышка, кашель, сердцебиение, быстрая утомляемость, отеки нижних конечностей [24, 34].

Одышка – один из первых симптомов формирования ХСН. Ведущими причинами развития одышки при ХСН являются увеличение конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ и ЛП, а также стимуляция дыхательного центра на фоне изменений газового состава крови, приводящая к изменению частоты, глубины дыхательных движений и появлению сухого кашля [44]. От выраженности гемодинамических изменений в МКК зависит интенсивность одышки. Так, на поздних стадиях ХСН одышка беспокоит пациента даже в положении лежа, что обусловлено высокой преднагрузкой и увеличением давления в легочных капиллярах. Интересен тот факт, что при развитии правожелудочковой СН часть пациентов отмечает уменьшение выраженности симптомов, обусловленных застоем крови в МКК. Однако постепенное повышение давления в системе верхней и нижней полой вены обуславливает появление симптома «набухших вен шеи», развитие гепатомегалии и отеков нижних конечностей.

Появление задержки жидкости в организме при ХСН является следствием дисбаланса нейрогуморальных систем. При активации РААС происходит нарушение экскреции натрия и воды, опосредованное увеличением ренина, ангиотензина II и альдостерона. Кроме того, ангиотензин II, наряду с объемом циркулирующей крови и содержанием в ней электролитов, влияет на секрецию вазопрессина [4]. Наличие у пациентов с ХСН таких симптомов как слабость и быстрая утомляемость связано с гипоперфузией скелетных мышц и накоплением в них молочной кислоты.

Следует отметить, что чрезмерное использование диуретических препаратов, приводящих к снижению концентрации натрия в крови, является



одной из причин повышения антидиуретического гормона у пациентов, страдающих ХСН [60].

Еще одним характерным симптомом СН является ощущение пациентом сердцебиения вследствие гиперактивации симпато-адреналовой системы (САС) и компенсаторного механизма, способствующего увеличению минутного объема крови и улучшению кровоснабжения органов и тканей [101].

Компенсаторные механизмы при ХОБЛ, направленные на поддержание оптимального уровня кислорода и углекислого газа в крови, заключаются в удлинении выдоха и активации вспомогательной мускулатуры. Однако на фоне физической нагрузки приспособительные механизмы являются неэффективными и приводят к клиническим проявлениям, которые сходны с симптомами ХСН, таким как одышка, возникающая на фоне физической активности пациента, утомляемость, учащенное сердцебиение, набухание шейных вен [8]. Причиной развития учащенного сердцебиения может быть как хроническая гипоксия, так и прием бронходилататоров ( $\beta_2$ -агонистов). Кроме того, наличие учащенного сердцебиения у пациентов с хроническими бронхообструктивными заболеваниями обусловлено недостаточной частотой назначения  $\beta$ -адреноблокаторов. Так, в литературе имеются данные о назначении  $\beta$ -адреноблокаторов пациентам после перенесенного ИМ – в 54% случаев при наличии только ХСН и лишь в 21% случаев при сочетании ХСН и ХОБЛ [12].

С учетом многочисленных исследований, указывающих на проблему дифференцированной диагностики клинических симптомов у пациентов при сочетании ХСН и ХОБЛ [12, 34, 35, 57], необходимо оценить возможности современных инструментальных и лабораторных исследований для ранней диагностики СН у коморбидных пациентов.

Основным доступным неинвазивным методом изучения структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ХСН является ЭхоКГ [91]. В основе изменения геометрических показателей и функциональной активности миокарда лежат механизмы адаптации к колебаниям пред - и постнагрузки, уровню частоты сердечных сокращений (ЧСС).

О сократительной способности миокарда ЛЖ позволяет судить ФВ [75]. Однако, согласно данным литературы, каждый второй пациент с СН имеет сохраненную ФВ ЛЖ [43, 46, 117, 154]. Распространенность СН с сохраненной ФВ ЛЖ увеличивается на 1 % в год. Основными факторами, влияющими на высокую распространенность ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ, являются: наличие сопутствующих заболеваний, увеличение продолжительности жизни пациентов, растущая осведомленность врачей о СН с сохраненной ФВ ЛЖ, более частое использование современных диагностических методов - экспертной ЭхоКГ и определения концентрации НУП [30]. Для пациентов с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ летальность составляет 3,5-6% [137]. Таким образом, выживаемость данной категории пациентов такая же или несколько выше, чем у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ. Следует отметить, что у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ чаще диагностируется АГ, ФП и ХОБЛ [104].

Аналогичные данные были установлены в исследовании Huang Y. et al. (2015), где у больных ХОБЛ определялась более высокая частота диастолической дисфункции ЛЖ [134]. Кроме того, авторы обращают внимание на то, что для пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ характерно увеличение размеров ПЖ и уровня систолического давления в ЛА, при этом степень тяжести ХОБЛ не влияла на показатели диастолической функции ЛЖ. Анализируя имеющиеся в литературе данные о структурно-функциональном ремоделировании сердца у пациентов с ХОБЛ, необходимо уделить внимание оценке систолической функции ПЖ. Так, по данным литературы основными параметрами, определяющими сократительную способность ПЖ, являются ФВ, ФИП, индекс  $Tei$  и TAPSE [7, 141, 171].

Индекс  $Tei$  ПЖ, рассчитываемый как отношение суммы времени изоволюмического расслабления и времени изоволюмического сокращения к времени изгнания, отражает систолическую и диастолическую функцию ПЖ [7]. Однако определение индекса  $Tei$  ограничено у пациентов с постоянной формой ФП. Показатель ФВ из-за сложной геометрии ПЖ не всегда отражает его

истинную систолическую функцию, что в многочисленных исследованиях подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии (МРТ) [66].

В работе Kubba S. et al. (2016) отмечено, что снижение TAPSE на 1 мм у пациентов с повышенным давлением в МКК увеличивает риск смерти на 17% [144]. Кроме того, по мнению Kim H. et al. (2012) данная методика может использоваться у пациентов с ФП. В литературе указано, что возникновение неблагоприятных событий у больных с соответствующими НРС возрастало при TAPSE менее 16 мм [141]. Наряду с этим, определение показателя систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца ограничено при наличии зон локальной гипокинезии ПЖ, так как достоверно характеризует состояние только базальных отделов [7].

Важно отметить, что ФИП - наиболее достоверная характеристика функциональной активности ПЖ, коррелирующая с ФВ ПЖ по данным МРТ и радионуклидной вентрикулографии, а также являющаяся независимым предиктором развития СН, внезапной смерти у пациентов с инфарктом миокарда [96].

Таким образом, согласно данным литературы, диагностика ХСН на основании симптомов и клинических проявлений у пациентов с ХОБЛ затруднена. В Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ и ХСН (2018г.) отражены причины и особенности развития СН, а также разработан алгоритм диагностики [57]. Однако определение информативных параметров, характеризующих состояние правых отделов сердца, в рутинной практике, как правило, не применяется.

### **1.3. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий**

Развитие и прогрессирование ХСН при ФП обусловлено изменением показателей левых и правых отделов сердца [99, 120]. Вместе с тем, электрофизиологическое, структурное и функциональное ремоделирование миокарда у данных пациентов способствует поддержанию аритмии. Так,

известно, что увеличение коллагеновых волокон и потеря связи между параллельно ориентированными миоцитами приводит к структурному ремоделированию предсердий при ФП. Кроме того, неполноценные и аритмичные сокращения способствуют увеличению остаточного объема крови и растяжению полости ЛП и ПП [98]. В литературе встречается понятие «критического порога» для размера предсердий, при достижении которого удержать синусовый ритм невозможно. Данное суждение авторы объясняют тем, что при растяжении кардиомиоциты более уязвимы к метаболическим нарушениям, а также при изменении площади предсердий увеличивается число очагов «re-entry» [78].

В связи с отсутствием достаточной преднагрузки возрастает КДД в ЛЖ для поддержания оптимальной сократительной способности, что, наряду с изменением физиологического сопротивления митрального кольца и появлением регургитации на митральном клапане усугубляет объемную перегрузку предсердий. Компенсаторные возможности ЛЖ вскоре окажутся неэффективными, что приведет к развитию СН со сниженной ФВ [98].

Интересен тот факт, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ частота развития ФП зависит от функции ПЖ. Так, в работе Aziz E.F. et al. (2010) у 75% пациентов с ФП определялось снижение функциональной активности ПЖ, увеличивался риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [99]. В исследовании Majos E. et al. (2013) установлено, что систолическая функция ПЖ у пациентов с ФП была значимо ниже в сравнении со здоровыми пациентами [157].

Важно подчеркнуть, что диагностические трудности при выполнении ЭхоКГ у пациентов с ХСН на фоне сочетания постоянной формы ФП и ХОБЛ связаны с наличием у большинства больных сохраненной ФВ ЛЖ и невозможностью адекватной оценки эхокардиографических параметров, отражающих диастолическую функцию ЛЖ и ПЖ [50]. Кроме того, в литературе практически отсутствуют данные о взаимном влиянии ФП и хронической бронхообструкции на ремоделирование левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН при сочетании ФП и ХОБЛ, что определило интерес к проведению настоящего исследования.

#### **1.4. Анализ концентрации натрийуретических пептидов при развитии сердечной недостаточности у коморбидных больных, роль маркера системного воспаления**

В настоящее время широко изучены преимущества НУП в ранней диагностике ХСН [1, 2, 55, 63, 83, 106]. Учитывая отсутствие абсолютно специфичных симптомов ХСН, превалирование пациентов с ХСН и сохраненной ФВ ЛЖ, трудности диагностики СН при наличии сопутствующей патологии, применение метода определения уровня НУП в клинической практике обосновано. Причем, установлено, что при использовании НУП в качестве маркеров ранней диагностики ХСН происходит значимое снижение затрат на лечение и обследование пациентов [105].

Известно четыре типа НУП: предсердный - ANP, мозговой - BNP, синтезируемый эндотелием - CNP и DNP, которые продолжают изучаться. Наибольшая роль в диагностике ССЗ отводится мозговому НУП (BNP и NT-proBNP)

Как известно, изменение структурно-функционального состояния левых и правых отделов сердца на фоне сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний приводит к увеличению концентрации маркеров СН в периферической крови. Основным стимулом для секреции НУП является растяжение кардиомиоцита. Так, миоцитами желудочков сердца, преимущественно левым, под действием избыточного давления или объема крови секретруется прогормон В-типа, который расщепляется на активный С-фрагмент и неактивный N-фрагмент (NT-proBNP). Согласно данным литературы, повышение уровня BNP связано с дилатацией предсердий, объемной перегрузкой, гипертрофией, а также нарушением систолической и диастолической функции ПЖ и ЛЖ. НУП стимулируют процессы диуреза, натрийуреза, периферической вазодилатации [20].

К важным показателям, влияющим на высвобождение НУП, относятся: уровень глюкокортикоидов, катехоламинов, вазопрессина, ангиотензина II, окиси азота, эндотелина-1, простациклина, цитокинов, осмолярность плазмы [62]. Кроме

того, на уровень концентрации маркеров СН оказывают влияние такие факторы, как: возраст, пол, конституциональные особенности организма, уровень физической активности перед исследованием, тяжелая патология почек, наличие имплантированного электрокардиостимулятора. В литературе встречаются данные о том, что у пациентов, страдающих ожирением, несмотря на клинические признаки ХСН и изменения на ЭхоКГ, концентрация BNP не превышала референсных значений [97, 114].

Взаимосвязь между уровнем НУП (NT-proBNP, BNP) и степенью тяжести ХСН, а также вероятностью развития летальных исходов, продемонстрирована в ряде клинических исследований [95, 139, 190]. Уровень NT-proBNP коррелировал с параметрами систолической функции ЛЖ.

Согласно данным литературы, чувствительность метода определения NT-pro-BNP составляет 73%, специфичность – 82%, отрицательная предсказуемая ценность – 98%. Высокая диагностическая ценность НУП дополняется возможностью оценки эффективности медикаментозной терапии ХСН [103, 147].

НУП могут быть использованы с целью дифференциальной диагностики ХСН у пациентов с кардиопульмональной патологией [26, 83]. Общеизвестно, что NT-proBNP является прогностическим маркером при декомпенсации ХОБЛ. Так, зарегистрировано, что уровень НУП возрастал при обострении ХОБЛ и снижался после стабилизации состояния [113]. Пациенты с сочетанием ХОБЛ и ЛГ имели более высокую концентрацию NT-proBNP в сравнении с уровнем маркера у больных ХОБЛ. Кроме того, уровень NT-proBNP тесно коррелировал с  $ОФВ_1$ , газовым составом крови ( $PaCO_2$ ,  $PaO_2$ ) и систолическим давлением в ЛА [83].

В крупных исследованиях ARISTOTLE и RE-LY, включающих более двадцати тысяч пациентов, показана взаимосвязь между уровнем NT-proBNP и вероятностью развития пароксизма ФП [131]. Подобные результаты отражены и в других работах, где продемонстрирована взаимосвязь между величиной NT-proBNP и дебютом ФП в общей популяции [41, 138, 143, 152]. Однако особый интерес вызывают данные о превалировании диагностической значимости MR-

proANP перед NT-proBNP у пациентов с ХСН на фоне перманентной формы ФП [38].

Секреция ANP происходит в миоэндокардиальных клетках предсердий [20]. ANP и его неактивный фрагмент - MR-proANP значительно реже используется в диагностике ХСН. Тем не менее, совместное определение концентрации NT-proBNP и MR-proANP имеет более высокую диагностическую ценность [27, 174]. Наряду с этим, поиск более информативного маркера для диагностики СН со скрытыми клиническими проявлениями (I стадия), выявил преимущество MR-proANP перед NT-proBNP (специфичность 100%) [62].

По данным литературы известно, что концентрация MR-proANP коррелирует с показателем ФВ ЛЖ у пациентов с ФП без ХСН. Кроме того, уровень MR-proANP зависел от размера предсердий и длительности пароксизма ФП, что было подтверждено его увеличением на третьи сутки от начала приступа [163].

На основании немногочисленных клинических исследований трудно оценить диагностическую ценность определения MR-proANP у пациентов с ХОБЛ [181].

Следует отметить, что в доступной литературе не найдено работ, в которых оценивали концентрацию NT-proBNP и MR-proANP у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ. Кроме того, остается неизученным вопрос выбора и диагностической значимости типа НУП при диагностике СН у пациентов с данной коморбидной патологией.

В последнее время активно изучается взаимосвязь между развитием ХСН и активацией цитокинового, макрофагального и гуморального звеньев иммунной системы. Остается открытым вопрос об активации системного воспаления при ХСН посредством выработки цитокинов периферическими тканями, миокардом, а также под действием влияния эндотоксина кишечной стенки [3, 32] Согласно данным литературы, наибольшее значение в патогенезе воспаления при ХСН имеют интерлейкины (ИЛ) 1, 2, 6, 8, 9, 12, 18, фактор некроза опухоли -  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), СРБ [3, 11, 31]. Известно, что увеличение провоспалительных цитокинов,

циркулирующих в периферической крови, оказывает неблагоприятное влияние на инотропную функцию сердца, его структурное ремоделирование, а также стимулирует апоптоз кардиомиоцитов [3, 52]. Уровень маркеров воспаления зависит от ФК ХСН и коррелирует с концентрацией НУП (NT-proBNP) [42].

Существенная роль отводится матриксным металлопротеиназам и тканевым ингибиторам матриксных металлопротеиназ [31, 170], которые попадая в кровоток, влияют на основные этапы системного воспаления и стимулируют гиперкоагуляцию [178].

В настоящее время большое значение уделяется поиску новых маркеров воспаления. Одним из таких маркеров является сурфактантный белок D (SP-D). Представляет интерес исследование, в котором уровень SP-D в сыворотке и бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) определялся у курящих пациентов с ХОБЛ. Согласно данным исследования, концентрация SP-D в сыворотке изменяется прямо пропорционально степени ограничения воздушного потока в бронхиальном дереве [192]. И, напротив, уровень SP-D в БАЛЖ уменьшается по мере увеличения степени обструкции дыхательных путей. Аналогичные результаты были получены в других зарубежных исследованиях [188, 189]. Вероятно, появление сурфактантного белка в системном кровотоке связано с нарушением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны.

В большинстве исследований показана корреляция между SP-D и смертностью пациентов, страдающих ХОБЛ [111, 118, 119, 159]. На изменение уровня легочного сурфактанта D также оказывает влияние использование глюкокортикостероидов (ГКС) [188].

Некоторые авторы отмечают необходимость определения SP-D, как предиктора риска смерти от ССЗ [132, 142]. Однако, в настоящее время, вопрос взаимосвязи уровней SP-D с сердечно-сосудистой патологией малоизучен, а имеющиеся данные достаточно противоречивы [65]. Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что данная проблема является предметом дальнейшего изучения.



Таким образом, в связи с малочисленными данными и наличием противоречивых литературных суждений, представляется актуальным изучение особенностей клинических проявлений ХСН, структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца, а также оценки уровня маркеров СН у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика и дизайн исследования

Проведено клиническое выборочное одномоментное исследование. Для реализации поставленных задач в исследование включено 120 пациентов, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении ГБУ РО «Ростовская областная клиническая больница», ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр №2» г. Шахты и МБУЗ «Городская поликлиника №10 г.Ростова-на-Дону» в период 2016-2017 гг. Пациентов последовательно включали в исследование после выписки из стационара или достижения стабильного состояния в условиях амбулаторного лечения.

Критерии включения в исследование: наличие ХСН IIА-IIБ стадии и II-IV ФК, постоянной формы ФП, ХОБЛ вне обострения II-III стадии, подписанного пациентами информированного добровольного согласия.

Критериями исключения из исследования явились: гемодинамически значимые пороки сердца, ХСН I или III стадии, ХСН I ФК, декомпенсация ХСН, ИМ или нестабильная стенокардия в течение последних 6 месяцев, имплантированный электрокардиостимулятор, пароксизмальная или персистирующая ФП, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 месяцев, ХОБЛ I или IV стадии, злокачественное новообразование, тяжелая патология печени или почек, психические заболевания, не позволяющие подписать добровольное согласие и участвовать в исследовании.

Диагностику ХОБЛ осуществляли с учетом Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ 2018 г. и критериев постановки диагноза рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017 г. [5, 70, 191]. Длительность ХОБЛ составляла в среднем  $8,31 \pm 0,69$  лет. В исследование включали пациентов со II (48,28%) и III (51,72%) стадией ХОБЛ согласно спирометрической классификации GOLD.

Диагноз ХСН был установлен на основании клинических признаков, уровня маркера сердечной недостаточности (NT-proBNP - N-концевого полипептида мозгового натрийуретического гормона и MR-proANP – среднерегионального про-предсердного НУП) и данных ЭхоКГ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) и Российского кардиологического общества (РКО) по диагностике и лечению ХСН (2017г) [48]. Выборку составили пациенты со ПА (71,7%), ПБ (28,3%) стадией ХСН и II (58,7%), III (29,35%), IV (11,95%) ФК.

Все пациенты имели постоянную форму ФП. Наличие ФП подтверждено результатами электрокардиографии (ЭКГ) и/или холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ). Длительность ФП составила в среднем  $6,46 \pm 0,7$  лет.

В зависимости от наличия ХОБЛ, ХСН и ФП, больные были распределены в следующие группы: основная группа - пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (n=29), 1-я группа сравнения - пациенты с ХОБЛ без ССЗ (n=28), 2-я группа сравнения - пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (n=30), 3-я группа сравнения - пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (n=33).

Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1.

Сравнительный анализ результатов позволил установить, что пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ были статистически значимо старше пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ), а также пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,008$ ). В структуре пациентов с ХОБЛ основной, 1-й и 2-й групп преобладали мужчины (79,3%, 92,9% и 70% соответственно), в 3-й группе – практически равное количество мужчин и женщин.

Длительность ФП и ХОБЛ в группах статистически значимо не различалась. Межгрупповых различий по тяжести ХОБЛ не наблюдалось. Больные в исследуемых группах были сопоставимы по индексу массы тела (ИМТ) ( $p > 0,013$ ), а также по частоте встречаемости сахарного диабета ( $p > 0,05$ ). Пациенты, страдающие ХОБЛ без ССЗ, курили дольше и интенсивнее, чем больные без признаков бронхообструкции (ХСН и ФП без ХОБЛ) ( $p = 0,006$ ).

Следует отметить, что индекс курения среди пациентов с ХОБЛ составил  $24,4 \pm 7,5$  пачка/лет.

## Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Группы		Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>	p <sub>mg</sub>
Показатели												
Возраст, лет		57,8 ± 8,5	62,7 ± 8,4	0,454	73,8 ± 6,1	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	67,2 ± 9,9	0,035	0,677	0,168	<b>&lt;0,001</b>
Пол, (%) м/ж		92,9/7,1	70/30	0,022	51,52/48,48	<b>&lt;0,001</b>	0,133	79,3/20,7	0,133	0,411	0,021	-
Курение, п/лет		28,4 ± 8,3	23,2 ± 7,5	0,807	10,6 ± 9,0	<b>0,006</b>	0,116	21,8 ± 6,1	0,809	0,998	0,105	<b>0,002</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		28,6 ± 7,1	31,3 ± 4,9	0,456	29,3 ± 6,3	0,986	0,696	26,9 ± 5,7	0,822	0,106	0,644	0,1
АГ, (%)		14,3	100	<b>&lt;0,05</b>	100	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	100	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	>0,05	-
ИБС, (%)		0	60	<b>&lt;0,05</b>	54,55	<b>&lt;0,05</b>	0,662	41,38	<b>&lt;0,05</b>	0,152	0,3	-
ИМ в анамнезе, (%)		0	13,3	>0,05	12,12	>0,05	>0,05	13,8	>0,05	>0,05	>0,05	-
ОНМК или ТИА в анамнезе, (%)		0	0	>0,05	12,12	>0,05	>0,05	17,24	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	-
СД, (%)		14,3	23,33	>0,05	15,15	>0,05	>0,05	20,69	>0,05	>0,05	>0,05	-
ХСН, (%)	ПА	-	76,67	-	69,7	-	0,533	68,96	-	0,506	0,951	-
	ПБ	-	23,33	-	30,3	-		31,04	-		-	-
ХСН, (%)	2 ФК	-	60	-	78,8	-	<b>0,104</b>	34,5	-	<b>0,049</b>	<b>&lt;0,001</b>	-
	3 ФК	-	36,7	-	15,1	-	<b>0,049</b>	37,9	-	0,921	<b>0,04</b>	-
	4 ФК	-	3,3	-	6,1	-	0,608	27,6	-	0,07	0,019	-
ХОБЛ, стадия, (%)	II	50	43,3	0,611	-	-	-	51,7	0,897	0,519	-	-
	III	50	56,7		-	-	-	48,3			-	-

Длительность ФП, лет	-	-	-	5 [3;9]	-	-	5 [3;10]	-	-	0,898	-
Длительность ХОБЛ, лет	7 [5;10]	6 [4;15]	0,898	-	-	-	8 [5;15]	0,189	0,198	-	0,662
САД, мм рт.ст.	132,39 ± 2,7	132,0 ± 2,14	0,997	129,82 ± 2,81	0,952	0,951	132,04± 4,19	0,996	0,999	0,954	0,747
ДАД, мм рт.ст.	83,43 ±1,39	85,6 ± 1,64	0,972	76,79± 1,77	0,119	<b>0,003</b>	83,7 ± 2,29	0,998	0,976	0,078	<b>0,003</b>
ЧСС /пульс, уд в мин.	73,13± 1,65	74,24± 1,81	0,994	77,82 ±2,06	0,982	0,989	84,78± 2,5	<b>0,008</b>	<b>0,013</b>	0,305	<b>0,005</b>

Примечание: р-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение,  $p_1$  - сравнение 2-й и 1-й групп,  $p_2$  - сравнение 3-й и 1-й групп,  $p_3$  - сравнение 3-й и 2-й групп,  $p_4$  - сравнение основной и 1-й групп,  $p_5$  - сравнение основной и 2-й групп,  $p_6$  - сравнение основной и 3-й групп.

На каждого больного разработана и заполнена индивидуальная анкета пациента с указанием данных амбулаторной или стационарной карты больного, факторов риска, жалоб, характеристик основных и сопутствующих заболеваний, объективных данных и проводимого лечения. Среди факторов риска наиболее часто встречались: неблагоприятные факторы на производстве - в 33,33% случаев, курение - в 52,5% случаев. В структуре сопутствующей патологии лидирующие позиции занимали: ИБС – у 40 % пациентов, сахарный диабет – у 18,33 % человек. Ранее перенесенный ИМ подтвержден у 10 % человек, о ранее перенесенном ОНМК сообщили 7,5% больных.

Анализ клинико-anamнестических данных позволил установить, что частота встречаемости АГ и ИБС у пациентов основной, 2-й и 3-й групп не различалась ( $p>0,05$ ). Однако пациенты основной группы статистически значимо чаще имели в анамнезе перенесенное ОНМК в сравнении с пациентами 1-й и 2-й групп ( $p<0,05$ ).

На проведение исследования получено разрешение локального независимого этического комитета ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России (протокол № 22/15 от 24.12.2015г.).

## **2.2 Анализ медикаментозной терапии у пациентов исследуемых групп**

На основании анализа амбулаторных и стационарных карт, данных анамнеза можно сделать вывод, что до включения в исследование пациенты принимали следующие группы лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) – 48,3% больных, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа (АРА II) – 30,0% человек, блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) – 35,8%,  $\beta$ -блокаторы – 55,8%, сердечные гликозиды – 21,7%, диуретики – 55,8% больных, 50,0% пациентов принимали антикоагулянты, 30,0% - антиагреганты.

Как известно, выбор медикаментозной терапии ССЗ ограничен наличием сопутствующей ХОБЛ, при которой назначение определенных групп лекарственных средств может увеличивать риск развития неблагоприятных

побочных эффектов и усугублять клиническую симптоматику бронхолегочного заболевания.

В результате проведения анализа частоты применения различных классов лекарственных препаратов для лечения ХСН у пациентов исследуемых групп, можно отметить, что иАПФ назначались у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на 28,79% чаще в сравнении с группой ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,016$ ) и на 23,59% в сравнении с группой ХСН, ФП и ХОБЛ ( $p=0,047$ ) (таблица 2). Установленные различия вызывают интерес, так как наличие хронической бронхообструкции не является противопоказанием для назначения данного класса лекарственных препаратов, а вероятность развития кашля у пациентов не зависит от длительности курения и гиперреактивности бронхиальных путей [14]. Кроме того, по данным литературы известно о способности иАПФ снижать уровень систолического давления в ЛА, что может оказывать благоприятное воздействие на течение ХОБЛ [160].

Межгрупповой анализ частоты назначения АРА II позволил установить, что данная группа лекарственных препаратов использовалась статистически значимо чаще в группе ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с группой ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,047$ ), различий с группой ХСН и ХОБЛ без ФП не выявлено.

Полученные отличия свидетельствуют о более предпочтительном назначении АРА II пациентам с ХСН и сопутствующей бронхо-пульмональной патологией, при отсутствии доказанного преимущества назначения соответствующей группы лекарственных средств перед иАПФ у данной категории больных.

Общеизвестна проблема назначения  $\beta$ -блокаторов пациентам с сочетанием ХСН и ХОБЛ в связи с опасениями развития бронхообструкции, опосредованной стимуляцией  $\beta_2$ -адренорецепторов. Вместе с тем доказано, что использование высокоселективных  $\beta$ -блокаторов у коморбидных пациентов с ХСН и ХОБЛ способствует снижению риска фатальных исходов [145].

Частота применения препаратов разных классов у пациентов с ХСН исследуемых групп

Группы Препараты	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>
Основные классы препаратов										
иАПФ, абс (%)	1 (3,6)	15 (50)	< <b>0,05</b>	26 (78,79)	<b>0,001</b>	<b>0,016</b>	16 (55,2)	< <b>0,05</b>	0,691	<b>0,047</b>
АРА, абс (%)	3 (10,7)	13 (43,3)	< <b>0,05</b>	7 (21,21)	>0,05	0,059	13 (44,8)	0,05	0,908	<b>0,047</b>
АРНИ, абс (%)	-	1 (3,3)	-	-	-	-	-	-	-	-
БАБ, абс (%)	1 (3,6)	7 (23,3)	>0,05	33 (100)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	26 (89,7)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	>0,05
Ивабрадин, абс (%)	4 (14,3)	26 (86,7)	<b>0,001</b>	-	-	-	-	-	-	-
АМКР, абс (%)	-	19 (63,3)	-	32 (96,97)	-	<b>0,001</b>	29 (100)	-	< <b>0,05</b>	>0,05
Препараты, используемые в определенных клинических ситуациях										
БМКК, абс (%)	2 (7,1)	16 (53,3)	<b>0,001</b>	11 (33,33)	<b>0,010</b>	0,109	14 (48,3)	<b>0,001</b>	0,698	0,231
Диуретики, абс (%)	2 (7,1)	16 (53,3)	<b>0,001</b>	22 (66,7)	<b>0,001</b>	0,280	27 (93,1)	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>



Сердечные гликозиды, абс (%)	-	-	-	10 (30,3)	-	-	16 (55,2)	-	-	<b>0,047</b>
Омега-3 ПНЖК, абс	-	3 (10)	-	3 (9,1)	-	>0,05	1 (3,4)	-	>0,05	>0,05
НОАК, абс (%)	-	-	-	9 (27,3)	-	-	13 (44,8)	-	-	0,149
АВК, абс (%)	-	-	-	22 (66,7)	-	-	16 (55,2)	-	-	0,354

Примечание: р-достоверность различий, р<sub>1</sub>-сравнение 2 и 1 группы, р<sub>2</sub>-сравнение 3 и 1 группы, р<sub>3</sub>-сравнение 3 и 2 группы, р<sub>4</sub>-сравнение основной и 1 группы, р<sub>5</sub>-сравнение основной и 2 группы, р<sub>6</sub>-сравнение основной и 3 группы.

Согласно данным настоящего исследования у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ частота назначения  $\beta$ -блокаторов существенно отличалась от таковой в группе ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,001$  для каждой из групп), что обусловлено преобладанием пациентов с нормо-тахисистолической формой ФП постоянного типа в основной и 3-й группе. Следует отметить, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП с целью контроля ЧСС использовался ивабрадин (в 86,7% случаев), как препарат, лишенный негативного влияния на показатели функции внешнего дыхания (ФВД) [6].

Интересным представляется изучение частоты использования антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) у пациентов исследуемых групп. При проведении межгруппового анализа установлено, что АМКР назначались статистически значимо чаще у пациентов с ФП (в 100% случаев в группе ХСН, ФП и ХОБЛ и в 96,97% в группе ХСН и ФП без ХОБЛ) в сравнении с группой ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,05$ ).

Анализ частоты назначения диуретиков показал, что препараты этой группы чаще принимали пациенты в группе ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с группой ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,001$ ) и группой ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,008$ ).

Известно, что использование дигидропиридиновых БМКК оказывает периферическое вазодилатирующее действие, в том числе снижая общее периферическое сопротивление в сосудах МКК у пациентов с бронхолегочной патологией [14]. По данным настоящего исследования частота назначения БМКК в основной, 2-й и 3-й группах статистически значимо не отличалась.

Как известно, выбор медикаментозных препаратов для лечения ХОБЛ у пациентов с ХСН затруднен вследствие проаритмогенного влияния бронхолитиков ( $\beta_2$ -агонистов). В связи с этим особое внимание уделено оценке частоты назначения бронхолитиков разных групп и ГКС у пациентов основной, 1-й и 2-й групп.

Проведенный анализ позволил установить, что длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) входили в схему лечения пациентов с ХОБЛ в 19,5% случаев, длительнодействующие антихолинергические препараты – в 55,2% случаев, ГКС

(ингаляционно) – в 11,5%, комбинированные препараты (ГКС и ДДБА) – в 69% случаев.

Важно подчеркнуть, что основные классы лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ у пациентов разных групп назначались одинаково часто, что ожидаемо, так как длительность и стадия ХОБЛ в группах статистически значимо не различались.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Клинические методы исследования**

В настоящей работе использованы следующие клинические методы исследования: шкала оценки клинического состояния пациентов (ШОКС в модификации В.Ю. Мареева, 2000), тест 6-минутной ходьбы (6МТХ), модифицированная шкала одышки (modified Medical Research Council Scale, mMRC).

ШОКС применяли с целью определения выраженности симптомов ХСН. Степень тяжести клинических проявлений оценивали в баллах и интерпретировали следующим образом: 0 баллов - отсутствие признаков ХСН, от 1 до 3 баллов - I ФК ХСН, 4-6 баллов – II ФК ХСН, 7-9 баллов – III ФК ХСН, более 9 баллов - IV ФК ХСН.

Для определения толерантности пациентов с ХСН к физической нагрузке использовали 6МТХ. Результаты нагрузочного теста оценивали по расстоянию, пройденному пациентом за 6 минут по ровной местности: более 550 метров – норма, 426-550 метров – I ФК, 301– 425 метров – ПФК, 151-300 метров – ШФК, менее 150 метров – IVФК. Следует отметить, что время, затраченное пациентом на отдых, так же учитывали при проведении теста.

С учетом Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ [70], для оценки степени выраженности одышки у пациентов с бронхообструктивным синдромом использовалась модифицированная шкала Медицинского исследовательского центра (mMRC) (таблица 3).

Модифицированная шкала Медицинского исследовательского центра (mMRC)

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Одышка только при очень интенсивной нагрузке
1	легкая	Одышка при быстрой ходьбе, небольшом подъеме
2	средняя	Одышка заставляет идти медленнее, чем люди того же возраста
3	тяжелая	Одышка заставляет останавливаться при ходьбе примерно через каждые 100 метров
4	очень тяжелая	Одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании

Согласно шкале mMRC тяжесть одышки варьирует от 0 (одышка только при очень интенсивной нагрузке) до IV степени (одышка не позволяет выйти за пределы дома или появляется при переодевании). Шкала одышки является чувствительным клиническим методом, коррелирующим с выживаемостью пациентов с ХОБЛ.

### 2.3.2. Оценка качества жизни

Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью Миннесотского опросника качества жизни больного с ХСН (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, MLHFQ). Пациентам предлагали ответить на 21 вопрос, каждый из которых начинался одинаково - «хроническая сердечная недостаточность не позволяла вам жить в этом месяце так, как вы хотите, из-за...». Опросник отражает влияние ХСН на несколько показателей КЖ: физические возможности пациента, эмоциональные факторы, медицинские факторы. Расчет КЖ производился путем суммирования баллов. Итоговое значение находилось в диапазоне от 0 до 105 баллов: 0 - наивысшее КЖ, 105- наиболее низкое КЖ. Определение КЖ пациентов в динамике может использоваться в клинической практике для оценки эффективности проводимой медикаментозной терапии ХСН.

### 2.3.3. Лабораторные методы исследования

С целью реализации поставленных задач, у всех пациентов, кроме общеклинических лабораторных методов исследования (общего анализа крови, определения уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, билирубина, липидного спектра крови), выполняли определение маркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP и MR-proANP) и маркера системного воспаления (сурфактантного белка D - SP-D).

С целью диагностики ХСН оценивали концентрацию НУП - NT-proBNP и MR-proANP. Для определения предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) методом ИФА использовали диагностический набор реактивов «NT-proBNP SK-1204, Biomedica» (Австрия). Референсное значение для NT-proBNP - 125 пг/мл [48, 100]. Согласно национальным рекомендация по диагностике и лечению ХСН (2017г), уровень NT-proBNP более 125 пг/мл позволяет судить о наличии у пациента СН. Следует отметить, что в настоящее время приоритет отдается определению именно NT-proBNP, как менее биологически вариабельному пептиду.

Количественное определение предшественника предсердного НУП (MR-proANP), проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов «proANP BI-20892, Biomedica» (Австрия) в 10 мкл плазмы периферической крови. Верхний допустимый уровень proANP составил 2,4 пмоль/л.

Наряду с вышеуказанными исследованиями всем пациентам проведено определение уровня сурфактантного белка D (SP-D), согласно протоколу производителя, методом ИФА ELISA с использованием набора фирмы «BioVendor» (Чехия). При осуществлении методики исследования сурфактантного протеина, использовались образцы сыворотки периферической крови. Диапазон измерения – 0,2 – 100 нг/мл. Чувствительность – 0,2 нг/мл.

#### 2.3.4. Функция внешнего дыхания

Для определения наличия и степени выраженности бронхиальной обструкции пациентам выполняли измерение ФВД с использованием спирографа медицинского «СМП 21-01 РД» (ОАО «Монитор», г. Ростов-на-Дону). Определение ФВД проводили согласно методике, рекомендованной Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2018 г.) с характеристикой должных и фактических величин:

- максимальной жизненной емкости легких (ЖЕЛ<sub>макс</sub>);
- форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ);
- объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>);
- пиковой объемной скорости (ПОС);

Оценку параметров спирографического исследования проводили в процентах, как отношение результатов исследования к должным величинам.

Для подтверждения обструктивного типа респираторных нарушений рассчитывали отношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ.

Степень обратимости бронхиальной обструкции определяли при проведении бронходилатационного теста с использованием комбинации короткодействующего  $\beta$ 2-агониста и М-холинолитика. Результаты оценивали через 30 минут после ингаляции. Критериями положительного бронходилатационного теста являлись: прирост ОФВ<sub>1</sub> более или равно 12% и более или равно 200 мл.

#### 2.3.5. Электрокардиографическое исследование

Для выявления НРС и проводимости пациентам выполняли ЭКГ исследование на 3-канальном аппарате «Луч» (ОАО «Монитор», г. Ростов-на-Дону) в 12-ти стандартных отведениях при скорости лентопотяжного механизма 50 мм/сек.

### 2.3.6. Суточное электрокардиографическое исследование

С целью оценки НРС и исключения преходящих нарушений проводимости, приводящих к нарушению гемодинамики и изменению структурно-геометрических показателей сердечной мышцы, пациентам выполняли ХМ ЭКГ с использованием носимого трехканального кардиомонитора «Миокард-Холтер» (ООО «НИМП ЕСН», г. Саров). У пациентов с ФП ХМ ЭКГ использовали для подтверждения формы и варианта мерцательной аритмии.

### 2.3.7. Эхокардиографическое исследование

Для оценки структурно-функционального состояния сердца использовали ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ исследования, которые проводили на ультразвуковом сканере MyLab70 («Esaote», Италия) с использованием трансторакальных датчиков 3,5/5,0 МГц при помощи левого парастернального, апикального, субкостального, супрастернального и правого парастернального доступов в одномерном, импульсно-волновом, доплеровском режимах и режиме цветного картирования. Показатели интерпретировали в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (2015г.) [150].

Оценка структурно-геометрических изменений ЛП проводилась на основании следующих показателей:

- из парастернальной позиции определяли передне-задний линейный размер ЛП (см) и индекс передне-заднего размера (ИЛП,  $\text{см}/\text{м}^2$ ), как отношение размера ЛП (см) к площади поверхности тела (ППТ,  $\text{м}^2$ );
- из четырехкамерной апикальной позиции определяли: передне-задний размер ЛП (ПЗР) ЛП и его индекс (ИПЗР ЛП,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{ПЗР, см} / \text{ППТ, м}^2$ ), медиально-латеральный размер (МЛР) ЛП и его индекс (ИМЛР ЛП,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{МЛР, см} / \text{ППТ, м}^2$ ), верхнее-нижний размер (ВНР) ЛП и индексированный показатель (ИВНР ЛП,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{ВНР, см} / \text{ППТ, м}^2$ );

- объем ЛП (ОЛП, мл) определяли по методу Симпсона, индекс объема ЛП (ИОЛП,  $\text{мл}/\text{м}^2 = \text{ОЛП, мл} / \text{ППТ, м}^2$ ).

Для характеристики ремоделирования полости ПП определяли такие параметры, как:

- передне-задний размер (ПЗР, см) ПП и индекс ПЗР ПП (ИПЗР ПП,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{ПЗР, см} / \text{ППТ, м}^2$ );

- медиально-латеральный размер (МЛР, см) ПП, индекс МЛР ПП (ИМЛР ПП,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{МЛР, см} / \text{ППТ, м}^2$ );

- верхне-нижний размер (ВНР, см) ПП и индекс ВНР ПП (ИВНР ПП,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{ВНР, см} / \text{ППТ, м}^2$ );

- объем ПП (ОПП, мл) определяли по методу Симпсона, индекс объема ПП (ИОПП,  $\text{мл}/\text{м}^2 = \text{ОПП, мл} / \text{ППТ, м}^2$ ).

Размеры ПП определяли из апикального доступа.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали согласно формуле DuBois, где  $\text{ППТ, м}^2 = 0,0071841 \text{ вес}^{0,425}(\text{кг}) \times \text{рост}^{0,725}(\text{см})$ .

ЭхоКГ ЛЖ заключалось в определении следующих показателей:

- конечный диастолический размер (КДР, мм) ЛЖ, индекс КДР (ИКДР ЛЖ,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{КДР, см} / \text{ППТ, м}^2$ );

- конечный диастолический объем (КДО, мл) ЛЖ, индекс КДО (ИКДО ЛЖ,  $\text{мл}/\text{м}^2 = \text{КДО, мл} / \text{ППТ, м}^2$ );

- конечный систолический размер (КСР, мм) ЛЖ, индекс КСР (ИКСР ЛЖ,  $\text{см}/\text{м}^2 = \text{КСР, см} / \text{ППТ, м}^2$ );

- конечный систолический объем (КСО, мл) ЛЖ, индекс КСО (ИКСО ЛЖ,  $\text{мл}/\text{м}^2 = \text{КСО, мл} / \text{ППТ, м}^2$ );

- толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) ЛЖ;

- толщина задней стенки (ЗСЛЖ, мм) ЛЖ;

- индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТ) =  $(\text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР}$ ;

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux, S. Alonso et al.:  $\text{ММЛЖ} = 0,8 \times 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{МЖП} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6$ . Для



корректного суждения о наличии у пациента гипертрофии левого желудочка, определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ,  $\text{г}/\text{м}^2 = \text{ММЛЖ}, \text{г} / \text{ППТ}, \text{м}^2$ );

Глобальную сократительную способность миокарда ЛЖ оценивали на основании:

- фракции выброса ЛЖ (ФВ, %) по методу Симпсона;
- ударного индекса (УИ,  $\text{мл}/\text{м}^2 = \text{ударный объем (УО), мл} / \text{ППТ}, \text{м}^2$ , где УО ЛЖ = КДО ЛЖ – КСО ЛЖ);
- сердечного индекса (СИ,  $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2 = \text{отношению минутного объема (МО), л}/\text{мин}$ ) к площади поверхности тела (ППТ,  $\text{м}^2$ ).

О снижении систолической функции ЛЖ свидетельствовали ФВ - менее 50%, УИ – менее 40  $\text{мл}/\text{м}^2$ , СИ – менее 2,4  $\text{л}/\text{мин}/\text{м}^2$ .

Показатель миокардиального стресса рассчитывали по формуле:  $\text{МС}, \text{г}/\text{см}^2 = 0,334 \times \text{АД}_\text{д} \times \text{КДР}/\text{ТЗСЛЖ}_\text{д} \times (1 + \text{ТЗСЛЖ}_\text{д}/\text{КДР})$ .

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили на основании характера трансмитрального кровотока, как отношение максимальной скорости потока в фазу ранней диастолы ЛЖ ( $V_{\text{Е МК}}, \text{м}/\text{с}$ ) к максимальной скорости потока в фазу поздней диастолы ЛЖ ( $V_{\text{А МК}}, \text{м}/\text{с}$ ). Диастолическую функцию ЛЖ у пациентов с ФП не определяли, в связи с отсутствием пика А (фаза активного наполнения ЛЖ) на доплеровской кривой у данной категории пациентов.

Так же оценивали линейные и объемные показатели ПЖ и их индексированные значения:

- базальный поперечный размер ПЖ (мм);
- конечно-диастолическую площадь (КДП,  $\text{см}^2$ ) ПЖ;
- конечно-систолическую площадь (КСП,  $\text{см}^2$ ) ПЖ;
- в субкостальной позиции определяли толщину свободной стенки ПЖ (стПЖ, мм).

С целью количественной оценки сократительной способности ПЖ определяли [68, 149, 150]:

- фракцию выброса ПЖ по методу Симпсона (ФВ, %);

- систолическую экскурсию плоскости трикуспидального кольца (TAPSE, мм) в М-режиме. Согласно данным современной литературы, снижение амплитуды движения трикуспидального кольца менее 18 мм - неблагоприятный прогностический фактор у пациентов с ЛГ [2]. Кроме того, как известно, TAPSE коррелирует с ФВ ПЖ:

TAPSE, см	ФВ ПЖ, %
2,0	50
1,5	40
1,0	30
0,5	20

Наряду с этим, проводили расчет фракционного измерения площади ПЖ (ФИП, %) по формуле  $(КДП-КСП)/КДП \times 100\%$ . Значения ФИП ПЖ тесно связаны с функцией ПЖ по данным радионуклидной вентрикулографии и МРТ [3]. Результаты интерпретировали следующим образом: 32-60% - норма, 25-31% - легкая дилатация, 18-24% - умеренная дилатация, менее или равно 17% - тяжелая дилатация.

О наличии ЛГ судили по величине систолического давления в полости ПЖ (СДПЖ), предварительно исключив обструкцию выходного тракта ПЖ и стеноз клапана ЛА: 30-50 мм рт.ст – умеренная ЛГ, 50-80 мм рт.ст - значительная ЛГ, более 80 мм рт.ст – высокая ЛГ. Следует отметить, что СДПЖ рассчитывали как сумму градиента давления через трикуспидальный клапан ( $ГД_cTK$ ) и давления вПП, с учетом давления в нижней полой вене и ее коллабирования на вдохе. При определении  $ГД_cTK$  руководствовались модифицированным уравнением Бернулли -  $ГД_cTK = 4 \times V^2$ , где V – скорость трикуспидальной регургитации.

### 2.3.8. Статистическая обработка данных

В исследовании использованы стандартные методы описательной статистики. Статистическая обработка полученных результатов проводилась при

помощи прикладной программы STATISTICA 10.0 (производитель StatSoft Inc., США). Проверка выборки на соответствие нормальному распределению проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные, соответствующие нормальному распределению, представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). При сравнении количественных показателей при нормальном распределении использовался дисперсионный анализ. Количественные данные, отличающиеся от нормального распределения, и порядковые данные описаны медианой и интерквартильным размахом ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для сравнения четырех групп пациентов использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса [21]. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали  $p_{mg} < 0,05$ . Далее группы попарно сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми признавались различия величин при уровне  $p < 0,017$  - в случае сравнения 3-х групп,  $p < 0,013$  - при сравнении 4-х групп. Качественные показатели описаны в виде абсолютных и относительных величин, которые сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Мантеля-Хэнзеля на правдоподобие. В зависимости от значений абсолютных частот в клетках таблицы сопряженности использовали также критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Взаимосвязь между показателями анализировали непараметрическим методом Спирмена. Корреляционные связи признавались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Оценку силы корреляции производили в зависимости от значения коэффициента корреляции ( $r$ ):  $r < 0,25$  - слабая корреляция;  $0,25 < r < 0,7$  - умеренная корреляция;  $r > 0,7$  - сильная корреляция.

### **ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ, ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Общеизвестно, что основными клиническими симптомами и признаками, позволяющими выявить наличие у пациента ХСН, являются одышка, утомляемость, отеки нижних конечностей, снижение толерантности пациента к физической нагрузке и другие.

По данным ряда авторов у пожилых пациентов клинические проявления ХСН стерты из-за наличия сопутствующих нарушений опорно-двигательного аппарата, наличия церебро-васкулярной патологии и снижения физической выносливости [44]. Однако именно в этом возрасте частота встречаемости коморбидной патологии у пациентов достигает 98%, а у больных с ХСН сочетанная патология встречается в 92% случаев [166]. Основная проблема коморбидности заключается во взаимном отягощении течения и увеличении риска неблагоприятных исходов сосуществующих заболеваний, а также трудностях диагностики из-за наличия схожих клинических проявлений. Так, у пациентов, страдающих ХСН, клинические симптомы неспецифичны и могут быть проявлением целого ряда других заболеваний: ожирения, анемии, болезней дыхательной системы, интоксикаций различного происхождения, психических расстройств.

Наряду с этим, одним из наиболее сложно диагностируемых заболеваний при ХОБЛ является ХСН, что обусловлено наличием схожих симптомов, несмотря на различный механизм их образования. Так, одышка при ХОБЛ возникает из-за нарушения газообмена на фоне снижения эластичности альвеол и хронического воспалительного процесса. Кроме того, при спадении мелких бронхов развивается необратимая бронхообструкция, приводящая к экспираторной одышке. Такой клинический симптом как сердцебиение при ХОБЛ

часто возникает вследствие использования бронходилататоров, которые способствуют учащению ЧСС. Нередко у больных ХОБЛ развиваются НРС и, в частности, ФП. Очевидно, что у пациентов с ФП и ХОБЛ, на фоне увеличения ЧСС и укорочения диастолы, проявления ХСН будут более выражены и вскоре приведут к декомпенсации СН [56].

Оценка физикальных данных у пациентов с ХСН и ХОБЛ также затруднена. Так, перкуторная и аускультативная картина сердца может быть значительно искажена при наличии эмфиземы легких [34]. Кроме того, при анализе толерантности пациента с ХСН к физической нагрузке и определении ФК ХСН следует учитывать наличие коморбидной патологии и, в частности, бронхообструктивных заболеваний, которые могут оказывать влияние на результаты исследования.

В последнее время большое внимание уделяется изучению особенностей СН у коморбидных больных. Учитывая распространенность и ХОБЛ и ФП, представляет научный и практический интерес изучение клинических проявлений у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ.

### **3.1. Сравнительный анализ клинических симптомов сердечной недостаточности и толерантности к физической нагрузке у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью**

Использование ШОКС является неотъемлемой частью объективного обследования пациентов с ХСН. Диагностическое значение данного метода заключается не только в определении наличия и степени выраженности симптомов и признаков СН, но и в динамической оценке эффективности проводимой медикаментозной терапии. Кроме того, уже на этапе первичного контакта с пациентом, имеется возможность предварительно дифференцировать схожие симптомы ХСН и ХОБЛ: оценить способность пациента принять горизонтальное положение вне приступа удушья, а также определить локализацию, скорость возникновения и плотность отеков.

Оценка клинических симптомов и признаков по шкале ШОКС в исследуемых группах отражена в таблице 4.

Таблица 4

## Результаты ШОКС у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
Значение ШОКС, балл	6 [5; 7]	5 [4; 6] $p_1 = 0,199$	8 [6; 10] $p_2 = 0,185$ $p_3 < 0,001$	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: р-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 3 и 2 группы,  $p_2$ -сравнение основной и 2 группы,  $p_3$ -сравнение основной и 3 группы.

Сравнительный анализ клинических проявлений ХСН в исследуемых группах позволил выявить более высокий балл по ШОКС у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ по сравнению с аналогичным показателем в группе ХСН и ФП без ХОБЛ на 37,5% ( $p < 0,001$ ). Вместе с тем, выраженность клинических симптомов СН у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП статистически значимо не отличалась ( $p = 0,185$ ). При межгрупповом анализе значений ШОКС в группе с ХСН и ХОБЛ без ФП и группе с ХСН и ФП без ХОБЛ также не выявлены статистически значимые отличия ( $p = 0,199$ ).

Результаты исследования позволяют судить о более выраженных проявлениях СН у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ, что обусловлено наличием хронической бронхообструкции. Вместе с тем сопутствующая ФП у больных ХОБЛ не оказывала значимого влияния на результаты ШОКС.

При интерпретации полученных данных установлено, что основную группу составили преимущественно больные с II ФК (34,5%) и III ФК ХСН (37,9%),

вместе с тем во 2-й и 3-й группах преобладали пациенты со II ФК ХСН (78,8% и 60% соответственно) ( $p < 0,017$ ) (рисунок 1)

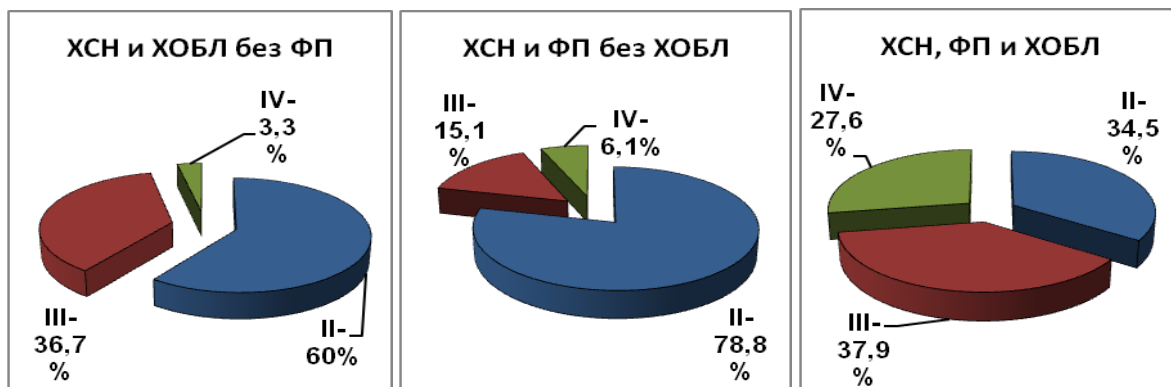


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от ФК ХСН

При детальном анализе частоты встречаемости клинических симптомов и признаков СН в исследуемых группах следует обратить внимание на более высокую встречаемость одышки в покое у больных основной группы по сравнению с соответствующим показателем у пациентов 3-й группы ( $p = 0,003$ ), что обусловлено дополнительным нарушением вентиляции легких по обструктивному типу (таблица 5, рисунок 2).

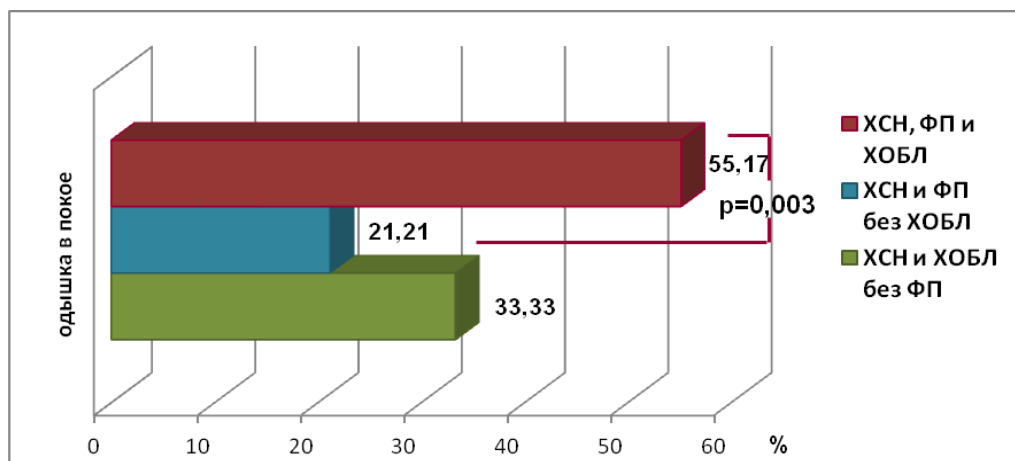


Рисунок 2. Частота встречаемости одышки у пациентов исследуемых групп

Кроме того, пациенты основной группы статистически значимо чаще старались занять вынужденное положение сидя в постели в сравнении с данным симптомом у пациентов 3-й группы ( $p = 0,004$ ) (рисунок 3).

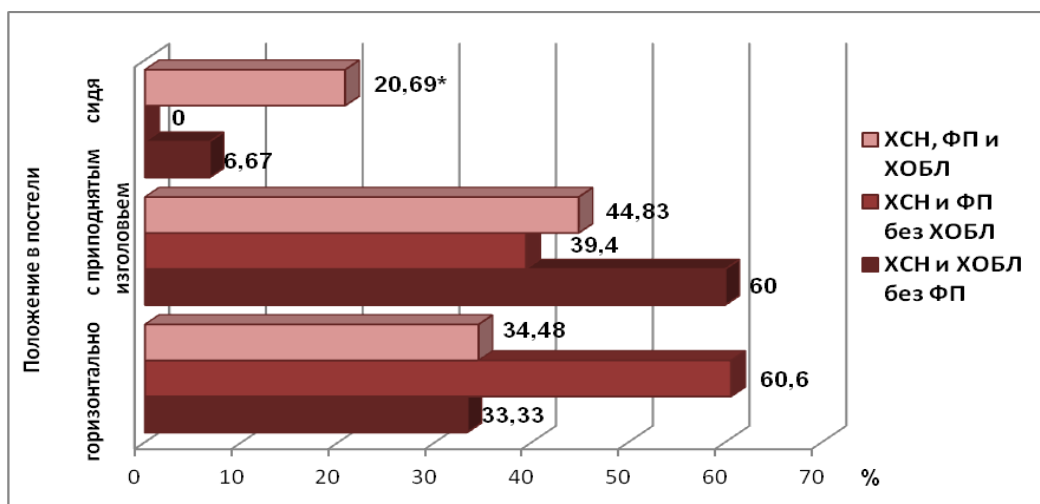
Частота встречаемости клинических симптомов и признаков ХСН по ШОКС у пациентов исследуемых групп

Показатель \ Группы	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>mg</sub>
Одышка: 0 – нет, 1-при нагрузке, 2- в покое (%)	0 - 0 1 - 66,67 2 - 33,33	0 - 0 1 - 78,79 2 - 21,21	0,231	0 - 0 1 - 44,83 2 - 55,17	0,086	<b>0,003</b>	<b>0,012</b>
Изменилась ли за последнюю неделю масса тела: 0- нет, 1-увеличилась (%)	0 - 80 1 - 20	0 - 78,79 1 - 21,21	0,857	0 - 68,97 1 - 31,03	0,240	0,303	0,431
Жалобы на перебои в работе сердца:0-нет, 1-есть (%)	0 - 76,67 1 - 23,33	0 - 33,33 1 - 66,67	<b>&lt;0,001</b>	0 - 27,59 1 - 72,41	<b>&lt;0,001</b>	0,611	<b>0,001</b>
В каком положении находится в постели: 0-горизонтально, 1- с приподнятым головным концом, 2-сидя (%)	0 - 33,33 1 - 60 2 - 6,67	0 - 60,6 1 - 39,4 2 - 0	0,065	0 - 34,48 1 - 44,83 2 - 20,69	0,104	<b>0,004</b>	<b>0,006</b>



Набухшие шейные вены: 0-нет, 1-лежа, 2-сидя (%)	0 - 40 1 - 60 2 - 0	0 - 66,66 1 - 30,3 2 - 6,06	0,045	0 - 48,28 1 - 41,38 2 - 10,34	0,078	0,268	0,055
Хрипы в легких: 0-нет, 1 – нижние отделы, 2 - до лопаток, 3 - над всей поверхностью легких (%)	0 - 23,33 1 - 73,34 2 - 3,33 3 - 0	0 - 57,58 1 - 42,42 2 - 0 3 - 0	<b>0,005</b>	0 - 6,9 1 - 72,41 2 - 20,69 3 - 0	0,017	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Наличие ритма галопа: 0- нет, 1 –есть (%)	0 - 70 1 - 30	0 - 100 1 - 0	<b>0,001</b>	0 - 100 1 - 0	<b>0,011</b>	0,230	<b>0,001</b>
Печень: 0-не увеличена, 1- до 5см, 2- более 5см (%)	0 - 56,67 1 - 43,33 2 - 0	0 - 66,66 1 - 27,27 2 - 6,07	0,204	0 - 44,83 1 - 55,17 2 - 0	0,405	0,041	0,125
Отеки: 0-нет, 1- пастозность, 2-отеки, 3-анасарка (%)	0 - 0 1 - 26,67 2 - 73,33 3 - 0	0 - 0 1 - 18,18 2 - 81,82 3 - 0	0,367	0 - 0 1 - 24,14 2 - 75,86 3 - 0	0,879	0,444	0,625
Уровень САД: 0-более 120, 1- от 100 до 120, 2- менее 100 мм.рт.ст. (%)	0 - 70 1 - 23,33 2 - 6,67	0 - 63,64 1 - 30,3 2 - 6,06	0,768	0 - 51,72 1 - 44,83 2 - 3,45	0,161	0,461	0,432

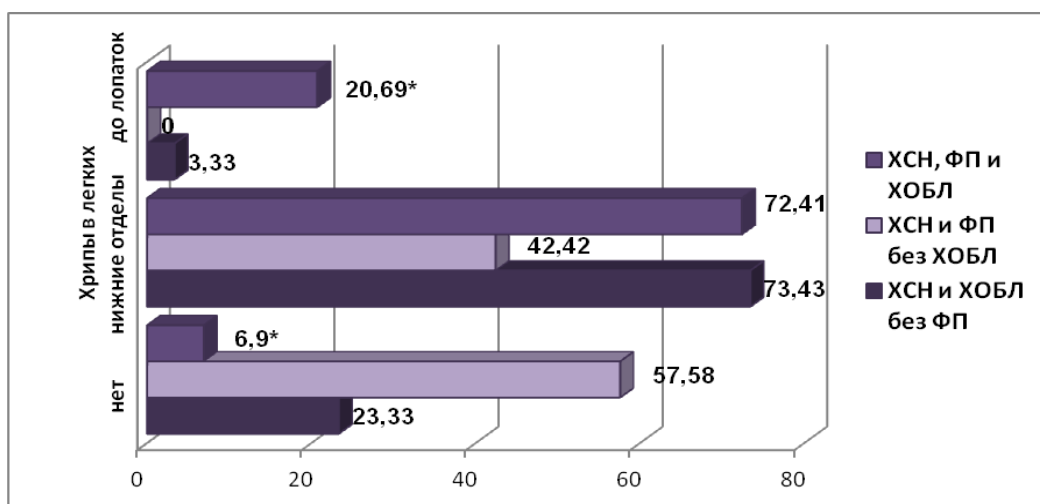
Примечание: р-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 3 и 2 группы,  $p_2$ -сравнение основной и 2 группы,  $p_3$ -сравнение основной и 3 группы.



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 3-й группой.

Рисунок 3. Частота встречаемости вынужденного положения в постели у пациентов исследуемых групп

При выполнении объективного обследования пациентов установлено, что в группе ХСН, ФП и ХОБЛ хрипы выслушивались до уровня лопаток значительно чаще, чем у больных ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), что, по-видимому, обусловлено сочетанием бронхиальной обструкции и венозного застоя (рисунок 4).



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 3-й группой.

Рисунок 4. Частота встречаемости хрипов в легких у пациентов исследуемых групп

Частота встречаемости и степень выраженности таких клинических признаков, как набухшие шейные вены, отеки и уровень систолического

артериального давления, значимо не отличались у пациентов основной и 2-й группы, а также пациентов основной и 3-й группы. Сравнительный анализ показал отсутствие значимых различий частоты встречаемости одышки у пациентов основной и 2-й группы, что, по-видимому, связано с наличием хронической бронхообструкции в обеих группах.

Одышка является субъективной составляющей самочувствия пациента. По данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, 93% пациентов с ХСН в Российской Федерации предъявляют жалобы на одышку [47]. Согласно исследованию IMPROVEMENT одной из самых частых жалоб у пациентов с ХСН является именно одышка (98,4%), а такие специфичные симптомы, как периферические отеки и кашель, по частоте встречаемости находятся лишь на 2 и 7 позиции (73% и 45,6% соответственно). Нарушение ФВД также, в большинстве случаев (93%), приводит к ощущению пациентом одышки, и только в 63% случаев пациенты предъявляют жалобы на кашель [10].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ, в группах пациентов с хроническим бронхообструктивным синдромом была оценена степень тяжести одышки с использованием модифицированной шкалы Медицинского исследовательского центра (mMRC) [70].

Исследование одышки по специализированной шкале mMRC проводили всем пациентам с ХОБЛ на этапе выписки из стационара или достижения стабильного состояния в условиях амбулаторного лечения (таблица 6).

По данным настоящего исследования получены следующие результаты: медиана степени выраженности одышки в группе ХСН, ФП и ХОБЛ составила 3 балла, что соответствует тяжелой одышке, при которой во время ходьбы пациентам приходится останавливаться примерно через каждые 100 метров.

Межгрупповой анализ позволил установить, что степень тяжести одышки у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ статистически значимо не отличалась от данного показателя в группе ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,999$ ), что связано с наличием коморбидной кардиопульмональной патологии в обеих группах, при которой

инспираторная одышка, обусловленная СН, усугубляется обструктивными изменениями и нарушением выдоха.

Таблица 6

Сравнительная характеристика степени тяжести одышки по шкале mMRC у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
Значение mMRC, балл	2 [2; 2]	3 [2; 3] <b><math>p_1=0,015</math></b>	3 [2; 3] $p_2=0,086$ $p_3=0,999$	<b>0,0001</b>

Примечание: р-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 2 и 1 группы,  $p_2$ -сравнение основной и 1 группы,  $p_3$ -сравнение основной и 2 группы.

Наряду с этим, следует отметить, отчетливую тенденцию более выраженной одышки у пациентов основной группы при сравнении с таковой в группе пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,086$ ).

Кроме того сравнительный анализ полученных результатов позволил выявить статистически значимо более высокую степень выраженности одышки у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП, чем в группе больных ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,015$ ). Следует отметить, что длительность ХОБЛ в группах статистически значимо не различалась.

В таблице 7 представлены результаты сравнительной оценки показателей ФВД у пациентов с ХОБЛ (1-я, 2-я и основная группы). При анализе данных ФВД установлено, что в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ показатель ФЖЕЛ статистически значимо был ниже соответствующего показателя у больных ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,015$ ), а также отмечалась отчетливая тенденция к более низкому значению по сравнению с показателем в группе больных ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,051$ ).

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
ФЖЕЛ,% от должного	60,0 [54,8; 64,7]	60,3 [58,4; 62,3]  $p_1=0,968$	51,3 [35; 61,3]  $p_2=0,015$ $p_3=0,051$	<b>0,014</b>
ОФВ <sub>1</sub> ,% от должного	45,5 [39,0; 55,6]	50,1 [41,8; 60,6]  $p_1=0,983$	40 [29,7; 47,7]  $p_2=0,284$ $p_3=0,016$	<b>0,035</b>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ,%	64,54 [59,41; 75,09]	60,4 [53,02; 68,27]  $p_1=0,945$	49,94 [44,02; 53,66]  $p_2=0,013$ $p_3=0,049$	<b>0,041</b>

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, p-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 2 и 1 группы,  $p_2$ -сравнение основной и 1 группы,  $p_3$ -сравнение основной и 2 группы.

Кроме того, у пациентов основной группы отмечался более низкий показатель ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с аналогичным показателем в группе с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,016$ ).

Следует отметить, что взаимосвязь между снижением ОФВ<sub>1</sub> и частотой рецидивирования ФП ранее продемонстрирована в крупном проспективном исследовании COPENHAGEN. Авторы заявляют об увеличении эпизодов ФП в 2 раза при снижении ОФВ<sub>1</sub> менее 80% от должных величин [107]. По-видимому, гипоксия и гиперкапния приводят к тахикардии посредством активации САС, а использование высоких доз бронходилататоров обуславливает проаритмогенный эффект у больных ХОБЛ.

Основным спирометрическим диагностическим критерием ХОБЛ является отношение  $ОФВ_1$  к ФЖЕЛ равное менее 70%. По результатам настоящего исследования наименьшие значения показателя  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (49,94%) получены также у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, которые статистически значимо отличались от данного параметра у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,013$ ) и имели отчетливую тенденцию к более низкому значению по сравнению с показателем у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,049$ ).

Таким образом, в основной группе установлены более низкие значения ФЖЕЛ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  в сравнении с аналогичными параметрами в 1-й группе и более низкие значения показателя  $ОФВ_1$  в сравнении с данным параметром у пациентов 2-й группы.

Как известно, одним из частых симптомов у пациентов с ХСН является сердцебиение. По данным исследования IMPROVEMENT, в реальной клинической практике 80,4% пациентов с ХСН предъявляли жалобы на сердцебиение [10].

Согласно полученным данным средние значения ЧСС у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ составили  $84,78 \pm 2,5$  удара в минуту и были выше ЧСС в группе ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,013$ ) и группе ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,008$ ). Значимых различий ЧСС у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ получено не было ( $p=0,305$ ), что обусловлено назначением препаратов, урежающих ЧСС, в группах пациентов с ХСН и ФП.

Внутригрупповой анализ частоты сокращений желудочков сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ позволил распределить пациентов в подгруппы с тахи-, нормо- и брадисистолической формой ФП (рисунок 5).

Установлено, что в основной и 3-й группе преобладали преимущественно пациенты с нормосистолической формой ФП (75,8% и 69% соответственно). Причем, частота встречаемости нормосистолической формы ФП в группах достоверно не различалась ( $p>0,05$ ).

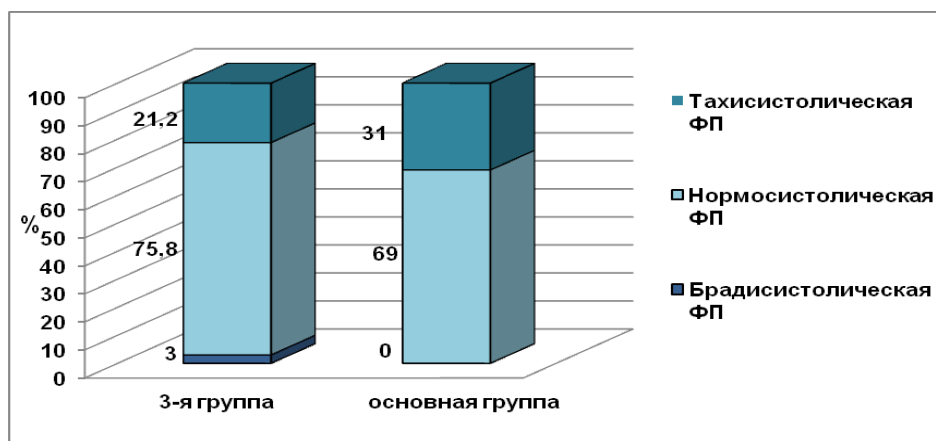


Рисунок 5. Частота выявления разных форм ФП у пациентов исследуемых групп

Таким образом, у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ частота встречаемости и степень тяжести клинических симптомов и признаков обусловлена в основном наличием кардиопульмональной патологии, при этом сопутствующая ФП не оказывала значимого влияния на клинические проявления.

Использование 6МТХ является объективным методом оценки функционального статуса пациента с ХСН. Сравнительный анализ результатов нагрузочного теста в исследуемых группах представлен в таблице 8.

Таблица 8

Показатели теста 6-минутной ходьбы у пациентов исследуемых групп

Группы	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
Показатель				
Средние значения	301,08±12,12	306,07±15,68	247,96±14,33	
дистанции 6-мин ходьбы, м		$p_1 = 0,999$	$p_2 = 0,393$ $p_3 = 0,093$	0,068

Примечание:  $p$  - достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$  - сравнение 3 и 2 группы,  $p_2$  -сравнение основной и 2 группы,  $p_3$  -сравнение основной и 3 группы.

Анализ результатов настоящего исследования позволил установить, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ за 6 минут преодолели дистанцию на 53,12 метров меньше, чем пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП и на 58,11 метров меньше, чем пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ, однако разница являлась статистически незначимой ( $p=0,393$  и  $p=0,093$  соответственно).

Среднее расстояние, которое преодолели пациенты основной группы за 6 минут, свидетельствует о наличии II и III ФК ХСН и соответствует полученным данным по шкале ШОКС. Наряду с этим у пациентов 2-й и 3-й группы результаты 6МТХ соответствовали II ФК ХСН.

Анализируя функциональные возможности пациента, следует учитывать зависимость полученных результатов от таких параметров как возраст, ИМТ, степень тренированности, состояние опорно-двигательного аппарата и сопутствующие заболевания [61, 77]. Следовательно, диагностическая значимость определения функционального статуса больного с помощью 6МТХ возрастает при проведении теста в динамике, у одного и того же пациента, для определения эффективности проводимой терапии [22, 37].

Таким образом, при оценке толерантности пациентов с ХСН к физической нагрузке по результатам 6МТХ статистически значимых различий между группами не установлено ( $p>0,017$ ).

### **3.2. Оценка качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью при сочетании фибрилляции предсердий и хронической обструктивной болезни легких**

Характеризуя состояние пациента с ХСН, следует уделить особое внимание оценке его самочувствия, психическому состоянию посредством Миннесотского опросника КЖ больного ХСН (MLHFQ).

Опросник MLHFQ характеризует не только физическую составляющую КЖ пациента, но и определяет эмоциональный и социальный статус больного. Ряд научных исследований подтверждает клиническое значение MLHFQ, отражая зависимость между уровнем КЖ и клиническими данными, функциональными



возможностями пациента [122, 182]. Кроме того, при сравнении различных методик оценки КЖ пациентов с СН, наиболее высокой чувствительностью, по данным зарубежного мета-анализа, обладал именно Миннесотский опросник [121].

В настоящем исследовании показатели качества жизни оценивали у пациентов с ХСН основной, 2-й и 3-й групп (таблица 9).

Таблица 9

## Оценка качества жизни у пациентов с ХСН исследуемых групп

Группы / Показатель	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
Значение MLHFQ, балл	50,4±3,36	44,71±3,38 $p_1=0,726$	53,56±3,4 $p_2=0,999$ $p_3=0,179$	0,162

Примечание: р-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 3 и 2 группы,  $p_2$ -сравнение основной и 2 группы,  $p_3$ -сравнение основной и 3 группы.

Согласно полученным данным показатели КЖ в группе ХСН, ФП и ХОБЛ варьировали от 16 до 83 баллов, при максимально возможном количестве – 105 баллов. Более высокий средний балл по MLHFQ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП обусловлен наличием коморбидной кардиопульмональной патологии, при которой пациенту трудно дифференцировать, связаны ли симптомы с ХСН или клинические признаки усугубляются в связи с наличием бронхообструкции. Однако следует подчеркнуть, что различия между группами были статистически не значимыми.

Детальный анализ физической, социальной и эмоциональной составляющей КЖ пациентов так же не позволил выявить статистически значимых различий при сравнении данных показателей в группе ХСН, ФП и ХОБЛ, группе ХСН и ХОБЛ без ФП, а также ХСН и ФП без ХОБЛ (рисунок 6).

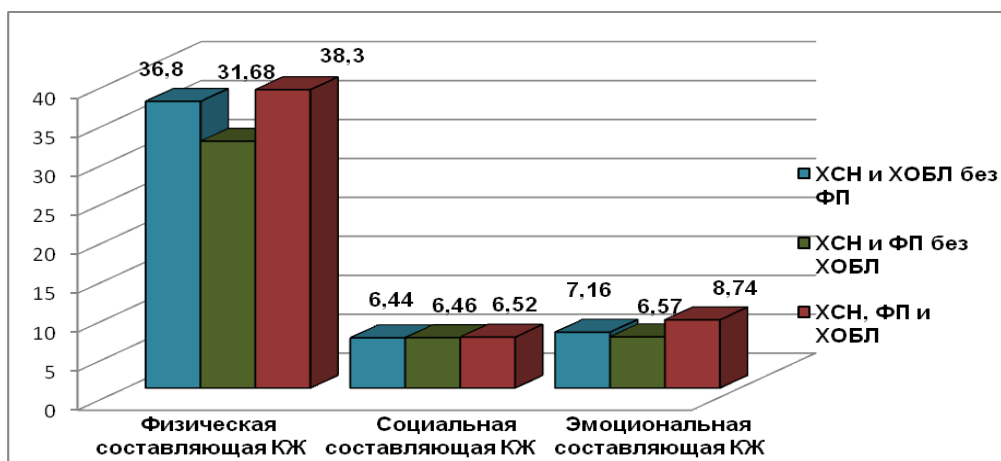


Рисунок 6. Показатели физической, социальной и эмоциональной составляющей КЖ у пациентов исследуемых групп

Сравнительный анализ позволил установить, что КЖ пациентов обусловлено наличием ХСН и не зависит от этиологии СН и сопутствующей бронхопульмональной патологии.

Таким образом, у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ клинические симптомы СН более выражены, а жалобы на одышку в покое, стремление занять вынужденное положение в постели и хрипы в легких до уровня лопаток встречались статистически значимо чаще. Кроме того, пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели более высокую степень тяжести одышки по опроснику mMRC. Установленные различия, несомненно, связаны с наличием хронической бронхообструкции у пациентов основной группы.

Степень выраженности клинических проявлений ХСН и уровень толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП статистически значимо не различались, что подтверждает трудности определения этиологической причины наличия тех или иных симптомов и синдромов, а также необходимость использования дополнительных инструментальных и лабораторных методов диагностики кардиальной и легочной патологии.

#### **ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

Согласно данным современной литературы у пациентов с ХСН различной этиологии широко изучены особенности ремоделирования ЛЖ. Известно, что у больных ФП преобладает ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ [43, 46, 117, 154]. В связи с нарушением систолы предсердий, повышается КДД и увеличивается толщина стенки ЛЖ для поддержания оптимального КДО и ФВ ЛЖ. По мере прогрессирования гемодинамических нарушений происходит увеличение объемных параметров ЛП и ЛЖ. Морфометрические и объемные изменения ЛЖ при ФП постепенно способствуют нарушению ударного объема и ФВ ЛЖ [49]. Интересен тот факт, что при перегрузке ЛП давлением и усугублении ЛГ дальнейший прогноз у пациентов с ХСН и ФП будет зависеть от функции ПЖ, которая часто нарушена у больных ХОБЛ [162]. Кроме того, сочетание ФП и систолической дисфункции ПЖ существенно ухудшает гемодинамику и приводит к неблагоприятному исходу в 80% случаев [162].

Как известно, у пациентов с ХСН и ХОБЛ основные процессы ремоделирования заключаются в изменении размеров полости и стенок ПЖ, а также его функции. Однако показатели ПЖ, измеряемые в условиях рутинной ЭхоКГ, не дают полного представления об изменениях внутрисердечной гемодинамики. В ряде исследований также установлено изменение объемных, структурных и функциональных показателей ЛЖ у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [45]. Таким образом, наличие ХОБЛ у пациентов обуславливает необходимость мониторинга структурно-функционального состояния, как правых, так и левых отделов сердца.

Особого внимания заслуживает тот факт, что нарушение геометрии и функции ПЖ и ПП являются одними из основных факторов риска развития ФП

[102]. Кроме того, количество пароксизмов ФП зависит от уровня давления в ЛА, базального диаметра ПЖ и площади ПП [168].

Учитывая актуальность проблемы ХСН у коморбидных больных, особое внимание в работе уделено изучению изменений морфометрических и функциональных характеристик сердца у пациентов с сочетанием ХСН, ФП и ХОБЛ. Проведено сравнение основной группы со 2-й и 3-й группами попарно для определения влияния как ХОБЛ, так и ФП на ремоделирование левых и правых отделов сердца.

#### **4.1 Сравнительный анализ структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у пациентов исследуемых групп**

Анализ структурно-функциональных показателей левых отделов сердца позволил установить у пациентов основной группы (ХСН, ФП и ХОБЛ) на 32,1% более низкие значения ИОЛП в сравнении с аналогичным показателем у пациентов 3-й группы (ХСН и ФП без ХОБЛ) ( $p=0,001$ ), преимущественно за счет статистически значимых различий таких линейных характеристик как передне-задний размер ( $p=0,001$ ) и медиально-латеральный размер ЛП ( $p=0,008$ ) (таблица 10). Вместе с тем значения ИОЛП у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ превышали соответствующий показатель у больных ХОБЛ без ССЗ (рисунок 7). Так, ИОЛП в основной группе был на 27,3% ( $p=0,006$ ), а в 3-й группе на 47,3% ( $p < 0,001$ ) больше данного показателя в группе ХОБЛ без ССЗ. Следует подчеркнуть, что согласно нормативным показателям объема ЛП (до 29 мл/м<sup>2</sup>) [68], полученные результаты позволяют судить об увеличении ЛП и у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и, особенно, у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, что обусловлено, прежде всего, наличием ФП у пациентов обеих групп [53].

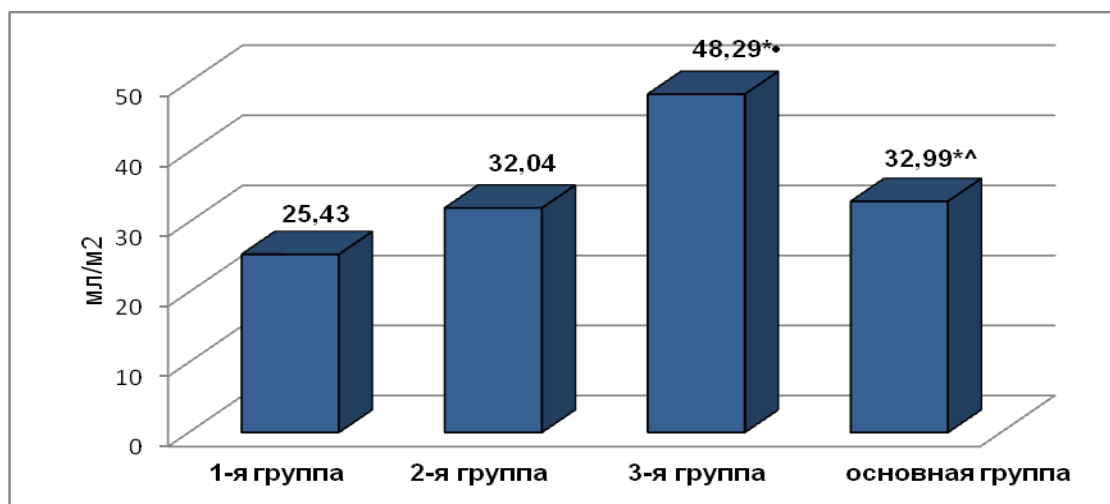
При сравнении линейных и объемных параметров ЛП у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов 2-й группы (ХСН и ХОБЛ без ФП) статистически значимые различия получены не были.

Эхокардиографические показатели левых отделов сердца у пациентов исследуемых групп

Группы Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>	p <sub>mg</sub>
Аорта в, мм	37 [35;38]	37 [36;38]	0,998	37,5 [36;40]	0,313	0,915	37 [37;39]	0,257	0,954	0,992	0,154
Аорта осн, мм	38 [36;40]	38 [36;40]	0,999	38 [35;40]	0,987	0,989	39 [36;40]	0,990	0,996	0,941	0,809
ЛП, мм	38 [37;40]	40 [39;42]	0,632	47 [41,5;50]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	43 [40;45]	<b>0,007</b>	0,599	0,064	<b>&lt;0,001</b>
ПЗР ЛП, мм	39 [36;40]	40 [39;42]	0,829	46 [43;49,5]	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	41 [37;43]	0,425	0,904	<b>0,003</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ИПЗР ЛП, мм/м <sup>2</sup>	19,05 [18,23;21,39]	20,1 [19,05;21,79]	0,917	23,41 [21,85;25,24]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	20,22 [19,17;22,46]	0,877	0,969	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
МЛР ЛП, мм	50 [47;53]	51 [48;56]	0,919	58 [53,5;62,5]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	52 [48;56]	0,757	0,999	<b>0,008</b>	<b>&lt; 0,001</b>
ИМЛР ЛП, мм/м <sup>2</sup>	25 [21,94;28,27]	27,18 [23,91;29,59]	0,851	29,98 [27,71;31,49]	<b>&lt;0,001</b>	0,023	25,68 [23,96;29,13]	0,904	0,999	<b>0,008</b>	<b>0,001</b>
ВНР ЛП, мм	51 [48;54]	56 [51;58]	0,201	63 [59,5;68,5]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	57 [52;64]	<b>0,002</b>	0,894	0,038	<b>&lt; 0,001</b>
ИВНР ЛП, мм/м <sup>2</sup>	26,37 [23,79;27,18]	27,18 [25,0;29,61]	0,547	32,91 [30,57;34,75]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	29,51 [26,85;32,09]	<b>0,009</b>	0,841	0,063	<b>&lt;0,001</b>
ОЛП, мл	50 [44;56]	60 [52;77]	0,024	94,5 [78,5;110]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	66 [52;72]	<b>0,008</b>	0,982	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,43 [22,78;28,16]	32,04 [27,13;37,27]	0,018	48,29 [40,78;55,35]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	32,99 [27,32;38,92]	<b>0,006</b>	0,999	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
КДР, мм	50 [49;54]	52 [49;54]	0,972	51 [48;55]	0,978	0,977	52 [50;54]	0,980	0,955	0,992	0,801

ИКДР, мм/м <sup>2</sup>	26,16 [24,27;28,25]	25 [24,11;28,99]	0,982	25,95 [23,74;29,27]	0,997	0,990	26,6 [24,6;27,96]	0,995	0,979	0,988	0,964
КСР, мм	34 [32;37]	36 [33;42]	0,787	35,5 [32;38]	0,987	0,992	35 [33;38]	0,996	0,997	0,996	0,482
ИКСР, мм/м <sup>2</sup>	17,14 [16,38;19,02]	18,09 [16,67;19,55]	0,986	17,78 [16,38;20,50]	0,993	0,998	17,77 [16,39;19,41]	0,992	0,997	0,999	0,633
КДО, мл	123 [116;144]	140 [118;144]	0,814	130 [111,5;144]	0,998	0,926	133 [120;143]	0,821	0,966	0,827	0,663
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	64,58 [58,38;71,17]	67,11 [60,66;74,56]	0,832	64,62 [56,59;76,45]	0,996	0,875	67,53 [58,96;71,13]	0,826	0,984	0,839	0,826
КСО, мл	49 [42;59]	60 [45;70]	0,662	54 [45;61,5]	0,901	0,983	52 [46;62]	0,806	0,975	0,982	0,445
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	25,42 [20,93;28,16]	27,15 [24,04;37,04]	0,724	27,46 [22,08;32,39]	0,912	0,994	26,98 [24,31;31,18]	0,818	0,997	0,991	0,377
ИНО, мл/г	0,49 [0,42;0,59]	0,40 [0,39;0,47]	0,188	0,40 [0,35;0,43]	<0,001	0,369	0,42 [0,39;0,47]	0,180	0,998	0,321	<0,001
ММЛЖ, г	235 [226;308]	320 [264;354]	0,098	337 [291;380]	0,003	0,995	304 [256;359]	0,088	0,988	0,982	0,005
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	134,25 [108,54; 147,08]	152,38 [138,89; 182,68]	0,109	171,29 [150,09; 194,33]	0,002	0,989	149,77 [131,18; 185,66]	0,079	0,994	0,990	0,003
ИОТ	0,45 [0,39;0,49]	0,50 [0,48;0,53]	0,004	0,51 [0,49;0,58]	<0,001	0,999	0,49 [0,46;0,50]	0,228	0,964	0,077	<0,001
МЖП, мм	11 [11;12]	13 [12;14]	<0,001	14 [12;15]	<0,001	0,994	13 [12;14]	0,019	0,999	0,326	<0,001
ЗСЛЖ, мм	11 [10;12]	13 [12;13]	0,001	13 [12;14]	<0,001	0,996	12 [12;13]	0,012	0,999	0,150	<0,001

Примечание: р-достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 2 и 1 группы,  $p_2$ -сравнение 3 и 1 группы,  $p_3$ -сравнение 3 и 2 группы,  $p_4$ -сравнение основной и 1 группы,  $p_5$ -сравнение основной и 2 группы,  $p_6$ -сравнение основной и 3 группы.



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 1-й группой, • -  $p < 0,013$  в сравнении со 2-й группой, ^ -  $p < 0,013$  в сравнении с 3-й группой.

Рисунок 7. Значения индексированного показателя объема ЛП у пациентов исследуемых групп

Таким образом, наибольшие значения ИОЛП наблюдались в группе пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ и были статистически значимо выше соответствующего показателя у больных других групп.

Полученные результаты свидетельствуют о существенном вкладе НРС и, в частности, ФП в изменение объемных и линейных характеристик предсердий на фоне асинхронных сокращений у пациентов основной и 3-й групп. Полученные различия у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, несмотря на наличие ФП у больных обеих групп, можно объяснить тем, что причинами формирования ФП у пациентов с ХОБЛ является не только дилатация полостей предсердий, но и реактивный фиброз на фоне гипоксии, воспалительного процесса и окислительного стресса [28, 29]. Кроме того, нельзя исключить и влияние медикаментозной терапии ХОБЛ, улучшающей функциональное состояние бронхо-легочной системы, на параметры правых и левых отделов сердца, в частности, предсердий. Ранее в научных работах было установлено, что использование ГКС и бронходилататоров в течение 2-х недель способствует уменьшению объемных параметров предсердий и ПЖ [13]. Согласно данным зарубежных авторов применение ГКС оказывает

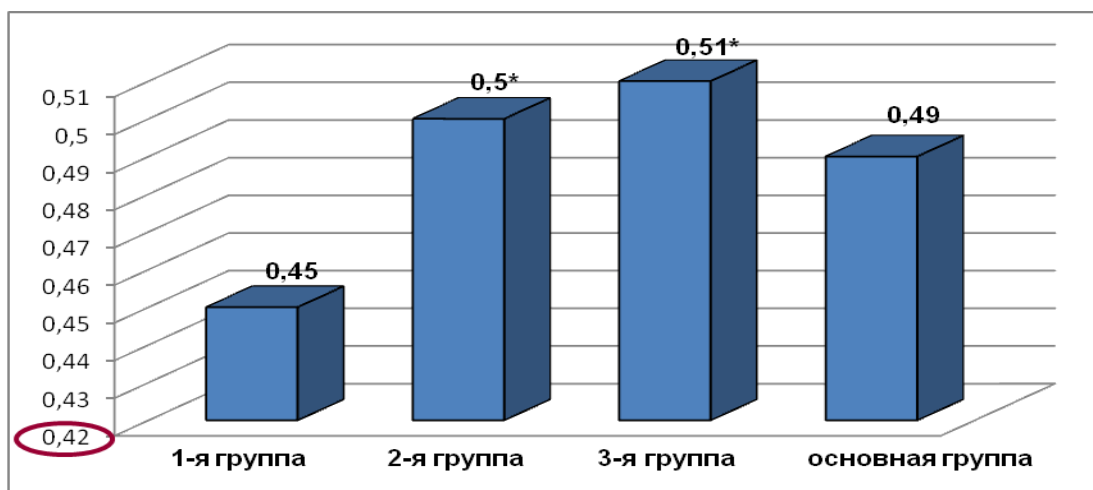
положительное влияние на течение ФП даже в отсутствие использования антиаритмической терапии [165]. Можно предположить, что в этих исследованиях медикаментозная терапия изменяла состояние внутрисердечной гемодинамики и тем самым уменьшала частоту рецидивирования эпизодов ФП. Следует отметить, что все лекарственные препараты, уменьшающие систолическое давление в ЛА, оказывают благоприятное влияние на состояние кардио-респираторной системы [25].

Анализ данных настоящего исследования позволил установить отсутствие статистически значимой разницы линейных (КДР и КСР), объемных характеристик (КДО и КСО) ЛЖ и их индексированных показателей у пациентов исследуемых групп.

Оценка структурного ремоделирования миокарда ЛЖ позволила выявить статистически значимые различия толщины ЗСЛЖ у пациентов с ХСН всех групп с показателями у больных ХОБЛ без ССЗ. Так, значения ЗСЛЖ в диастолу у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ превышали аналогичный показатель в группе ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,012$ ). Показатели толщины ЗСЛЖ и МЖП у пациентов 2-й и 3-й групп значимо отличались от значений данных параметров в группе ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,001$  и  $p<0,001$  соответственно для ЗСЛЖ) и ( $p<0,001$  в каждой группе для МЖП). При сравнении толщины стенок ЛЖ в основной группе с данными показателями во 2-й и 3-й группе значимых различий получено не было.

Следует подчеркнуть, что значения ИОТ у пациентов с ХСН основной группы, 2-й и 3-й группы статистически значимо не отличались. При анализе данного показателя в 1-й, 2-й и 3-й группах установлено, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП и ХСН и ФП без ХОБЛ определялся более высокий ИОТ в сравнении с показателем у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,004$  и  $p<0,001$  соответственно) (рисунок 8).

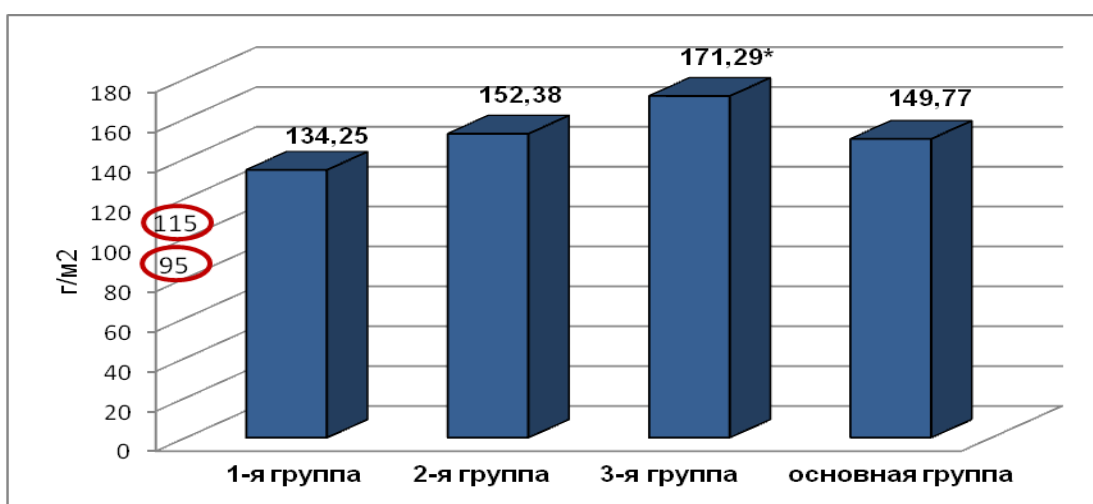




Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 1-й группой.

Рисунок 8. Значения индекса относительной толщины стенок у пациентов исследуемых групп

Важно обратить внимание, что статистически значимые различия показателей ММЛЖ и ИММЛЖ выявлены только между 1-й и 3-й группами (рисунок 9). Так, по результатам ЭхоКГ исследования у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ значения ММЛЖ и его индексированного показателя были статистически значимо выше по сравнению с аналогичными параметрами в группе ХОБЛ без ССЗ (на 25,4%,  $p = 0,002$  при оценке ИММЛЖ).



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 1-й группой.

Рисунок 9. Значения ИММЛЖ у пациентов исследуемых групп

Следует отметить, что медиана значений ИОТ у пациентов с ХОБЛ без ССЗ, как и у пациентов других исследуемых групп, превышала допустимую верхнюю границу - 0,42 (рисунок 8). Кроме того, у больных всех групп ИММЛЖ был выше значений 95 мг/м<sup>2</sup> для женщин и 115 мг/м<sup>2</sup> для мужчин, что, согласно современным рекомендациям, свидетельствует о наличии гипертрофии ЛЖ (рисунок 9) [150]. Важно подчеркнуть, что у пациентов основной, 2-й и 3-й групп в 100% случаях наблюдалась АГ и в 14,3% случаев – у больных 1-й группы.

Формированию ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХОБЛ без ССЗ в последнее время уделяется особое внимание. Полученные результаты у пациентов с хронической бронхообструкцией можно интерпретировать как последствия компенсаторного механизма, направленного на коррекцию уровня гипоксемии за счет увеличения минутного объема крови [58].

Для пациентов с ХСН на фоне ХОБЛ актуален адаптационный механизм, проявляющийся увеличением ММЛЖ в ответ на повышение констриктивного влияния перикарда, которое происходит под действием увеличивающегося объема ПЖ.

С учетом значений ИОТ и ИММЛЖ пациенты в группах были распределены в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ (таблица 11). Как представлено в таблице 13, у пациентов в исследуемых группах преимущественно встречалась концентрическая гипертрофия ЛЖ. Причем, пациенты с ХСН имели ремоделирование ЛЖ по типу концентрической гипертрофии статистически значимо чаще в сравнении с пациентами с ХОБЛ без ССЗ, однако частота встречаемости данного типа ремоделирования в основной группе, 2-й и 3-й группах значимо не отличалась. Нормальная геометрия ЛЖ была установлена только у 10,7% пациентов с ХОБЛ без ССЗ. Важно подчеркнуть, что у больных данной группы в 50% случаев встречалась концентрическая гипертрофия и в 25% случаев – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых показано, что основным типом ремоделирования ЛЖ у пациентов со II стадией ХОБЛ является концентрическая гипертрофия ЛЖ [18].

Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп

Группы Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)
Нормальная геометрия	10,7%	0%	0%	0%
Концентрическое ремоделирование	14,3%	3,3%	3%	3,4%
Концентрическая гипертрофия	50%	90%*	97%*	89,7%*
Эксцентрическая гипертрофия	25%	6,7%	0%	6,9%

Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой.

При проведении межгруппового анализа показателя ИНО установлены статистически значимо меньшие его значения у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ в сравнении с группой ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ).

Систолическую функцию ЛЖ оценивали на основании определения основных параметров сократительной способности миокарда ЛЖ (таблица 12). Отличий в функциональной активности ЛЖ по показателям МО, УО и его индексированного показателя (УИ) в исследуемых группах установлено не было. Однако показатель СИ, рассчитанный как отношение МО к площади поверхности тела, в группе пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ статистически значимо превышал аналогичный показатель у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,013$ ). Анализируя влияние взаимосвязи УО и ЧСС на величину МО, можно утверждать, что полученные различия связаны со статистически значимо большим уровнем ЧСС в группе ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с показателем у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,013$ ) и у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p = 0,008$ ).

Показатели сократительной способности ЛЖ у пациентов исследуемых групп

Группы Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>	p <sub>mg</sub>
УО, мл	75 [69;90]	75 [66;80]	0,984	71,5 [67;80]	0,977	0,990	75 [69;86]	0,992	0,996	0,977	0,458
УИ, мл/м <sup>2</sup>	38,95 [35,44;41,88]	36,79 [33,84;39,25]	0,957	35,9 [33,67;42,87]	0,908	0,937	39,25 [34,84;43,45]	0,988	0,922	0,919	0,353
МО, мл/мин	5,40 [4,92;6,32]	5,69 [4,29;6,16]	0,982	5,76 [4,88;6,32]	0,970	0,994	6,42 [5,36;8,19]	0,153	0,059	0,294	<b>0,042</b>
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	2,87 [2,56;3,10]	2,77 [2,33;3,09]	0,996	2,98 [2,52;3,25]	0,991	0,986	3,25 [2,75;3,79]	0,132	<b>0,013</b>	0,264	<b>0,022</b>
ФВ, %	61 [58;64]	58 [56;61]	0,321	58 [51;60]	<b>0,009</b>	0,997	58 [54;62]	<b>0,011</b>	0,998	0,999	<b>0,018</b>
ФУ, %	32 [30;35]	31 [27;32]	0,201	31 [27,5;32]	0,214	0,999	30 [28;31]	<b>0,010</b>	0,986	0,994	<b>0,026</b>
МС, г/см <sup>2</sup>	153,03 [143,32;170,79]	144,73 [137,5;150,3]	0,546	124 [108,34;143,3]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,008</b>	147,11 [120,8;160,32]	0,579	0,983	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>

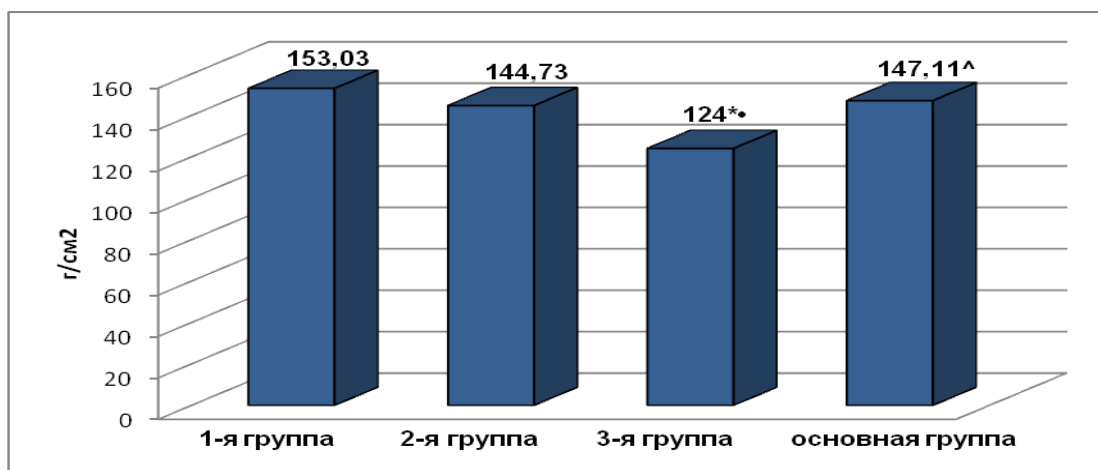
Примечание: p-достоверность различий, p<sub>mg</sub> – межгрупповое сравнение 4-х групп, p<sub>1</sub>-сравнение 2 и 1 группы, p<sub>2</sub>-сравнение 3 и 1 группы, p<sub>3</sub>-сравнение 3 и 2 группы, p<sub>4</sub>-сравнение основной и 1 группы, p<sub>5</sub>-сравнение основной и 2 группы, p<sub>6</sub>-сравнение основной и 3 группы.

Как известно, показатель ФУ является линейным параметром, отражающим сократительную способность миокарда, и рассчитывается как отношение разницы КДР и КСР ЛЖ к КДР ЛЖ [67]. Принимая во внимание, что ФУ зависит от линейных размеров ЛЖ в систолу и диастолу, вызывает интерес определение данного параметра у пациентов исследуемых групп. По результатам настоящего исследования выявлено, что значения ФУ различались только в группах пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,010$ ), что, по-видимому, связано с наличием зон гипокинеза и акинеза ЛЖ у пациентов основной группы (у 41,38% - ИБС, у 13,8% - ИМ в анамнезе).

Еще одним параметром, определяющим функциональную активность ЛЖ, является МС. В настоящее время не вызывает сомнений, что повышение МС – предиктор гипертрофии и растяжения кардиомиоцитов при ССЗ. Однако в ряде работ показано отсутствие взаимосвязи между выраженностью МС и уровнем ВНР, а также типом ремоделирования ЛЖ [23]. Полученные результаты авторы связывают с лабильным уровнем ВНР, зависящим от множества факторов. Вместе с тем доказано, что у пациентов, страдающих ХОБЛ, МС характеризует раннее ремоделирование ЛЖ [90].

Детальный анализ результатов настоящего исследования позволил выявить существенные различия значений МС в группах пациентов с ХОБЛ (основная группа, 1-я и 2-я группы) и группой пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа). Так, показатель МС в группе ХСН, ФП и ХОБЛ превышал аналогичный показатель у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,005$ ), для которых был характерен наиболее низкий уровень МС по сравнению с другими группами. Важно подчеркнуть, что значения МС в группах пациентов с ХОБЛ (основная, 1-я и 2-я группы) значимо не отличались (рисунок 10).

Результаты сравнительного анализа можно объяснить наличием кардиореспираторных взаимоотношений у пациентов с ХОБЛ и повышением гемодинамической нагрузки, как на левый, так и на правый желудочки сердца.



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 1-й группой, • -  $p < 0,013$  в сравнении со 2-й группой, ^ -  $p < 0,013$  в сравнении с 3-й группой.

Рисунок 10. Значения показателей МС у пациентов исследуемых групп

Следует отметить, что при проведении корреляционного анализа достоверной взаимосвязи между показателем МС и уровнем маркеров СН (NT-proBNP и MR-proANP) получено не было.

Согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца 2015 г. наиболее достоверной характеристикой сократительной способности миокарда ЛЖ является расчет ФВ ЛЖ по модифицированному методу Симпсона [150].

Так как медиана ФВ ЛЖ в исследуемых группах значительно превышала 50%, все пациенты имели преимущественно сохраненную ФВ ЛЖ. Наибольший показатель ФВ ЛЖ установлен у пациентов с ХОБЛ без ССЗ, который статистически значимо отличался от аналогичного показателя в группах пациентов с НРС - ХСН, ФП и ХОБЛ ( $p=0,011$ ) и ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,009$ ).

Согласно данным литературы более 50% пациентов с ХСН имеют сохраненную и промежуточную ФВ ЛЖ [123]. В структуре ХСН с сохраненной ФВ лидирующие позиции занимает артериальная гипертензия, ФП и ХОБЛ [93]. Следует отметить, что, несмотря на возможности современной ЭхоКГ и доплерЭхоКГ, диагностика ХСН с сохраненной ФВ у пациентов с кардиопульмональной патологией при помощи данных методов исследования

достаточно сложна. Кроме того, на фоне постоянной формы ФП оценка диастолической функции желудочков затруднена [50].

Таким образом, в настоящем исследовании показатели диастолической функции ЛЖ были оценены в группе ХОБЛ без ССЗ и группе ХСН и ХОБЛ без ФП (таблица 13).

Таблица 13

Показатели количественной оценки диастолической функции ЛЖ у пациентов исследуемых групп

Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>
V <sub>E</sub> МК, м/с	0,49 [0,38; 0,63]	0,52 [0,38; 0,56]	0,951
V <sub>A</sub> МК, м/с	0,71 [0,63; 0,76]	0,72 [0,67; 0,82]	0,219
V <sub>E/A</sub> МК, м/с	0,72 [0,59; 0,78]	0,71 [0,58; 0,74]	0,244

Примечание: p-достоверность различий, p<sub>1</sub> - сравнение 2-й и 1-й групп.

В результате статистического анализа в 1-й и 2-й группах выявлены более низкие значения показателей отношения максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения (V<sub>E/A</sub>) в сравнении с установленными показателями у здоровых лиц. Значимых межгрупповых различий получено не было (p=0,244). Как известно, данные изменения трансмитрального потока (V<sub>E/A</sub> <1) характерны для I типа диастолической дисфункции ЛЖ или нарушенной релаксации ЛЖ.

Результаты ряда научных работ соответствуют представленным в настоящем исследовании данным о нарушении диастолической функции ЛЖ у больных с ХОБЛ независимо от наличия ССЗ [18, 35, 36, 58]. Авторы выделяют факторы, приводящие к увеличению жесткости миокарда с последующим нарушением его диастолического наполнения. Так, активация РААС и САС на фоне гипоксии тканей способствует изменению гемодинамики и увеличению центрального АД в связи с изменением ЧСС и активацией прессорных медиаторов. Кроме того, известно, что нарушение обмена электролитов в кардиомиоцитах, возникающее вследствие гипоксемии, также способствует

увеличению жесткости волокон миокарда и развитию диастолической дисфункции ЛЖ.

Следует отметить, что в патогенезе формирования диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП существенную роль оказывает наличие у пациентов АГ. По данным настоящего исследования АГ встречалась в 100% случаев у больных 2-й группы. Так как известно, что основа структурно-функционального ремоделирования ЛЖ при АГ - нарушение активности РААС и САС с изменением общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и последующим нарушением внутрисердечной гемодинамики, полученные изменения в группе ХСН и ХОБЛ без ФП являются очевидными. Тем не менее, при анализе характеристик диастолической функции ЛЖ достоверных межгрупповых различий у пациентов с ХОБЛ без ССЗ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП получено не было.

Таким образом, выявлены структурно-функциональные особенности левых отделов сердца для каждой группы больных. Так, анализ показателей ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП позволил выявить увеличение ОЛП и его индексированного показателя, а также толщины стенок ЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ), ИОТ в сравнении с аналогичными показателями в группе ХОБЛ без ССЗ. Установленные изменения морфометрических характеристик левых отделов сердца у пациентов данной группы связаны с влиянием основного заболевания сердечно-сосудистой системы, приводящего к гипертрофии и нарушению диастолического наполнения ЛЖ с последующим изменением геометрических показателей ЛП и ЛЖ. Кроме того, существенный вклад в изменение диастолической функции ЛЖ оказывает изменение геометрии ПЖ у пациентов с наличием ХЛС на фоне ХОБЛ. Как известно, при увеличении размеров ПЖ происходит смещение межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ с изменением его геометрии. Наряду с этим, при увеличении объема ПЖ перикард оказывает сдавливающий эффект на желудочки сердца [57]. По данным настоящего исследования в структуре пациентов ХСН и



ХОБЛ без ФП доля пациентов с ХЛС составила 23,33% и достоверно не отличалась от данного показателя в группе ХСН, ФП и ХОБЛ (27,6%) ( $p>0,05$ ).

В свою очередь, интересным представляется анализ морфофункциональных изменений сердца у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ. В данной группе отмечалось статистически значимо более выраженное увеличение линейных и объемных характеристик ЛП и их индексированных показателей в сравнении с аналогичными показателями в группе ХСН и ХОБЛ без ФП и группе ХСН на фоне ФП и ХОБЛ. Различия объемных характеристик предсердий у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП обусловлены изменением внутрисердечной гемодинамики на фоне асинхронных неполноценных сокращений предсердий с последующим увеличением нагрузки на ЛЖ сердца. Существенные отличия показателей объемных и линейных характеристик ЛП у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ и пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ связаны с разными механизмами развития НРС у пациентов основной группы (дилатация и фиброз предсердий), а также с использованием бронходилататоров для лечения ХОБЛ, которые за счет уменьшения преднагрузки оказывают положительное влияние на размеры предсердий.

Наиболее низкие значения МС в группе ХСН и ФП без ХОБЛ объяснимы и соответствуют закону Лапласа - уровень МС прямо пропорционален объему ЛЖ и обратно пропорционален толщине миокарда ЛЖ, которая имела наибольшие значения у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ.

При анализе структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, установлены более высокие ИОЛП, ИВНР, а также толщина ЗСЛЖ в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с ХОБЛ без ССЗ. Следует обратить внимание, что достоверных отличий структурно-функциональных показателей ЛЖ у пациентов с ХСН не выявлено.

Таким образом, в связи с отсутствием достоверных критериев для выявления ХСН у пациентов с ФП и ХОБЛ по данным ультразвукового

исследования сердца, а также невозможностью определения показателей диастолической функции ЛЖ при подобных НРС, очевидна необходимость оценки структурно-функциональных особенностей правых отделов сердца.

#### **4.2 Сравнительный анализ показателей ремоделирования правых отделов сердца у пациентов исследуемых групп**

В связи с высокой распространенностью сосуществования ХСН и ХОБЛ, поиск адекватных методов определения морфометрических показателей и функциональной активности ПЖ является одной из актуальных проблем здравоохранения в течение последних нескольких десятилетий. Трудности оценки объемных характеристик и систолической функции ПЖ связаны с его сложной геометрией, грубым трабекулярным строением и отсутствием поперечно расположенных кардиомиоцитов, что определяет особенности сокращения желудочка [66, 68, 74, 149, 150]. На протяжении длительного времени достоверными неинвазивными методами диагностики структурно-функционального состояния ПЖ остаются МРТ и компьютерная томография (КТ). Однако применение методов лучевой диагностики в рутинной практике ограничено высокой стоимостью исследований и наличием аллергических реакций на введение контрастных веществ. Использование новых методов количественной оценки размеров и функциональной активности ПЖ при проведении ультразвукового исследования сердца позволит оптимизировать раннюю диагностику ХСН на фоне сердечно-сосудистых и бронхо-легочных заболеваний.

Сравнительная оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца в исследуемых группах позволила установить межгрупповые различия (таблица 14).

При анализе данных ЭхоКГ установлено, что в группе ХСН, ФП и ХОБЛ индексированные показатели передне-заднего размера (ИПЗР) ПП и верхне-нижнего размера (ИВНР) ПП, определяемые из апикальной четырехкамерной позиции, превышали аналогичные показатели у пациентов с ХОБЛ без ССЗ

Эхокардиографические показатели правых отделов сердца у пациентов исследуемых групп

Группа Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>	p <sub>mg</sub>
ПЗР ПП, мм	34 [33;38]	35 [34;39]	0,986	42 [40;44,5]	<0,001	<0,001	40 [37;41]	<0,001	0,018	0,268	< 0,001
ИПЗР ПП, мм/м <sup>2</sup>	18,29 [16,57;18,57]	18,33 [16,99;19,57]	0,990	21,37 [19,95;22,3]	<0,001	<0,001	20,2 [18,26;21,5]	0,008	0,114	0,228	< 0,001
МЛР ПП, мм	45 [42;48]	46 [45;50]	0,977	57 [51;60,5]	<0,001	<0,001	48 [43;51]	0,944	0,931	< 0,001	< 0,001
ИМЛР ПП, мм/м <sup>2</sup>	23,17 [21,2;24,29]	22,95 [21,7;25,84]	0,993	29,22 [25,36;31,32]	<0,001	<0,001	23,3 [21,92;26,4]	0,979	0,984	< 0,001	< 0,001
ВНР ПП, мм	46 [43;49]	50 [47;53]	0,242	58,5 [55;62]	<0,001	<0,001	53 [49;60]	<0,001	0,330	0,236	< 0,001
ИВНР ПП, мм/м <sup>2</sup>	26,37 [23,79;27,18]	27,18 [25,0;29,61]	0,831	32,91 [30,57;34,75]	<0,001	0,002	29,51 [26,85;32,0]	0,004	0,304	0,516	< 0,001
ОПП, мл	38 [33;46]	46 [37;56]	0,993	71 [61;81,5]	<0,001	<0,001	55 [46;64]	0,004	0,269	0,004	< 0,001
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	19,82 [17,72;22,08]	21,23 [18,1;27,75]	0,830	36,07 [32,29;42,15]	<0,001	<0,001	27,85 [23,53;31,0]	0,004	0,328	0,004	< 0,001
ПЖ, мм	28 [26;29]	28 [27;30]	0,671	29,5 [27,5;30]	0,218	0,996	30 [29;31]	<0,001	0,011	0,092	< 0,001
ИПЖ, мм/м <sup>2</sup>	13,93 [13,36;15,12]	14,47 [13,33;15,19]	0,997	14,86 [13,97;15,75]	0,439	0,999	15,53 [14,72;16,3]	0,008	0,012	0,780	0,012
КДП ПЖ, см <sup>2</sup>	27 [24;28]	30 [29;31]	0,002	32,25 [30;33]	<0,001	0,014	28 [27;31]	0,014	0,984	0,001	< 0,001
ИКДП ПЖ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	13,06 [11,81;14,77]	14,83 [13,89;16,40]	0,070	15,99 [15,24;17,48]	<0,001	0,046	14,52 [13,82;15,9]	0,239	0,998	0,007	< 0,001

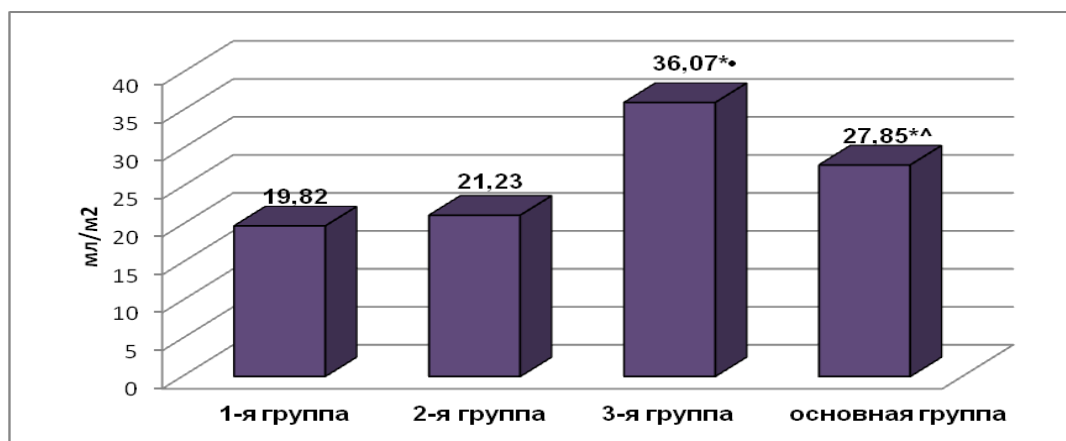
КСП ПЖ, см <sup>2</sup>	13 [12;13]	16 [14;17]	0,070	19 [19;20,85]	<0,001	<0,001	20 [18;21]	<0,001	< 0,001	0,991	< 0,001
ИКСП ПЖ, см <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>	6,49 [5,83;6,81]	7,73 [7,01;8,74]	0,084	9,79 [9,28;10,63]	<0,001	<0,001	9,84 [9,29;10,71]	<0,001	< 0,001	0,999	< 0,001
стПЖ, мм	5 [5;5]	7 [6;8]	<0,001	5 [5;7]	0,074	0,006	8 [6;8]	<0,001	0,997	< 0,001	< 0,001
СДПЖ, мм.рт.ст	30 [30;30]	30 [30;35]	0,995	35 [30;45]	<0,001	0,025	40 [32;45]	<0,001	0,001	0,993	< 0,001

Примечание: р-достоверность различий, р<sub>mg</sub> – межгрупповое сравнение 4-х групп, р<sub>1</sub>-сравнение 2 и 1 группы, р<sub>2</sub>-сравнение 3 и 1 группы, р<sub>3</sub>-сравнение 3 и 2 группы, р<sub>4</sub>-сравнение основной и 1 группы, р<sub>5</sub>-сравнение основной и 2 группы, р<sub>6</sub>-сравнение основной и 3 группы.

( $p=0,008$  и  $p=0,004$  соответственно), различий при этом с группой ХСН и ФП без ХОБЛ и группой ХСН и ХОБЛ без ФП получено не было.

Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели более низкие значения индексированного показателя медиально-латерального размера ПП (ИМЛР) по сравнению с пациентами ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p<0,001$ ), однако различий с 1-й и 2-й и группами не установлено. Следует отметить, что при анализе линейных характеристик ПП у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ установлены наибольшие значения ИМЛР в сравнении с индексированным показателем данного размера в остальных исследуемых группах ( $p<0,001$  для каждой из групп). Увеличение размеров ПП в группе ХСН и ФП без ХОБЛ связано, прежде всего, с нерегулярным сокращением предсердий, при котором нарушение активной систолы и неполноценная диастола, приводят к увеличению геометрии предсердий.

При оценке объемных показателей правых отделов сердца выявлено, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели более низкие значения индексированного объема правого предсердия (ИОПП) по сравнению с аналогичным показателем в группе ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,004$ ), однако показатели ИОПП как у пациентов основной группы, так и у пациентов 3-й группы существенно превышали допустимые значения ( $21 \text{ мл/м}^2$ ) [68]. Кроме того, ИОПП у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ статистически значимо превышал показатель у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p=0,004$ ). При межгрупповом сравнении объемных характеристик ПП (ОПП, ИОПП) у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ в сравнении с данными показателями в 1-й и 2-й группах получены высокосignificant различия (рисунок 11). Так, пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ имели ИОПП, превышающий на 47% аналогичный индексированный показатель в группе ХОБЛ без ССЗ ( $p<0,001$ ) и на 38,2% у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ). Несомненно, полученные различия связаны с дезорганизацией сокращений предсердий на фоне ФП с последующим расширением полости и увеличением объема, как левого, так и правого предсердий.



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 1-й группой, • -  $p < 0,013$  в сравнении со 2-й группой, ^ -  $p < 0,013$  в сравнении с 3-й группой.

Рисунок 11. Значение индексированного объема ПП у пациентов исследуемых групп

Интересным представляются более высокие значения линейных и объемных характеристик ПП у пациентов ХСН и ФП без ХОБЛ в сравнении с пациентами ХСН, ФП и ХОБЛ.

Как было указано ранее, предиктором развития ФП у пациентов с ХОБЛ (основная группа) являются не только размеры предсердий и увеличение диаметра ПЖ [162], но и реактивный фиброз предсердий, который возникает на фоне гипоксии, воспалительного процесса и окислительного стресса, и способствует развитию мелких очагов циркуляции возбуждения (re-entry) [28, 29]. Кроме того, под действием бронходилататоров, используемых для лечения ХОБЛ улучшается газообмен в альвеолах, уменьшается гипоксемия, что оказывает существенное влияние на механизмы легочного сосудистого сопротивления. Снижение постнагрузки на правый желудочек обуславливает уменьшение объемных характеристик правых отделов сердца и, в частности, ОПП. Аналогичные результаты были продемонстрированы в работе О.Н. Бурнашкиной (2015г) [13].

Сравнительный анализ структурных изменений ПЖ позволил выявить статистически значимо более высокое значение толщины свободной стенки ПЖ у

пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с данным показателем у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p < 0,001$ ).

Межгрупповой анализ структурно-функциональных показателей правых отделов сердца позволил установить, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП размеры стенки ПЖ были больше, чем в группе больных ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и группе ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p = 0,006$ ).

У пациентов с сочетанной кардиопульмональной патологией (группа ХСН, ФП и ХОБЛ и группа ХСН и ХОБЛ без ФП) толщина свободной стенки ПЖ статистически значимо не различалась ( $p > 0,013$ ) и свидетельствовала о наличии гипертрофии правого желудочка у пациентов обеих групп. При этом следует отметить, что статистически значимой разницы при сравнении частоты встречаемости ХЛС у пациентов основной и 2-й группы не установлено (27,6% и 23,33% соответственно,  $p > 0,05$ ). Таким образом, полученные результаты указывают на то, что в развитии гипертрофии ПЖ существенную роль играет наличие хронической бронхообструкции и гипертензии МКК.

При анализе полученных результатов установлено, что индексированный показатель базального диаметра ПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ был статистически значимо больше, чем у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,012$ ). Однако статистически значимой разницы при межгрупповом сравнении данного показателя в группе больных ХСН, ФП и ХОБЛ и в группе ХСН и ФП без ХОБЛ получено не было ( $p = 0,092$ ). Интерпретируя полученные различия, следует обратить внимание на уровень систолического давления в легочной артерии и оценить степень его влияния на размеры ПЖ.

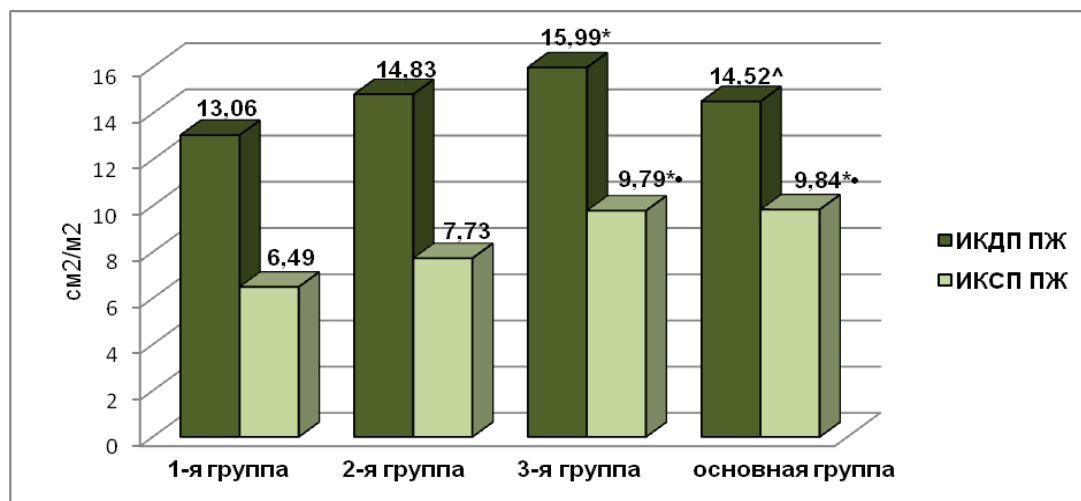
Значения расчетного давления в полости ПЖ у пациентов основной группы колебались в диапазоне от 30 до 75 мм.рт.ст. При выполнении статистического анализа был получен наибольший уровень СДПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, который на 28,8% превышал аналогичный показатель в группе ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и на 24,3% - в группе ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,001$ ). Вместе с тем

при сравнении данного показателя с группой ХСН и ФП без ХОБЛ статистически значимые различия не выявлены ( $p > 0,013$ ).

Таким образом, более выраженные изменения диаметра ПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ связаны с влиянием высокой постнагрузки, развивающейся на фоне НРС. Как известно, стенки ПЖ намного тоньше по сравнению со стенками мощного ЛЖ, и вследствие выраженной легочной гипертензии быстро развивается дилатация ПЖ [66]. В литературе отражены аналогичные данные о влиянии ФП на развитие ЛГ и увеличение размера ПЖ [102].

Так как ПЖ имеет сложную конфигурацию, определение линейных размеров не всегда отражает его истинную геометрию. В связи с этим были определены конечно-диастолическая и конечно-систолическая площади ПЖ.

При анализе результатов установлено, что наибольшие значения индексированного показателя КДП выявлены у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ в сравнении с аналогичным показателем в группе больных ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ ( $p = 0,007$ ) (рисунок 12).



Примечание: \* -  $p < 0,013$  в сравнении с 1-й группой, • -  $p < 0,013$  в сравнении со 2-й группой, ^ -  $p < 0,013$  в сравнении с 3-й группой.

Рисунок 12. Значения индексированных показателей конечно-диастолической и конечно-систолической площади ПЖ у пациентов исследуемых групп



Известно, что на фоне ХОБЛ происходят структурные изменения миокарда ПЖ с развитием его гипертрофии и увеличением жесткости [81]. Следовательно, более высокие значения ИКДП у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ могут быть обусловлены более податливым ПЖ.

При оценке индексированного показателя КСП ПЖ получены наибольшие значения данного показателя у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, которые соответствовали умеренным изменениям площади ПЖ, статистически значимые отличия между группами не выявлены [72, 150]. Так, показатель ИКСП ПЖ в группе пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ на 36% превышал данный показатель у пациентов с ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и на 21% индексированную площадь в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p < 0,001$ ).

Кроме того ИКСП ПЖ в группе пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ также статистически значимо отличался от аналогичного показателя у больных ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ) и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p < 0,001$ ) (рисунок 12).

Полученные межгрупповые различия ожидаемы и связаны с изменением размеров ПЖ у пациентов на фоне НРС, что в настоящей работе подтверждено статистически значимым увеличением базального диаметра ПЖ у данной категории пациентов.

Таким образом, при сравнении морфометрических характеристик ПЖ у пациентов основной группы получены более высокие значения ИОПП, базального размера ПЖ, а также толщины стенки ПЖ, и его ИКСП, чем у пациентов 1-й группы. При сравнении со 2-й группой у пациентов основной группы наблюдались статистически значимо более высокие индексированные показатели размера ПЖ и ИКСП ПЖ. Сравнительный анализ с показателями в 3-й группе выявил более высокие значения толщины свободной стенки ПЖ и более низкие значения ИОПП, ИКДП ПЖ у пациентов основной группы.

Систолическую функцию ПЖ в исследуемых группах оценивали на основании расчета показателей ФВ, ФИП и TAPSE (таблица 15). При значениях ФВ ПЖ  $< 44\%$ , ФИП  $< 32\%$  и TAPSE  $< 17$  мм сократительную способность ПЖ считали сниженной [68, 150].

Показатели сократительной способности ПЖ у пациентов исследуемых групп

Группа Показатели	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1 группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2 группа, n=30)	p <sub>1</sub>	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3 группа, n=33)	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>6</sub>	p <sub>mg</sub>
ФВ, %	49 [45;55]	48 [40;55]	0,998	45 [39;50]	0,065	0,570	39 [36;46]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,297	<b>&lt;0,001</b>
ФИП, %	52,0 [48,15;55,56]	48,0 [43,75;50,0]	0,552	38,29 [36,67;41,15]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	32,14 [28,57;33,33]	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>	<b>&lt;0,001</b>
TAPSE, мм	18 [16;20]	16 [14;19]	0,158	15,5 [14;17,5]	<b>0,013</b>	0,998	13,5 [12;15,5]	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,012</b>	0,036	<b>0,004</b>

Примечание: p-достоверность различий, p<sub>mg</sub> – межгрупповое сравнение 4-х групп, p<sub>1</sub>-сравнение 2 и 1 группы, p<sub>2</sub>-сравнение 3 и 1 группы, p<sub>3</sub>-сравнение 3 и 2 группы, p<sub>4</sub>-сравнение основной и 1 группы, p<sub>5</sub>-сравнение основной и 2 группы, p<sub>6</sub>-сравнение основной и 3 группы.

ФВ ПЖ определяли по модифицированному методу Симпсона.

В результате статистического анализа наименьшие значения медианы ФВ ПЖ, которые соответствовали 39%, были получены у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ. Так, при сравнении ФВ ПЖ в группе ХСН, ФП и ХОБЛ и группе ХОБЛ без ССЗ значения различались значимо ( $p < 0,001$ ). Кроме того ФВ ПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ была меньше аналогичного показателя в группе ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,002$ ). Межгрупповых различий ФВ ПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ получено не было ( $p = 0,297$ ). Важно подчеркнуть, что у пациентов основной группы в 65,5% случаев значения ФВ ПЖ были ниже порогового уровня (44%).

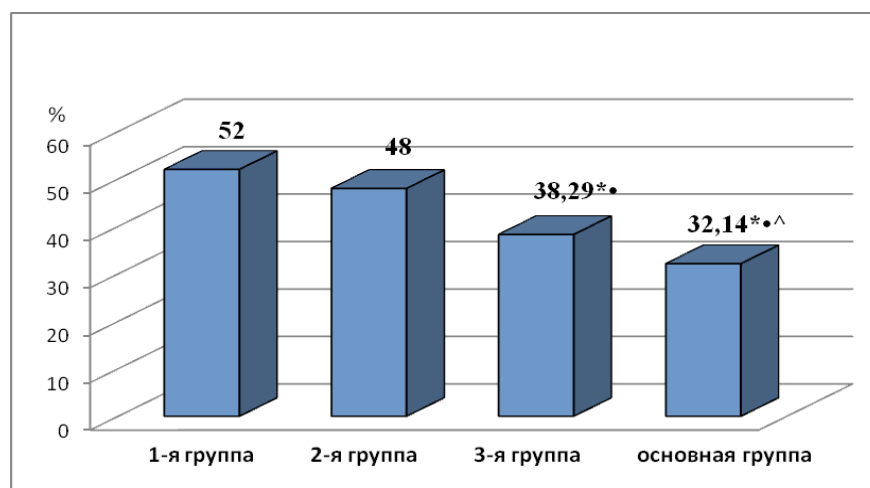
Согласно данным литературы значения ФВ ПЖ при ультразвуковом исследовании сердца слабо коррелировали с показателем функциональной активности миокарда ПЖ по данным МРТ [7], в связи с этим предложены другие методы количественной оценки систолической функции ПЖ. Одним из достоверных методов определения функционального состояния ПЖ является измерение TAPSE [7, 66, 74]. Кроме того известно, что функция ПЖ по TAPSE коррелирует со значениями ФВ, измеряемыми при катетеризации правых отделов сердца [66].

С помощью статистического анализа было установлено, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ имели наименьшие значения TAPSE, значимо отличающиеся от данного показателя в группе ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$  и  $p = 0,013$ ). Межгрупповых различий TAPSE у пациентов основной и 3-й группы не было получено ( $p > 0,013$ ). Однако TAPSE у пациентов основной группы значимо превышал соответствующий показатель у больных 2-й группы ( $p = 0,012$ ). Следует отметить, что медиана TAPSE в основной и 3-й группе была ниже порогового уровня, что, по данным литературы, при сочетании с повышенным давлением в МКК, соответствует неблагоприятному прогнозу [74]. Кроме того авторы отмечали, что для пациентов с ЛГ уровень TAPSE, соответствующий 18 мм, уже свидетельствовал о наличии дисфункции ПЖ.

В доступной научной литературе приведена таблица соответствий показателя TAPSE и значений ФВ ПЖ. Так, при значении систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца ниже 15мм, которое было получено в настоящем исследовании у пациентов основной группы, ФВ ПЖ оценивается как менее 40%.

Еще одним показателем, отражающим сократительную способность ПЖ, является ФИП, определяемое на основании расчетных значений КДП и КСП ПЖ. Согласно данным литературы ФИП коррелирует с ФВ ПЖ по данным МРТ и радионуклидной вентрикулографии [66].

Установлено, что наименьшие средние значения ФИП, соответствующие нарушению функции ПЖ по данным современных рекомендаций [150], определяются у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ. Значения ФИП в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ отличались от аналогичного показателя в остальных группах: на 38% меньше, чем у больных ХОБЛ без ССЗ ( $p<0,001$ ), на 32,3% меньше, чем у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ) и на 17,8% - по сравнению с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,011$ ) (рисунок 13).



Примечание: \* -  $p<0,013$  в сравнении с группой ХОБЛ без ССЗ, • -  $p<0,013$  в сравнении со группой ХСН и ХОБЛ без ФП, ^ -  $p<0,013$  в сравнении с группой ХСН и ФП без ХОБЛ.

Рисунок 13. Показатели фракционного измерения площади ПЖ у пациентов исследуемых групп

Кроме того были выявлены значимые различия значений ФИП между группой ХСН и ФП без ХОБЛ и группами с ХОБЛ без ССЗ ( $p < 0,001$ ), а также с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p = 0,001$ ).

Изучение взаимосвязи показателей сократительной способности миокарда ПЖ позволило установить прямую корреляционную связь умеренной силы между ФВ и значениями TAPSE ( $r = 0,516$ ,  $p = 0,006$ ), а также между ФВ и ФИП ( $r = 0,443$ ,  $p = 0,021$ ) у пациентов основной группы (рисунок 14 и 15).

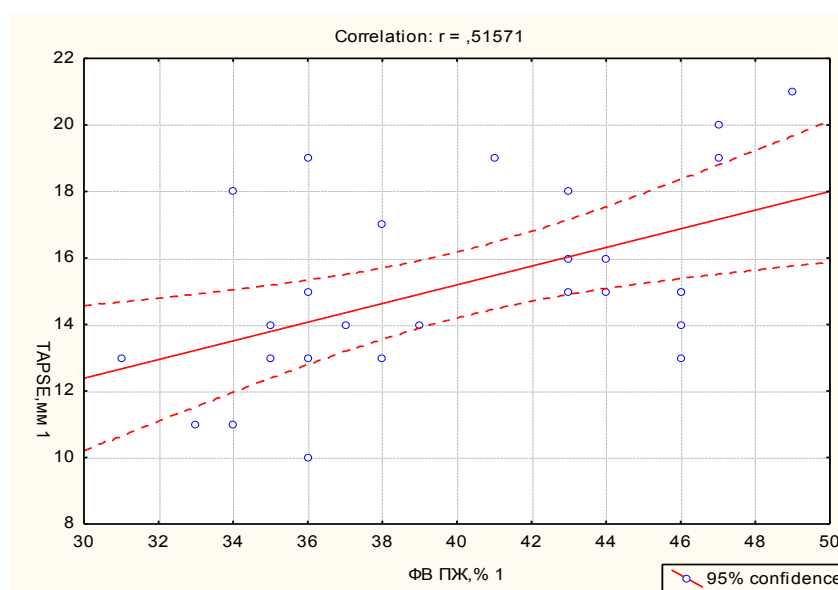


Рисунок 14. Взаимосвязь показателей ФВ ПЖ и TAPSE у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ

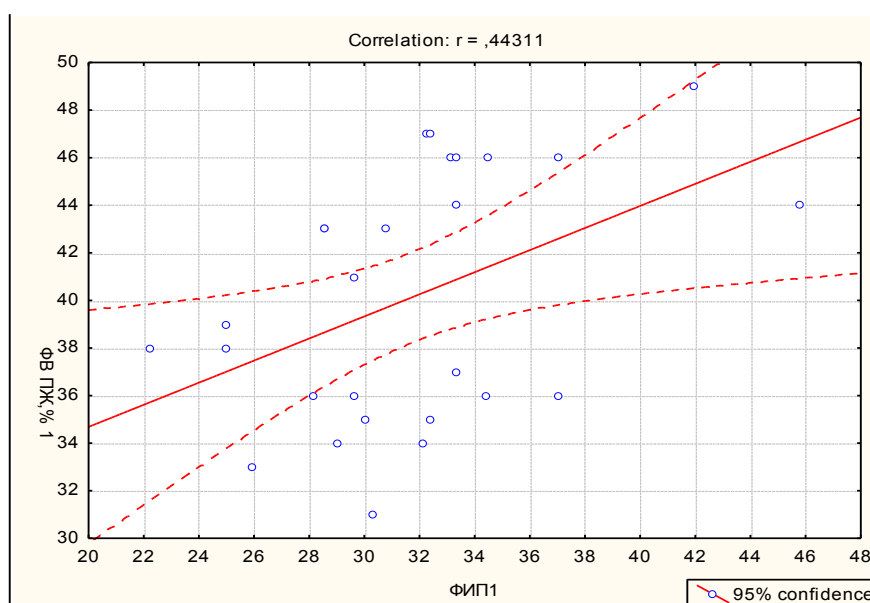


Рисунок 15. Взаимосвязь показателей ФВ ПЖ и ФИП у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ

Кроме того, корреляционный анализ позволил выявить обратную зависимость между сократительной способностью миокарда ПЖ (ФВ ПЖ) и уровнем систолического давления в МКК ( $r = -0,376$ ,  $p = 0,05$ ), что подтверждает влияние постнагрузки на развитие и прогрессирование правожелудочковой СН (рисунок 16).

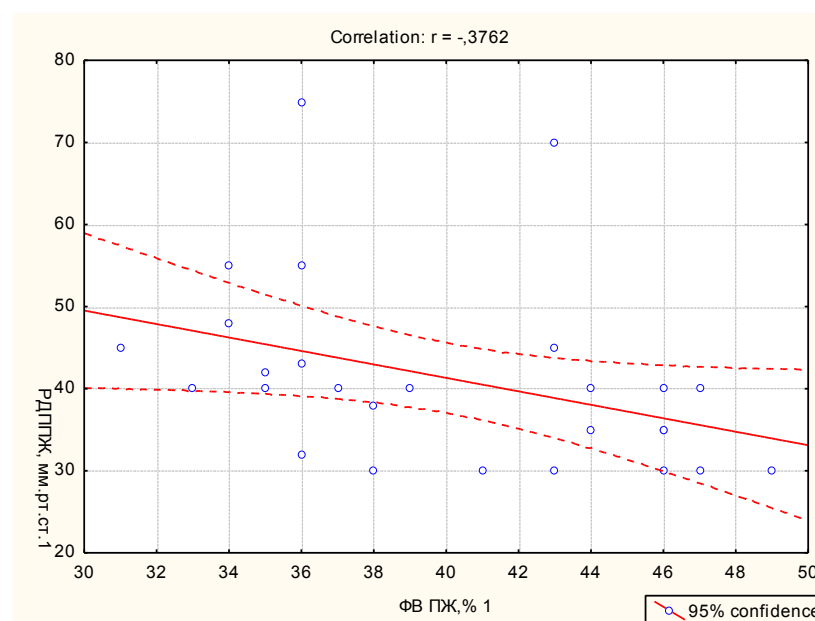


Рисунок 16. Взаимосвязь показателей ФВ ПЖ и расчетного давления в ПЖ у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ

Таким образом, при анализе структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ХОБЛ без ФП установлены статистически значимо больший индексированный показатель базального размера ПЖ и индексированный показатель КСП ПЖ, что обусловлено наличием более высокого уровня давления в МКК на фоне НРС и хронической бронхообструкции. Кроме того в группе ХСН, ФП и ХОБЛ получены более низкие показатели функциональной активности ПЖ (ФВ, ФИП и TAPSE), что связано с более значимой постнагрузкой на ПЖ и более выраженной его дилатацией. Выявленные структурно-функциональные изменения сердца обусловлены как наличием ФП, так и сочетанным влиянием НРС и хронической бронхообструкции на ремоделирование правых отделов сердца

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ позволил выявить более низкие индексированные показатели линейных размеров левого и правого предсердий (ИПЗР ЛП, ИМЛР ЛП, ИМЛР ПП) и их объема (ИОПП, ИОЛП), а также ИКДП ПЖ у больных основной группы, что, по-видимому, обусловлено различным механизмом формирования НРС, а также уменьшением гемодинамической нагрузки на левые и правые отделы сердца на фоне использования лекарственных препаратов для лечения хронической бронхообструкции. Кроме того, у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ определялись более высокие значения показателя толщины свободной стенки ПЖ, свидетельствующие о гипертрофии ПЖ. Следует отметить и более низкие значения ФИП у пациентов основной группы, что обусловлено наличием гипертрофии ПЖ с нарушением сократительной способности миокарда.

Подводя итог полученным данным, можно выделить следующие особенности ремоделирования сердца у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ: наличие увеличенных размеров и объемов ЛП и ПП, гипертрофии ЛЖ и ПЖ, дилатации ПЖ и увеличения его КСП, сниженной систолической функции ПЖ (ФВ, ФИП, TAPSE), повышенного СДПЖ.

Таким образом, сравнительный анализ результатов ЭхоКГ исследования позволил судить о влиянии как ФП, так и хронической бронхообструкции на структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с СН при сочетании ФП и ХОБЛ, что важно для уточнения патогенетических особенностей ремоделирования левых и правых отделов сердца у таких коморбидных больных.

## **ГЛАВА 5. АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ И СУРФАКТАНТНОГО БЕЛКА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

### **5.1. Сравнительный анализ концентрации натрийуретических пептидов разных типов у коморбидных пациентов с сердечной недостаточностью**

Согласно национальным клиническим рекомендациям ОССН и РКО по диагностике и лечению ХСН (2017г) диагноз СН может быть установлен на основании клинических симптомов и признаков, данных ЭхоКГ и уровня маркеров сердечной недостаточности (BNP или NT-proBNP) [37, 48].

Наибольшую значимость в диагностике ХСН приобретает исследование НУП у пациентов с коморбидной кардиопульмональной патологией, когда клинические признаки ХСН скрываются под общностью механизмов патогенеза и симптомов полиморбидных состояний.

НУП представляют собой биологически-активные соединения. Наиболее часто используются 2 типа НУП – ANP и BNP. Прогормоны А и В типа являются маркерами миокардиального стресса, так как секреция данных пептидов миоэндокардиальными клетками сердца зависит от объемной нагрузки и растяжения кардиомиоцитов. После секреции прогормоны расщепляются ферментами на активный и неактивный фрагменты (NT-proBNP для мозгового и MR-proANP для предсердного НУП) [20].

Общеизвестно, что у пациентов с ХСН в основе нарушения диастолической и/или систолической функции ЛЖ лежит изменение активности нейрогормональных систем - РААС и САС [60]. Увеличение концентрации предшественников мозгового (NT-proBNP) и предсердного (MR-proANP) НУП в ответ на увеличение гемодинамической нагрузки на сердце, является компенсаторной реакцией организма, направленной на коррекцию уровня активности РААС и САС.



В настоящее время в литературе встречаются данные о превалировании диагностической значимости NT-proBNP перед BNP, что связано с его более высокой чувствительностью и длительным периодом полувыведения. Исследование BNP или NT-proBNP позволяет диагностировать СН на ранних стадиях как при снижении систолической функции ЛЖ, так и при диастолической дисфункции ЛЖ [54, 85].

Статистический анализ результатов настоящего исследования позволил установить, что у пациентов с ХСН всех групп уровень NT-proBNP был выше референсного значения (125 пг/мл) (рисунок 17).

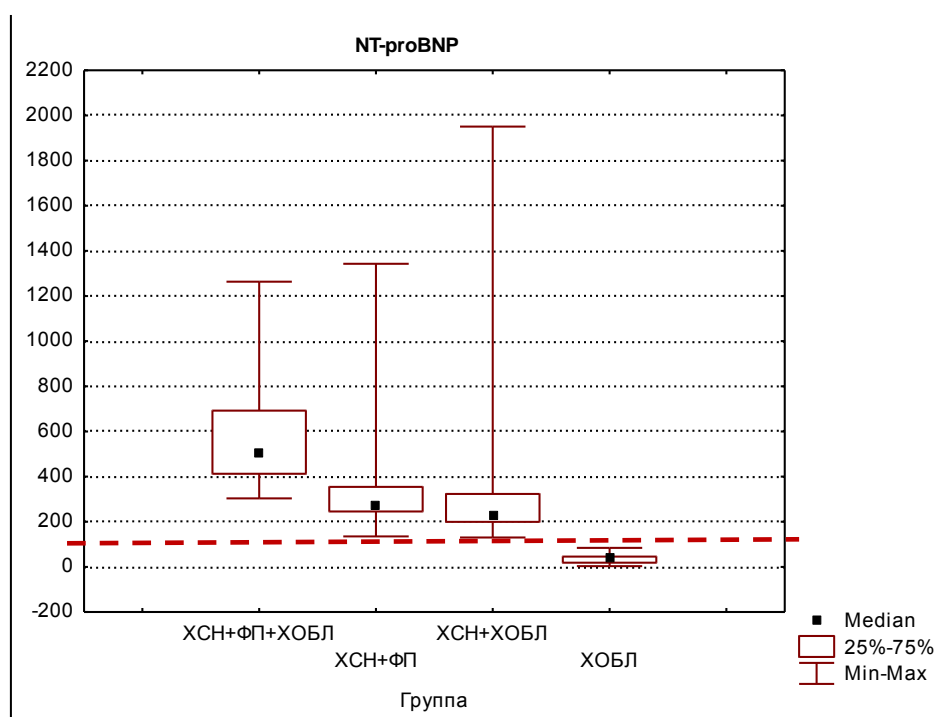


Рисунок 17. Распределение концентрации NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

При межгрупповом сравнении концентрации NT-proBNP в исследуемых группах с помощью рангового критерия Краскела-Уоллиса получены статистически значимые различия ( $p_{mg} < 0,001$ ).

При попарном сравнении уровня NT-proBNP в группах выявили высокозначимые различия (таблица 16). У пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ отмечались наибольшие значения концентрации NT-proBNP, которые в 2,2 раза

превышали аналогичный показатель в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p < 0,001$ ).

Таблица 16

## Уровень NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1-я группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	$p_{mg}$
NT-proBNP, пг/мл	40,79 [18,70; 45,56]	232,18 [199,70; 323,06]  <b><math>p_1 &lt; 0,001</math></b>	271,61 [245,36; 354,23]  <b><math>p_2 &lt; 0,001</math></b> $p_3 = 0,988$	506,14 [412,69; 692,38]  <b><math>p_4 &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_5 &lt; 0,001</math></b> <b><math>p_6 = 0,010</math></b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание:  $p$ -достоверность различий,  $p_{mg}$  – межгрупповое сравнение 4-х групп,  $p_1$ -сравнение 2 и 1 группы,  $p_2$ -сравнение 3 и 1 группы,  $p_3$ -сравнение 3 и 2 группы,  $p_4$ -сравнение основной и 1 группы,  $p_5$ -сравнение основной и 2 группы,  $p_6$ -сравнение основной и 3 группы.

Известно, что предиктором выработки NT-proBNP является растяжение кардиомиоцитов желудочков сердца. Так, полученные различия уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП свидетельствуют о существенном вкладе ФП в развитие и прогрессирование диастолической и систолической дисфункции сердца. При ФП на фоне изменений ЧСС, отсутствия эффективной систолы предсердий и укорочения диастолы происходит гемодинамическая перегрузка предсердий с последующим увеличением КДД, давления в МКК и нарушением диастолической функции ЛЖ. При прогрессировании изменений электрической активности предсердий возрастает КДО ЛЖ и уменьшается систолическая функция ЛЖ [52]. Однако следует отметить, что линейные и объемные показатели ЛЖ, а также показатели функциональной активности ЛЖ у пациентов основной и 2-й группы

статистически значимо не различались. Таким образом, важно подчеркнуть, что концентрация маркера СН (NT-proBNP) в группе ХСН, ФП и ХОБЛ превышала уровень аналогичного НУП в группе ХСН и ХОБЛ без ФП преимущественно в связи с объемными изменениями и растяжением ПЖ. Как было описано ранее, у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ на фоне более высокой постнагрузки установлен более высокий индексированный показатель базального диаметра ПЖ ( $p=0,012$ ) и ИКСП ( $p<0,001$ ) в сравнении с соответствующими параметрами у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП, что, по-видимому, способствует усугублению дисбаланса нейро-эндокринных систем и системы НУП.

Кроме того, корреляционный анализ позволил выявить статистически значимую связь между уровнем NT-proBNP и расчетным СДПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, уровень маркера СН был прямопропорционален степени ЛГ, которая, как известно, прогрессирует на фоне как ХОБЛ, так и ФП.

Интересным представляется и сравнительный анализ уровня NT-proBNP у пациентов основной и 3-й группы. Так, концентрация NT-proBNP в группе пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в 1,9 раза превышала аналогичный показатель в группе с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,010$ ). Очевидно, что различия уровня NT-proBNP у пациентов основной и 3-й группы обусловлены структурно-функциональным изменением ПЖ на фоне хронической бронхообструкции. Как известно, у больных страдающих ХОБЛ, повышение давления в МКК возникает вследствие вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов [166]. На фоне изменения постнагрузки происходит увеличение КДД и объема ПЖ. Однако уровень СДПЖ и базальный размер ПЖ у пациентов основной и 3-й группы статистически значимо не различались. Вместе с тем пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели более высокие значения толщины свободной стенки ПЖ ( $p<0,001$ ), свидетельствующие о развитии гипертрофии ПЖ в условиях хронической бронхообструкции. Следует отметить, что больные основной группы имели более низкие значения ИКДП ПЖ, что обусловлено гипертрофией ПЖ и, как следствие, его диастолической дисфункцией. Таким образом, более высокие значения NT-

proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с показателем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ обусловлены нарушением релаксации ПЖ и, по-видимому, более высоким КДД на стенку ПЖ.

В последнее время особое внимание уделяется диастолической дисфункции ПЖ у пациентов в отсутствие ЛГ. Авторы отмечают, что диастолическая функция ПЖ зависит от активации РААС и действия медиаторов воспаления [81].

Важно подчеркнуть, что у пациентов с ХОБЛ, в случае изменения структурно-функциональных показателей ПЖ, возможно ремоделирование ЛЖ. Изменение геометрии ЛЖ возникает посредством гипертрофии и смещения межжелудочковой перегородки в сторону левых отделов сердца. Характерные для ХОБЛ хроническая гипоксемия, оксидативный стресс, активация медиаторов воспаления и нейро-гуморальных систем, и, наконец, межжелудочковое взаимодействие, связанное с движением межжелудочковой перегородки и констриктивным эффектом перикарда в ответ на дилатацию ПЖ, являются факторами, провоцирующими нарушение диастолического наполнения ЛЖ [35, 57].

Оценка полученных результатов исследования показала отсутствие достоверной разницы концентрации NT-proBNP у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ и пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,988$ ). Умеренное повышение маркера в группе ХСН и ФП без ХОБЛ связано с преобладанием левожелудочковой СН, а в группе ХСН и ХОБЛ без ФП – правожелудочковой СН.

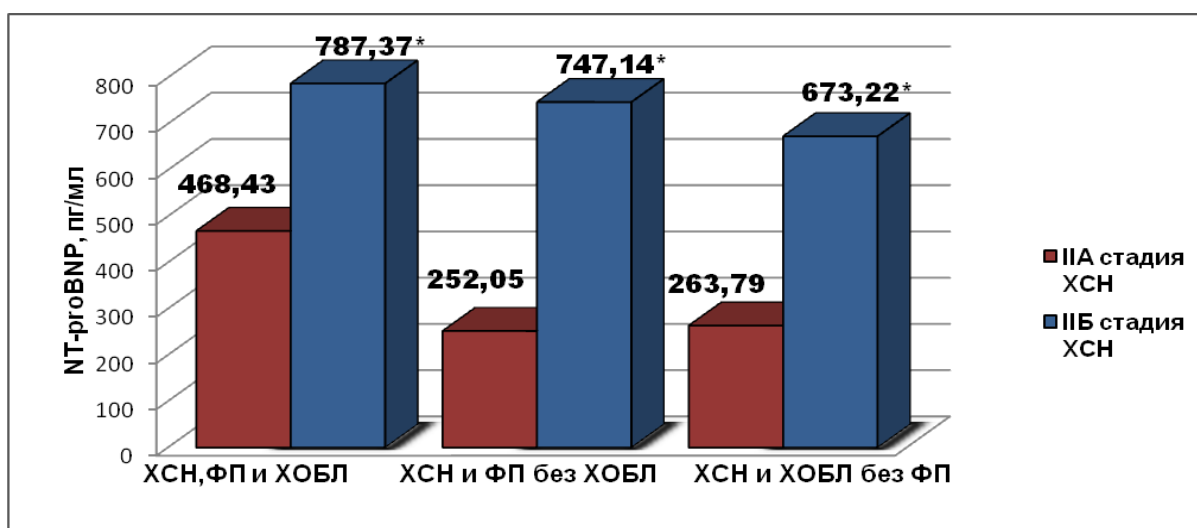
Как представлено на рисунке 17, значения концентрации NT-proBNP у пациентов с ХОБЛ без ССЗ не превышали пороговый уровень.

Таким образом, статистически значимо более высокая концентрация мозгового НУП в основной группе по сравнению с остальными исследуемыми группами обусловлена наличием гемодинамической нагрузки как на правый, так и на левый желудочки сердца.

По данным литературы, концентрация NT-proBNP тесно коррелирует со стадией и выраженностью клинических проявлений ХСН [85].

Следует обратить внимание, что у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ медиана концентрации NT-proBNP в 4 раза превышала пороговый уровень, а значения маркера СН располагались в диапазоне более 400 пг/мл. В данной группе пациентов в 68,96% случаев диагностирована IIА стадия ХСН и в 37,9% III ФК СН.

Более детальный анализ распределения уровня NT-proBNP в зависимости от стадии ХСН у пациентов в исследуемых группах представлен на рисунке 18. Важно отметить, что концентрация NT-proBNP у всех пациентов с ХСН во 2-й, 3-й и основной группах была статистически значимо выше при IIБ стадии ХСН в сравнении со IIА стадией СН ( $p < 0,05$ ).



Примечание: \* -  $p < 0,001$  в сравнении со IIА стадией ХСН для каждой группы.

Рисунок 18. Распределение концентрации NT-proBNP в зависимости от стадии ХСН в каждой исследуемой группе

Анализ взаимосвязи уровня NT-proBNP и ФК ХСН в каждой группе не позволил выявить значимой зависимости между показателями, что подтверждено данными корреляционного анализа. Так, в результате корреляционного анализа показателей NT-proBNP и ФК ХСН у пациентов основной группы значения  $r = 0,08$  и  $p = 0,677$  выражали степень ассоциации между концентрацией NT-proBNP и

баллами ШОКС, а  $r=-0,078$  и  $p=0,699$  – между уровнем NT-proBNP и значениями ТШХ.

Рутинное исследование мозгового НУП у пациентов с кардиопульмональной патологией позволит преодолеть трудности диагностики СН, определить оптимальную тактику ведения пациентов.

Концентрация NT-proBNP отражает преимущественно состояние миокарда желудочков. В исследовании PARAMOUNT (Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion) обращено внимание на увеличение размера и ухудшение механической функции ЛП у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ [161, 172]. Общеизвестно, что уровень предсердного НУП также повышается при СН, что обусловлено увеличением объема предсердий на фоне снижения систолической функции ЛЖ и увеличения ОПСС [38, 39, 64]. Изучение предсердного НУП (ANP) и его предшественника (MR-proANP), как маркера миокардиального стресса, является предметом многочисленных научных исследований [186]. Однако данные о необходимости его использования у пациентов с ХСН достаточно противоречивы. Так, известно, что при резком увеличении концентрации предсердного НУП, снижается его гиповолемическое, вазодилатирующее действие, а также влияние на механизмы апоптоза, гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов [20].

В настоящей работе изучен неактивный прогормон MR-proANP, так как он циркулирует в крови дольше и в более высоких концентрациях. Верхний допустимый уровень MR-proANP составляет 2,4 пмоль/л.

На рисунке распределения концентраций MR-proANP в исследуемых группах наглядно отражено, что у пациентов всех исследуемых групп, кроме больных с ХОБЛ без ССЗ, медиана концентрации MR-proANP находилась выше референсного значения (рисунок 19). Важно подчеркнуть, что у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ значения MR-proANP располагались преимущественно в диапазоне более 6 пг/мл, а медиана концентрации маркера превышала пороговый уровень более чем в 3 раза.

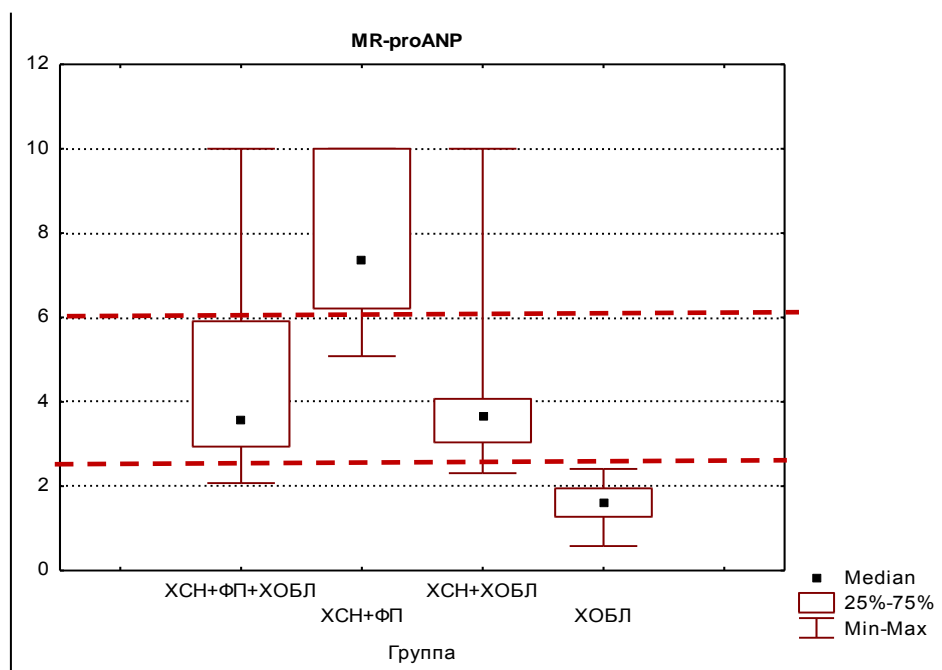


Рисунок 19. Распределение концентрации MR-proANP у пациентов исследуемых групп

В результате сравнительного анализа уровня MR-proANP получен более высокий уровень концентрации маркера у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ по сравнению с концентрацией данного показателя в группе больных ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,001$ ) (таблица 17).

Полученные результаты подтвердили описанные в научных работах данные о диагностической значимости MR-proANP у пациентов с неклапанной ФП [39]. Статистически значимо большая концентрация MR-proANP у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ связана с изменениями внутрисердечной гемодинамики при ФП. Принимая во внимание, что на фоне асинхронных сокращений миокарда активная систола предсердий становится неэффективной, можно объяснить процесс формирования гипертрофии и диастолической дисфункции желудочков. По мере усугубления нарушений ритма, неполноценные сокращения предсердий приводят к нарушению фазы активного наполнения и уменьшению объемной нагрузки на ЛЖ в среднем на 25% [53]. Под действием постепенно увеличивающегося давления и остаточного объема ЛП нарастает градиент давления между левыми

камерами сердца, что обуславливает повреждение фиброзных колец митрального клапана с развитием обратного заброса части крови из ЛЖ в ЛП.

Таблица 17

## Уровень маркеров MR-proANP у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1-я группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>mg</sub>
MR-proANP, пмоль/л	1,61 [1,28; 1,95]	3,68 [3,04; 4,07] <b>p<sub>1</sub> &lt;0,001</b>	7,37 [6,21; 10,0] <b>p<sub>2</sub> &lt;0,001</b> <b>p<sub>3</sub> =0,001</b>	3,55 [2,94; 5,91] <b>p<sub>4</sub> &lt;0,001</b> <b>p<sub>5</sub> =0,999</b> <b>p<sub>6</sub> &lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: p-достоверность различий, p<sub>mg</sub> – межгрупповое сравнение 4-х групп, p<sub>1</sub>-сравнение 2 и 1 группы, p<sub>2</sub>-сравнение 3 и 1 группы, p<sub>3</sub>-сравнение 3 и 2 группы, p<sub>4</sub>-сравнение основной и 1 группы, p<sub>5</sub>-сравнение основной и 2 группы, p<sub>6</sub>-сравнение основной и 3 группы.

Таким образом, на изменение размеров предсердий так же оказывает влияние снижение систолической функции ЛЖ и появление митральной регургитации. Гемодинамические изменения в предсердии способствуют увеличению давления в легочных венах и развитию ЛГ на фоне вазоконстрикции и повышения ОПСС, что приводит к увеличению преднагрузки и объемных параметров предсердия [7]. Таким образом, нарушение электрической активности предсердий с одной стороны и изменение пред- и постнагрузки с другой, обуславливают развитие повреждения и патологического растяжения кардиомиоцитов. По данным литературы известно, что в ответ на повышение давления в левом предсердии и изменение длины волокон миокарда происходит высвобождение ANP из накопительных гранул [1, 19, 20]. Под действием нейтральной эндопептидазы ANP расщепляется на фрагменты, один из которых неактивный MR-proANP определяется в системном кровотоке.



Изучение взаимосвязи концентрации MR-proANP и объемных показателей предсердий позволило выявить прямую корреляционную связь умеренной силы (рисунок 20 и 21), что подтверждает зависимость уровня секреции НУП от величины полостей предсердий ( $r=0,5$ ;  $p=0,011$  для ЛП и  $r=0,39$ ;  $p=0,049$  для ПП).

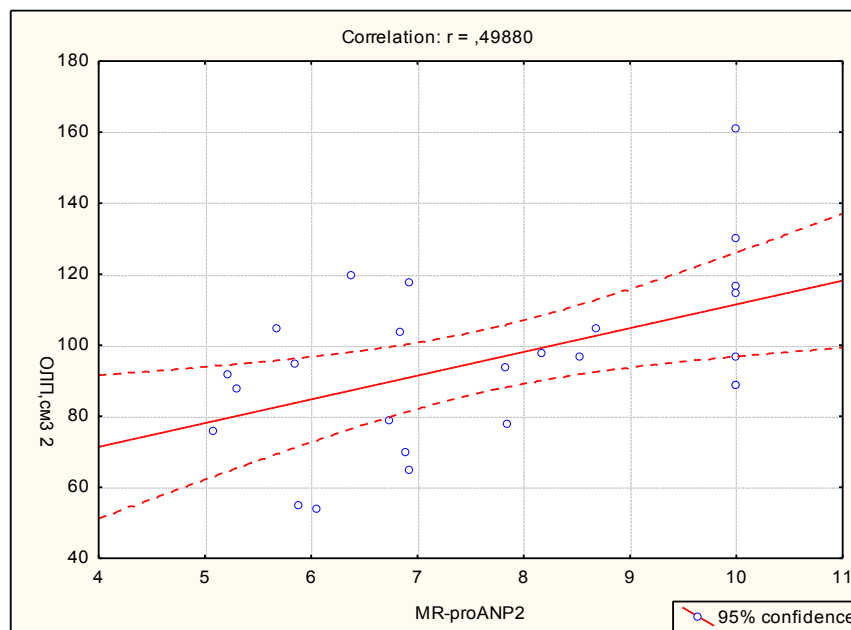


Рисунок 20. Взаимосвязь уровня MR-proANP и показателей объема левого предсердия у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ

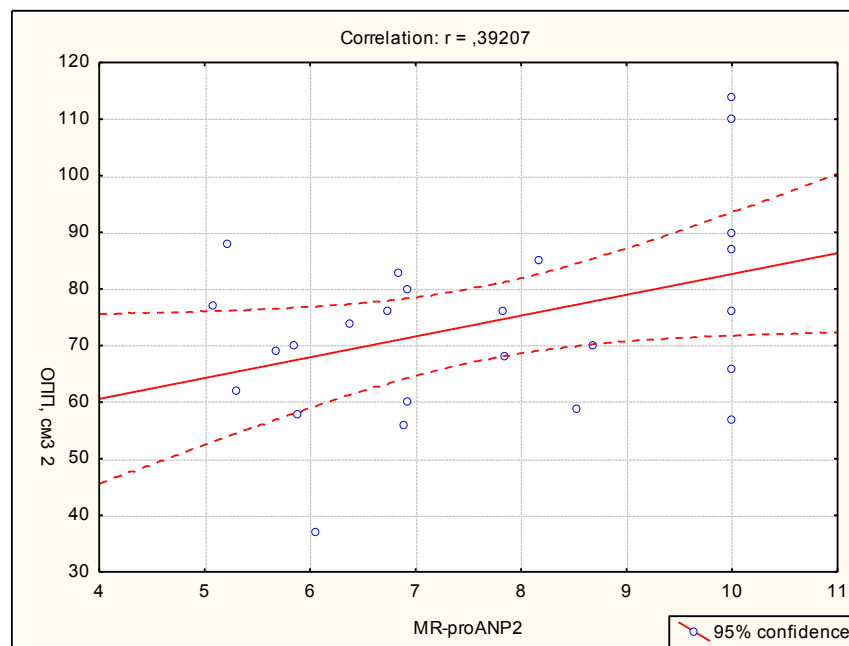


Рисунок 21. Взаимосвязь уровня MR-proANP и показателей объема правого предсердия у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ

Особый интерес представляет сравнительный анализ уровня MR-proANP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ. Так, более высокий уровень MR-proANP установлен у больных ХСН и ФП без ХОБЛ в сравнении с концентрацией соответствующего маркера у больных основной группы ( $p < 0,001$ ). Как известно, стимулом для высвобождения MR-proANP является увеличение объема предсердий. Проведенный ранее межгрупповой анализ объемных показателей ЛП и ПП позволил установить, что пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ имели более высокие значения ИОЛП и ИОПП ( $p = 0,001$  для ЛП и  $p = 0,004$  для ПП).

Описанные ранее этапы ремоделирования сердца на фоне ФП не дают полного объяснения полученным результатам. Детальный анализ данных литературы, анамнеза заболевания и проводимой медикаментозной терапии помогли объяснить данный факт, несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в длительности ФП у пациентов основной и 3-й группы ( $p > 0,05$ ). Так, по данным литературы известно, что ФП развивается независимо от размеров полости предсердий [89]. Субстратом для развития ФП у пациентов с ХОБЛ (основная группа) является не только дилатация полости, но и реактивный фиброз предсердий, который возникает на фоне гипоксии, воспалительного процесса, окислительного стресса и способствует развитию мелких очагов циркуляции возбуждения (re-entry) [28, 29]. Отложение коллагена нарушает межклеточное взаимодействие кардиомиоцитов и их функцию с постепенным увеличением полости предсердий на поздних стадиях. Кроме того, выявленные изменения согласуются с данными о том, что под действием медикаментозной терапии ХОБЛ происходят структурно-функциональные изменения сердца с уменьшением объемов правого и левого предсердий [13, 33]. Согласно данным литературы, изменяется не только геометрия предсердий, но увеличивается размер полости ПЖ на 3,6% [13], что также оказывает влияние на уровень другого маркера – NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ.

Учитывая допороговые значения концентрации MR-proANP в группе ХОБЛ без ССЗ, очевидно наличие высокосignификантных различий между концентрацией

MR-proANP в данной группе в сравнении с пациентами с ХСН и ХОБЛ без ФП (в 2,3 раза,  $p < 0,001$ ), ХСН и ФП без ХОБЛ (в 4,6 раза,  $p < 0,001$ ) и ХСН, ФП и ХОБЛ (в 2,2 раза,  $p < 0,001$ ).

Резюмируя результаты анализа уровня НУП у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ, можно сделать вывод о превалировании диагностической ценности NT-proBNP перед MR-proANP, несмотря на наличие ФП, что обусловлено более выраженным структурно-функциональным ремоделированием ПЖ при сочетании ФП и хронической бронхообструкции. Повышенный уровень MR-proANP имеет диагностическое значение у пациентов с ФП и ХСН без ХОБЛ, что обусловлено более выраженным ремоделированием предсердий.

## **5.2. Определение уровня сурфактантного белка D как маркера системного воспаления у пациентов с кардиопульмональной патологией**

Значение системного воспаления в патогенезе ХСН в настоящее время не вызывает сомнения. Основными медиаторами воспаления являются ИЛ 1, 2, 6, 8, 9, 12, 18, ФНО- $\alpha$ , СРБ [31]. Существенная роль отводится матриксным металлопротеиназам и тканевым ингибиторам матриксных металлопротеиназ [170]. Так как системное воспаление является одним из главных звеньев патогенеза ХСН, продолжается поиск новых маркеров воспаления с целью ранней диагностики и прогноза СН [127, 169].

Одним из основных маркеров системного воспаления у пациентов с бронхолегочной патологией, наряду с СРБ и фибриногеном, является сурфактантный белок D (SP-D). Сурфактантные белки являются белково-липидными соединениями, вырабатываемыми пневмоцитами. Согласно данным литературы, в настоящее время известно 4 вида сурфактантных белков – гидрофобные В и С, гидрофильные А и D [40]. Основной функцией сурфактанта является регуляция газообмена, которая осуществляется путем уменьшения поверхностного натяжения альвеолярной жидкости.

Изменение сурфактантных протеинов в системном кровотоке наблюдаются при инфекциях дыхательных путей, ХОБЛ, бронхиальной астме, саркоидозе,

респираторном дистресс синдроме. Как известно, при ХОБЛ определяется снижение концентрации SP-D в БАЛЖ и увеличение в сыворотке крови вследствие повреждения альвеолярных капилляров [40, 195]. В исследованиях выявлена зависимость между концентрацией SP-D и снижением  $ОФВ_1$ , частотой обострений ХОБЛ, и, что особенно важно, риском развития фатальных исходов [119, 167, 195].

В литературе имеются данные о том, что в зависимости от олигомерного состояния и влияния на альвеолярные макрофаги, SP-D может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие [88].

Вопрос о необходимости определения SP-D у пациентов с кардиальной патологией мало изучен, а данные достаточно противоречивы. Ряд авторов считает, что повышение сурфактантного протеина D является прогностически неблагоприятным маркером риска смерти при ИБС у пациентов с ангиографически подтвержденным стенозом коронарных артерий [132]. Несмотря на жесткую взаимосвязь между уровнем АД и маркерами воспаления (СРБ, провоспалительные цитокины), корреляции SP-D относительно вариабельности цифр АД отмечено не было [65].

В настоящем исследовании анализ концентрации маркера системного воспаления показал, что уровень SP-D превышал пороговые значения (100 нг/мл) у пациентов всех исследуемых групп (рисунок 22).

Известно, что увеличение сурфактанта в системном кровотоке у пациентов с ХСН обусловлено развитием латентных воспалительных изменений в сосудистой стенке, приводящих к дисфункции эндотелия и повышению проницаемости сосудистой стенки. Нарушение функционального состояния эндотелия обусловлено гипоксемией и приводит к дисбалансу вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов [56].

Одним из механизмов опосредованного развития ЛГ на фоне ХСН является ремоделирование легочных сосудов, в основе которого лежит нарушение функциональной активности эндотелия, гипертрофия и спазм сосудистой стенки.

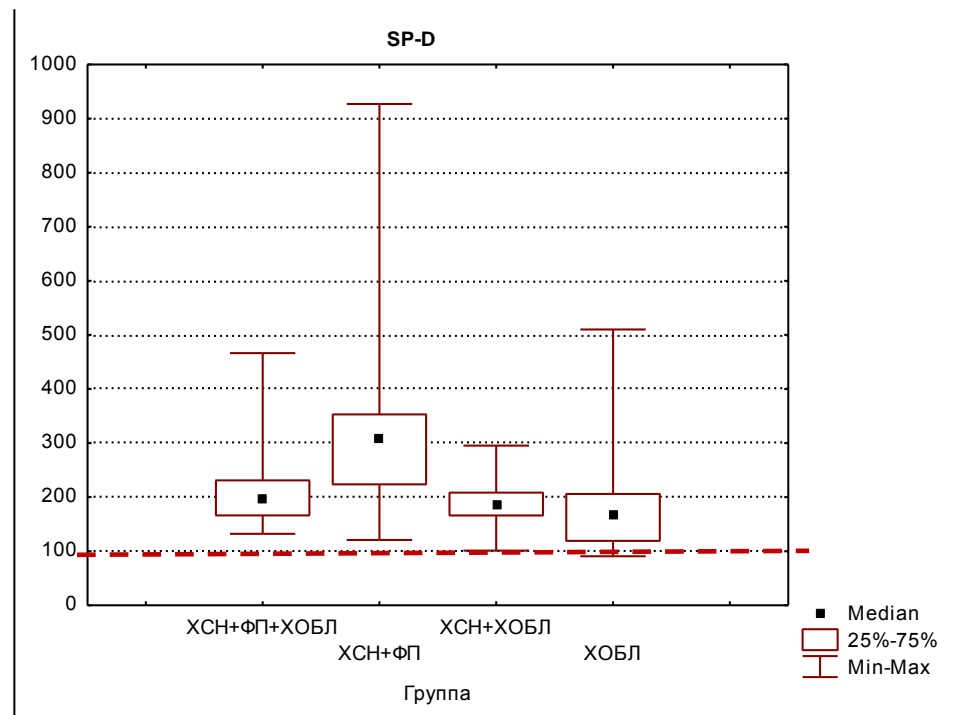


Рисунок 22. Распределение концентрации SP-D у больных в исследуемых группах

Кроме того, при нарушении диастолического наполнения ЛЖ имеет место развитие посткапиллярной ЛГ. Пассивным механизмом развития ЛГ при СН является ретроградный механизм повышения давления в левых отделах сердца и легочных венах. Активация барорецепторов легочных вен приводит к компенсаторному спазму артериального русла [7].

Ранее в научных работах были получены данные о повышении маркеров воспаления у пациентов с ХСН, уровень сывороточного СРБ и цитокинов коррелировал с показателями ФВ ЛЖ [3]. Еще одним фактором, влияющим на увеличение концентрации SP-D, является развитие обструкции мелких бронхов, которое обусловлено задержкой жидкости при СН и интерстициальным отеком. Наряду с этим, согласно данным литературы, SP-D является единственным видом сурфактанта, синтезирующимся не только в легких, но и кишечнике, желудке, и, наконец, сердце [177].

Примечательно, что наибольшие значения медианы концентрации SP-D получены у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ (таблица 18).

Уровень сурфактантного протеина D у пациентов исследуемых групп

Группы Показатель	Пациенты с ХОБЛ без ССЗ (1-я группа, n=28)	Пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП (2-я группа, n=30)	Пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ (3-я группа, n=33)	Пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ (основная группа, n=29)	p <sub>mg</sub>
SP-D, нг/мл	168,85 [119,16; 206,00]	188,05 [166,11; 208,33]  p <sub>1</sub> =0,994	310,13 [223,76; 352,98]  p <sub>2</sub> < <b>0,001</b> p <sub>3</sub> < <b>0,001</b>	196,30 [166,29; 230,96]  p <sub>4</sub> =0,853 p <sub>5</sub> =0,998 p <sub>6</sub> = <b>0,007</b>	< <b>0,001</b>

Примечание: p-достоверность различий, p<sub>mg</sub> – межгрупповое сравнение 4-х групп, p<sub>1</sub>-сравнение 2 и 1 группы, p<sub>2</sub>-сравнение 3 и 1 группы, p<sub>3</sub>-сравнение 3 и 2 группы, p<sub>4</sub>-сравнение основной и 1 группы, p<sub>5</sub>-сравнение основной и 2 группы, p<sub>6</sub>-сравнение основной и 3 группы.

Значения сурфактантного протеина у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на 36,7% превышали аналогичный показатель в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ (p=0,007), на 39,4% - в группе с ХСН и ХОБЛ без ФП (p<0,001), а также на 45,6% - в группе больных ХОБЛ без ССЗ (p<0,001).

Учитывая, что наименьшие значения концентрации SP-D получены в группах пациентов с ХОБЛ, можно прийти к заключению о влиянии базисной терапии (ГКС, бета2-агонистов) на уровень маркера системного воспаления, что согласуется с данными литературы [177].

По результатам проведенного исследования статистически значимых отличий концентрации SP-D у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП выявлено не было (p=0,998). Значимых различий также не обнаружено между уровнем SP-D в группе с ХСН, ФП и ХОБЛ и у больных ХОБЛ без ССЗ (p=0,853).

В единичных работах авторы указывают на наличие взаимосвязи между уровнями сурфактантного белка D и NT-proBNP [142]. Согласно результатам настоящего исследования концентрация SP-D не зависела от степени выраженности клинических проявлений по ШОКС, толерантности к физической нагрузке, оцениваемой при помощи ТШХ, а также не была ассоциирована с уровнем маркеров СН.

Таким образом, у пациентов с ХСН повышение SP-D скорее является следствием повреждения альвеолярного эндотелия, и, согласно полученным данным, не имеет диагностической ценности.

В клинической практике SP-D может быть использован не только с целью диагностики повреждения легочной ткани и дыхательных путей, но и как маркер оценки эффективности проводимой противовоспалительной терапии.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общеизвестно, что снижение смертности от ССЗ и увеличение продолжительности жизни приводит к постоянному росту числа пациентов, страдающих ХСН. По данным современной литературы распространенность ХСН с 1998г по 2014г увеличилась на 5,3% [86]. Смертность от ХСН в Российской Федерации составляет 6%, у больных терминальной ХСН достигает 12% [9]. Данные национального исследования ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН свидетельствуют о взаимосвязи терминальных стадий СН с наличием постинфарктного кардиосклероза, постоянной и пароксизмальной ФП, а также ХЛС [87]. Частота встречаемости ФП у пациентов с ХСН достигает 40 % [194]. Сочетание ХСН и ХОБЛ встречается в 10-32% случаев [125].

Несмотря на успехи в диагностике и лечении ХСН, риск неблагоприятных исходов при данном заболевании по-прежнему остается высоким. Безусловно, вероятность развития фатальных исходов у больных ХСН увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний, обуславливающих позднюю диагностику СН и сложности лечения. Так, по данным одного из зарубежных исследований установлено, что у пациентов с ХСН и ХОБЛ показатель смертности на 17,6% превышал аналогичный показатель в группе ХСН без сопутствующих бронхообструктивных заболеваний [184]. Следует также отметить, что пациенты с ХОБЛ и снижением ОФВ1 менее 60% имеют в 2 раза более высокую частоту распространенности ФП, что обусловлено влиянием гипоксии и гиперкапнии, развитием легочной гипертензии [107].

Таким образом, учитывая прогрессивно увеличивающуюся распространенность СН, высокую частоту встречаемости у пациентов с ФП и/или ХОБЛ, трудности диагностики на ранних стадиях при наличии сочетанной патологии, а также отсутствие достаточных данных о совместном влиянии ФП и ХОБЛ на развитие и прогрессирование ХСН, особый интерес, на наш взгляд, представляет изучение особенностей ХСН у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ.



Для определения клинико-патогенетических особенностей ХСН при сочетании ФП и ХОБЛ 120 больных были распределены в группы (основная группа - пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ, 1-я группа - пациенты с ХОБЛ без ССЗ, 2-я группа - пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП, 3-я группа - пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ), которые позволили оценить влияние как ФП, так и хронической бронхообструкции на выраженность симптомов и клинических признаков СН, развитие ремоделирования левых и правых отделов сердца.

Отсутствие статистически значимых различий по стадии ХСН и ХОБЛ, а также длительности ФП и ХОБЛ у пациентов исследуемых групп позволило провести корректный сравнительный анализ результатов исследования. Пациенты с ХСН (основной, 2-й и 3-й групп) в 100% случаев имели АГ, в 41,4%, 60% и 54,55% соответственно – ИБС, причем частота встречаемости ИБС в группах значимо не различалась ( $p > 0,05$ ).

Как известно, наличие коморбидности при ХСН в виде сопутствующей ХОБЛ определяет сложности диагностики каждого из сосуществующих заболеваний. Авторы отмечают, что сочетание ХСН и ХОБЛ увеличивает риск гиподиагностики прогрессирования сердечной и дыхательной недостаточности, что приводит к увеличению повторных госпитализаций и смертельных исходов [18, 24, 34, 80, 84, 136].

Сравнительный анализ клинических симптомов ХСН по ШОКС позволил выявить более высокий балл у больных ХСН, ФП и ХОБЛ по сравнению с показателем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), преимущественно за счет более частой встречаемости у пациентов основной группы таких симптомов, как одышка в покое ( $p = 0,003$ ), вынужденное положение сидя в постели ( $p = 0,004$ ), хрипы в легких ( $p < 0,001$ ) (рисунок 23). Установленные различия позволяют судить о более выраженных клинических проявлениях СН у пациентов с ФП и ХОБЛ, что согласуется с данными литературы и обусловлено наличием хронической бронхообструкции, которая имеет схожие клинические симптомы и усугубляет течение ХСН [57,84,128].

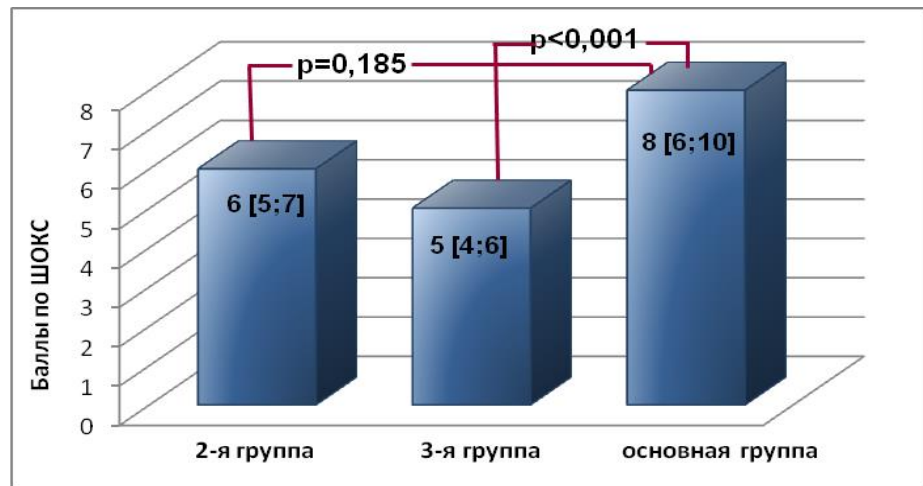


Рисунок 23. Оценка результатов ШОКС у пациентов с ХСН исследуемых групп

Вместе с тем при сравнении клинических симптомов и признаков по ШОКС у пациентов основной и 2-й группы (ХСН и ХОБЛ без ФП) статистически значимые различия не выявлены ( $p=0,185$ ), лишь такой признак, как хрипы в легких при аускультации значимо чаще определяли у пациентов основной группы ( $p=0,017$ ). Анализ симптома одышки по специализированной шкале mMRC для пациентов с ХОБЛ также не выявил различий у пациентов основной и 2-й группы ( $p=0,999$ ), что обусловлено наличием коморбидной кардиопульмональной патологии в обеих группах, при которой инспираторная одышка, обусловленная СН, усугубляется обструктивными изменениями и нарушением выдоха. Полученные результаты подтверждают трудности ранней диагностики как ХСН, так и ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией.

Интересным представляется сравнительная оценка толерантности пациентов с ХСН разных групп к физической нагрузке. При сравнении результатов 6МТХ у пациентов основной и 3-й группы (с ХСН и ФП без ХОБЛ) статистически значимых различий не установлено ( $p>0,017$ ). Известно, что на результаты 6МТХ существенное влияние оказывают возраст, ИМТ, степень тренированности, состояние опорно-двигательного аппарата и наличие сопутствующих заболеваний [61, 77]. Важно отметить, что группы пациентов были сопоставимы по возрасту ( $p=0,168$ ), ИМТ ( $p=0,644$ ), длительности ФП ( $p=0,898$ ), а также частоте встречаемости основных сопутствующих заболеваний

(АГ, ИБС, ИМ, ОНМК, сахарный диабет), оказывающих влияние на прогноз больных. Однако достоверно оценить степень тренированности пациентов и функциональное состояние опорно-двигательного аппарата в условиях данной коморбидности не представлялось возможным.

Наряду с этим, оценка толерантности пациентов основной и 2-й группы к физической нагрузке по результатам 6МТХ также не позволила выявить статистически значимых различий ( $p=0,393$ ). Важно подчеркнуть, что согласно полученным данным, сопутствующая ФП не оказывала существенного влияния ни на выраженность клинических симптомов и признаков ХСН, ни на толерантность к физической нагрузке.

При проведении внутригруппового анализа взаимосвязи показателей ШОКС и 6МТХ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ установлена сильная отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,917$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 24).

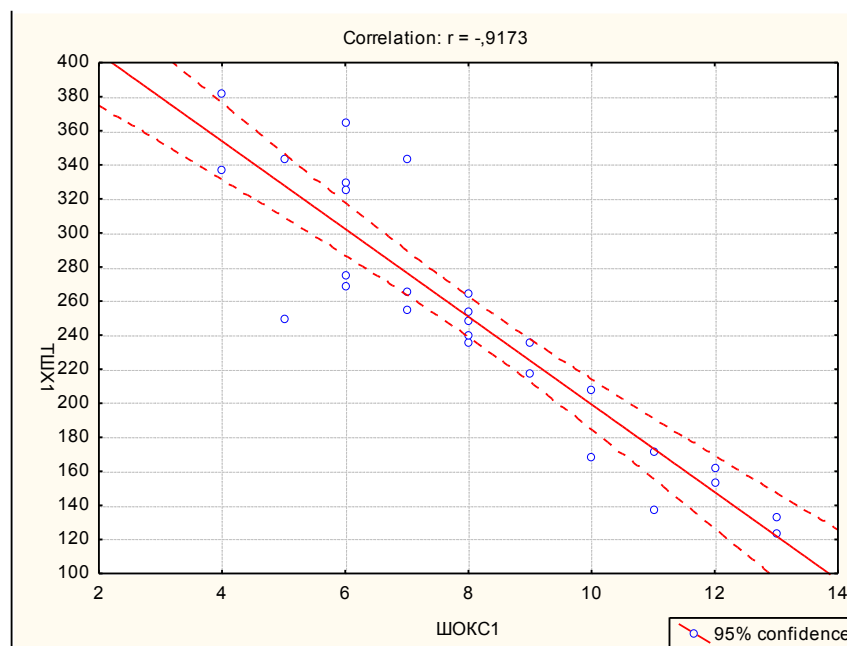


Рисунок 24. Взаимосвязь показателей ШОКС и 6МТХ у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ

Кроме того, установлена корреляционная связь между клиническими проявлениями ХСН по ШОКС и показателями 6МТХ и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $r = -0,841$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 25), что подтверждает высокую диагностическую ценность совместного применения данных клинических исследований при определении ФК ХСН.

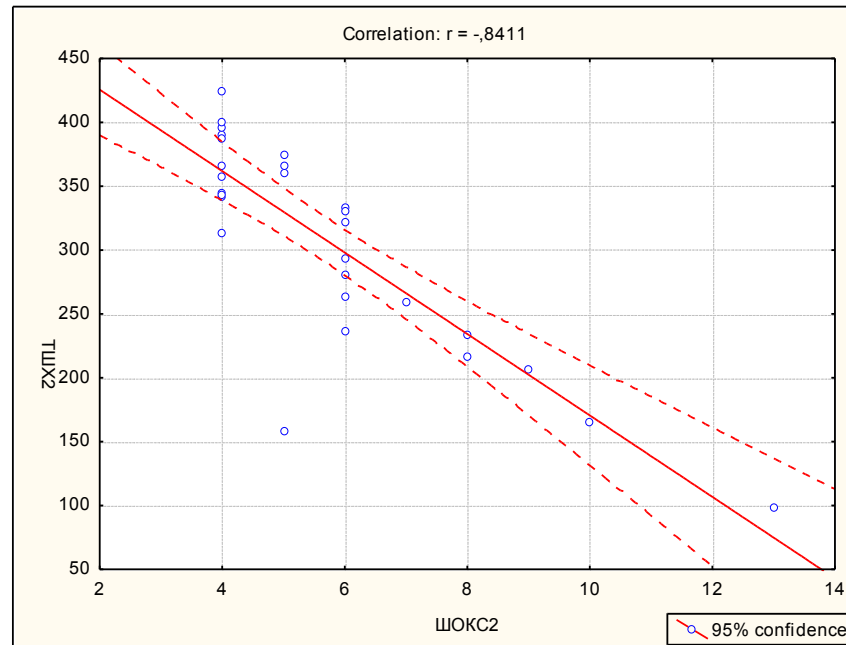


Рисунок 25. Взаимосвязь показателей ШОКС и 6МТХ у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ

Следует отметить, что детальный анализ физической, социальной и эмоциональной составляющей КЖ пациентов не позволил выявить значимых различий при сравнении показателей у пациентов с ХСН всех групп ( $p > 0,017$ ). Результаты исследования показали, что КЖ пациентов обусловлено наличием ХСН и не зависело от сопутствующей ФП и/или хронической бронхообструкции. Значения MLHFQ коррелировали с показателями ШОКС у пациентов основной группы. Выявлена прямо пропорциональная зависимость между выраженностью симптомов СН и ухудшением КЖ пациентов ( $r = 0,532$ ;  $p = 0,004$ ) (рисунок 26).

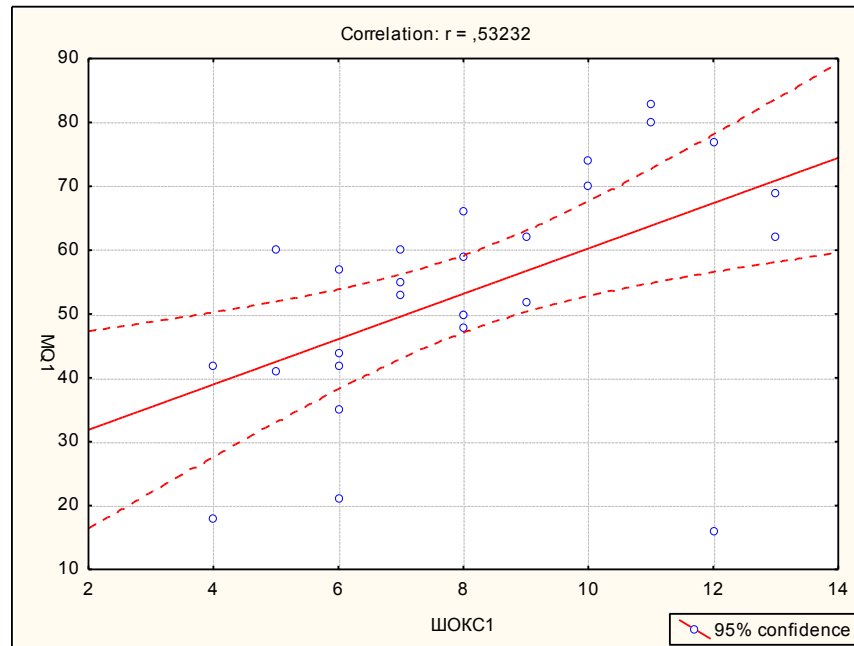


Рисунок 26. Взаимосвязь показателей MLHFQ и ШОКС у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ

Более выраженная корреляционная зависимость прослеживалась между уровнем КЖ и функциональным статусом пациентов ( $r = -0,613$ ;  $p = 0,001$ ) (рисунок 27).

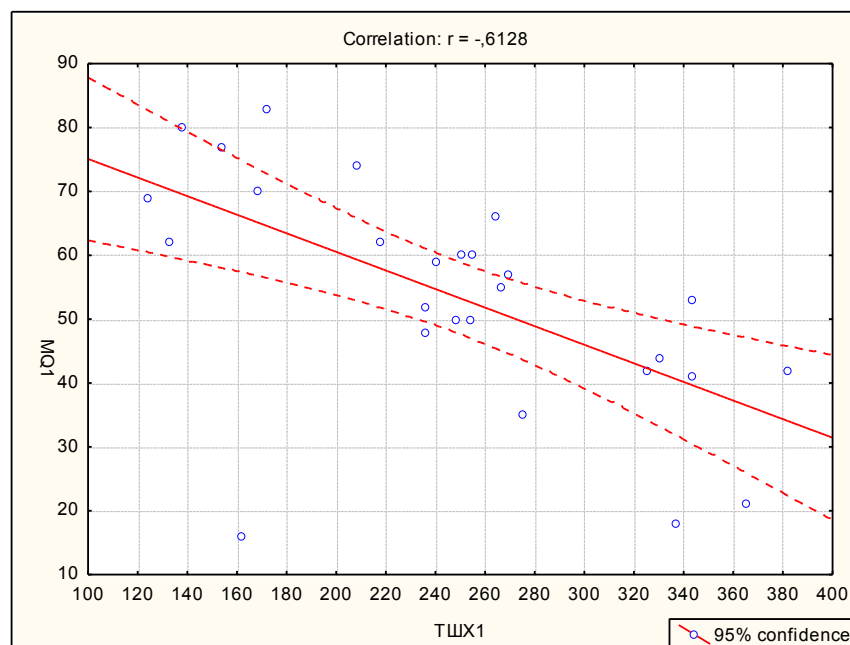


Рисунок 27. Взаимосвязь показателей MLHFQ и 6МТХ у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ

Одной из основных задач настоящего исследования явилось определение структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ. Особого внимания заслуживает сравнение основной группы со 2-й и 3-й группами попарно для определения влияния как ХОБЛ, так и вклада ФП в ремоделирование сердца.

Важно подчеркнуть, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с пациентами с ХСН и ФП без ХОБЛ имели статистически значимо меньшие показатели, характеризующие размеры и объемы ЛП (ИПЗР,  $p=0,001$ ; ИМЛР,  $p=0,008$ ; ИО,  $p=0,001$ ) и ПП (ИМЛР,  $p<0,001$ ; ИО,  $p=0,004$ ). Данные литературы о механизмах формирования ФП у больных с ХСН, в зависимости от наличия сопутствующей бронхообструкции, позволили объяснить выявленные различия. Как известно, одним из основных субстратов для развития ФП, наряду с дилатацией предсердий, у пациентов с ХОБЛ является структурное ремоделирование сердца, а именно, реактивный фиброз, возникающий на фоне окислительного стресса, являющегося следствием хронического воспалительного процесса [28, 29]. Нарушение проведения импульса между кардиомиоцитами способствует изменению электрической возбудимости и формированию множественных очагов рециркуляции [28]. Кроме того, необходимо учитывать и влияние медикаментозной терапии ХОБЛ на структурно-функциональные параметры сердца вследствие улучшения функциональных возможностей респираторной системы. Так, ранее в научных работах сообщалось о положительном влиянии бронхолитической терапии ( $\beta_2$ -агонистов, антихолинергических препаратов) на показатели систолического давления в ЛА, систолической и диастолической функции ПЖ и ЛЖ [25, 33]. Вероятно, действие медикаментозной терапии на гемодинамику связано с положительным влиянием на механизмы, ухудшающие эндотелиальную дисфункцию, тканевую гипоксию и артериальную гипоксемию, что способствует улучшению функции внешнего дыхания.

Необходимо отметить, что у пациентов 3-й группы объемное ремоделирование предсердий оказывало влияние на выраженность симптомов

клинических признаков СН, что подтверждено установленными корреляционными связями между показателями ШОКС и объемом полости ЛП ( $r=0,559$ ;  $p=0,002$ ), а также объемом полости ПП ( $r=0,694$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 28 и 29).

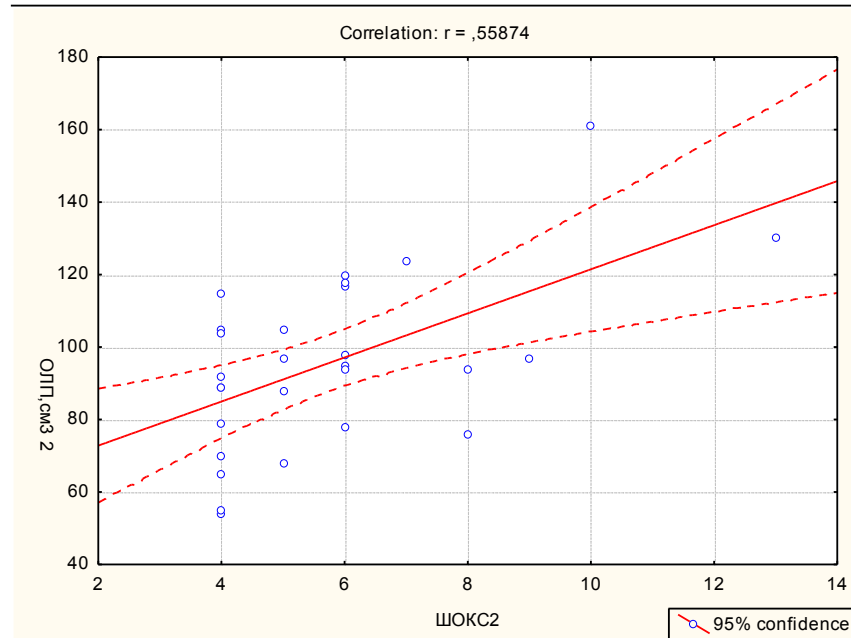


Рисунок 28. Взаимосвязь показателей ШОКС и объема левого предсердия у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ

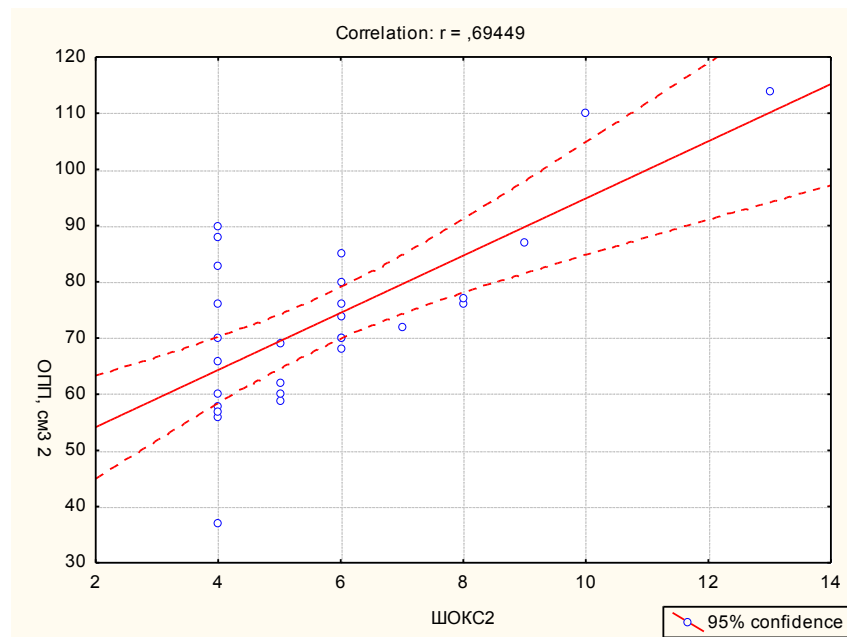


Рисунок 29. Взаимосвязь показателей ШОКС и объема правого предсердия у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ

Анализ структурно-функциональных параметров ЛЖ не выявил статистически значимых отличий у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с показателями у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p > 0,013$ ). Согласно данным литературы более 50% пациентов с ХСН имеют сохраненную и промежуточную ФВ ЛЖ [123]. В структуре ХСН с сохраненной ФВ лидирующие позиции занимает АГ, ФП и ХОБЛ [93]. По результатам статистического анализа установлено, что пациенты всех исследуемых групп имели сохраненную ФВ ЛЖ, межгрупповых различий не выявлено.

Допплерографическое исследование трансмитрального и транстрикуспидального потоков у пациентов с ФП (основной и 3-я группы) не проводилось, из-за отсутствия возможности достоверной оценки диастолической функции сердца.

Таким образом, наличие сохраненной систолической функции ЛЖ и сложности определения доплерографической диастолической функции желудочков у пациентов основной группы послужили причиной тщательной оценки показателей ремоделирования ПЖ и его функциональной активности по расширенному протоколу.

Важно подчеркнуть, что при оценке ЭхоКГ показателей правых отделов сердца и у пациентов основной и 3-й группы установлено повышенное СДПЖ, значения которого статистически значимо не различались ( $p > 0,013$ ). Повышение систолического давления в МКК связано с наличием постоянной ФП у больных обеих групп. Кроме того, у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ уровень СДПЖ также обусловлен имеющимся хроническим бронхообструктивным синдромом [146]. Наличие хронической бронхообструкции у пациентов основной группы обусловило наличие более высокого значения толщины стенки ПЖ ( $p < 0,001$ ), более низкого значения ИКДП ПЖ ( $p = 0,007$ ) и его ФИП ( $p = 0,011$ ), чем у больных 3-й группы. Установленные различия соответствуют данным литературы, в которых указано, что в основе развития ХЛС лежат бронхообструктивные изменения, приводящие к стойкому повышению давления в МКК и развитию гипертрофии и дилатации ПЖ [146]. При анализе результатов ЭКГ и протоколов



ЭхоКГ установлено, что пациенты основной группы в 23,33% случаев имели признаки ХЛС.

Таким образом, установленные структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с показателями в группе больных ХСН и ФП без ХОБЛ позволяют судить о разных механизмах формирования ФП и влиянии хронической бронхообструкции на ремоделирование левых и правых отделов сердца при развитии СН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ. Отсутствие данных о диастолической функции ЛЖ и ПЖ у больных исследуемых групп обуславливает необходимость определения концентрации НУП для диагностики СН.

Анализ влияния ФП на ремоделирование сердца у пациентов основной группы проводили при помощи сравнительного анализа структурно-функциональных показателей левых и правых отделов сердца у больных ХСН, ФП и ХОБЛ и у больных ХСН и ХОБЛ без ФП. Следует отметить, что структурно-функциональные параметры ЛЖ у пациентов основной и у пациентов 2-й группы статистически значимо не различались ( $p > 0,013$ ). Вместе с тем результаты исследования позволили установить у пациентов основной группы статистически значимо большие размеры ПЖ ( $p = 0,012$ ), его ИКСП ( $p < 0,001$ ), а также более низкие показатели систолической функции ПЖ (ФВ,  $p = 0,002$ ; ФИП,  $p < 0,001$ ; TAPSE,  $p = 0,012$ ) на фоне более высокого давления в МКК ( $p = 0,001$ ), чем у пациентов 2-й группы, что обусловлено влиянием сопутствующей ФП на ремоделирование сердца у коморбидных больных с ХСН и ХОБЛ.

Интересно отметить, что при проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая связь между уровнем КСП и выраженностью клинических проявлений по ШОКС у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,019$ ) (рисунок 30). Таким образом, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что ремоделирование ПЖ, и, в частности, его дилатация оказывала влияние на выраженность и частоту встречаемости симптомов СН у больных основной группы.

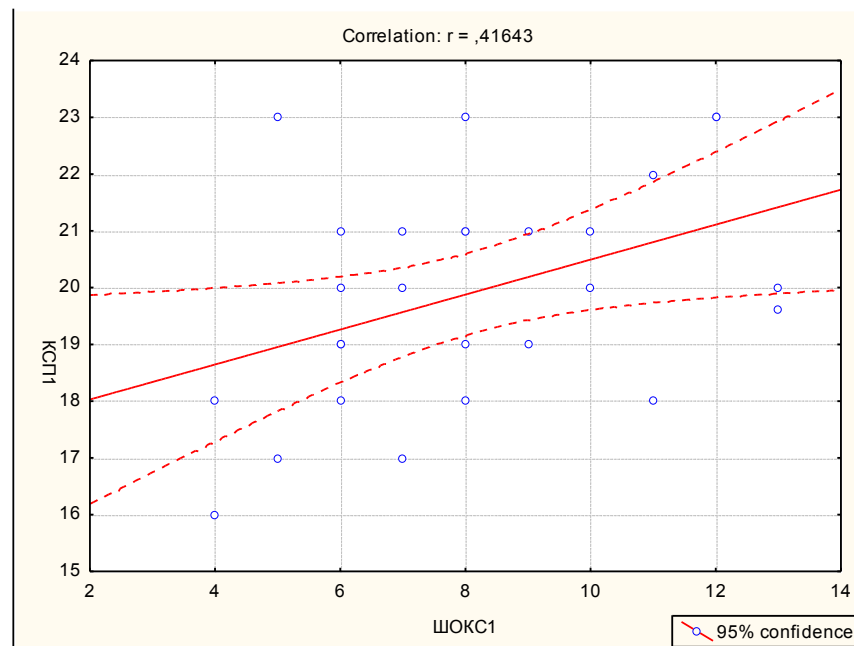


Рисунок 30. Взаимосвязь конечно-систолической площади ПЖ и показателей ШОКС у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ

Анализ диастолической функции ЛЖ удалось провести только у пациентов 1-й и 2-й группы, так как пациенты основной и 3-й группы в 100% случаев имели постоянную форму ФП, при которой оценка основных параметров, отражающих релаксацию ЛЖ, не достоверна. Так, отношения максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения ( $V_{E/A}$ ) у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП и пациентов с ХОБЛ без ССЗ значимо не различались ( $p=0,244$ ), что связано с изменением активности РААС и САС, возникающей на фоне тканевой гипоксии у пациентов с хронической бронхообструкцией. Как известно, гипоксия также способствует изменению в метаболизме кардиомиоцитов, а гиперинфляция обуславливает снижение преднагрузки на ЛЖ [58, 134]. Следует отметить, что пациенты 1-й группы в 14,3% случаев, а 2-й группы в 100% случаев имели АГ, которая является одним из факторов, приводящих к развитию дисфункции ЛЖ [69].

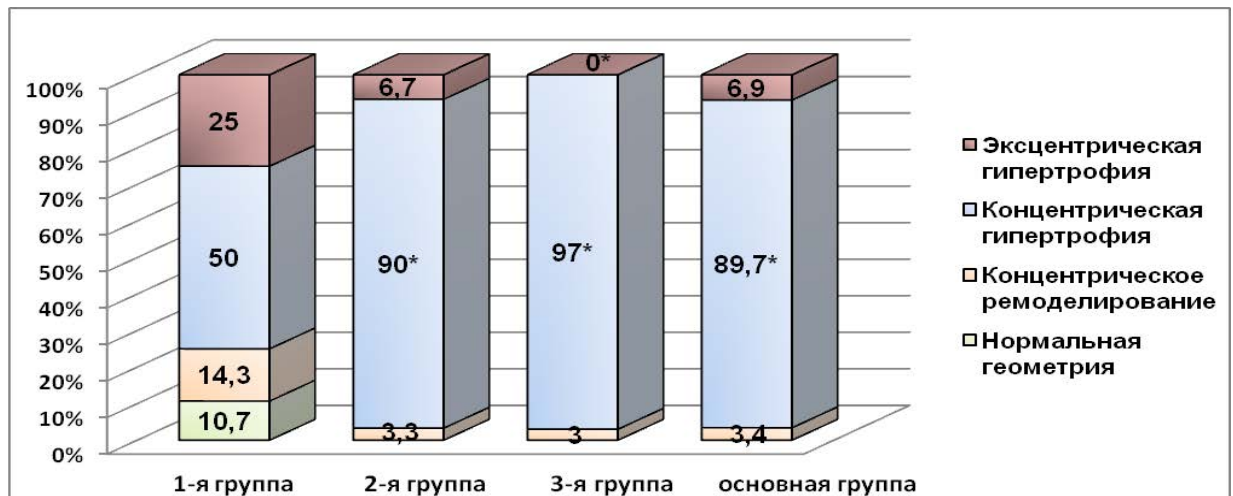
Заслуживают внимания выявленные различия при сравнительном анализе структурно-функциональных параметров сердца у пациентов с ХСН разной этиологии (2-й и 3-й групп). Следует отметить, что у пациентов 3-й группы (с ХСН и ФП без ХОБЛ) установлены более высокие значения индексированных

показателей линейных и объемных характеристик ЛП (ИПЗР,  $p=0,001$ ; ИВНР,  $p<0,001$ ; ИОЛП,  $p<0,001$ ) и ПП (ИПЗР,  $p<0,001$ ; ИМЛР,  $p<0,001$ ; ИВНР,  $p=0,002$ ; ИОПП,  $p<0,001$ ) при сравнении с соответствующими показателями у пациентов 2-й группы (с ХСН и ХОБЛ без ФП). Кроме того, пациенты с ХСН и ФП без ХОБЛ имели более высокие значения ИКСП ПЖ ( $p<0,001$ ) и более низкие значения его систолической функции (ФИП,  $p=0,001$ ). Полученные различия показателей левых и правых отделов сердца обусловлены наличием ФП в 3-й группе, при которой увеличивается КДД в предсердиях, развивается ЛГ и происходит дилатация «податливого» ПЖ. Более высокие значения толщины свободной стенки ПЖ, свидетельствующие о его гипертрофии, в группе пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p=0,006$ ) связаны с развитием ХЛС (в 27,6% случаев) в условиях хронической бронхообструкции.

Учитывая отсутствие статистически значимых различий структурно-функциональных показателей ЛЖ у пациентов с ХСН всех групп, интересным представляется межгрупповой анализ вариантов ремоделирования ЛЖ, которое развивается задолго до нарушения систолической или диастолической функции сердца. Кроме того, тип ремоделирования ЛЖ связан с риском развития неблагоприятных исходов у пациентов с ССЗ [91]. Оценка ИОТ и ИММЛЖ позволила распределить пациентов в группы в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ (рисунок 31).

По результатам исследования значения ИОТ и ИММЛЖ во всех группах превышали допустимый уровень (0,42 и 115 г/м<sup>2</sup> соответственно), что определило наличие у большинства пациентов концентрической гипертрофии ЛЖ. Вместе с тем внутригрупповой анализ позволил выявить у больных основной группы в 3,4% случаев концентрическое ремоделирование ЛЖ и в 6,9% - эксцентрическую гипертрофию ЛЖ, частота встречаемости которых статистически значимо не отличалась от таковой у больных 2-й и 3-й групп. Как известно, концентрическая гипертрофия ЛЖ является дезадаптивным вариантом ремоделирования, определяющим высокий риск сердечно-сосудистой смерти [91]. Следует

отметить, что у больных ХОБЛ без ССЗ лишь в 10,7% случаев определялась нормальная геометрия ЛЖ.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с 1-й группой.

Рисунок 31. Типы ремоделирования ЛЖ у пациентов исследуемых групп

Подводя итоги, можно выделить особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН на фоне ФП и ХОБЛ: наличие дилатации ЛП и ПП, гипертрофии ЛЖ и ПЖ, дилатации ПЖ, увеличения КСП ПЖ и сниженной его систолической функции (ФВ, ФИП, TAPSE), повышенного СДПЖ.

Учитывая трудности диагностики СН у пациентов с ФП и ХОБЛ, наличие сохраненной ФВ ЛЖ, особого внимания заслуживает сравнительный анализ концентрации НУП.

Важно подчеркнуть, что наличие ХСН подтверждено у всех пациентов 2-й, 3-й и основной группы, так как уровень NT-proBNP превышал пороговое значение - 125 пг/мл (рисунок 32).

При статистической обработке результатов исследования выявлена более высокая концентрация NT-proBNP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ в сравнении с уровнем соответствующего маркера как у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ ( $p=0,010$ ), так и у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p < 0,001$ ).

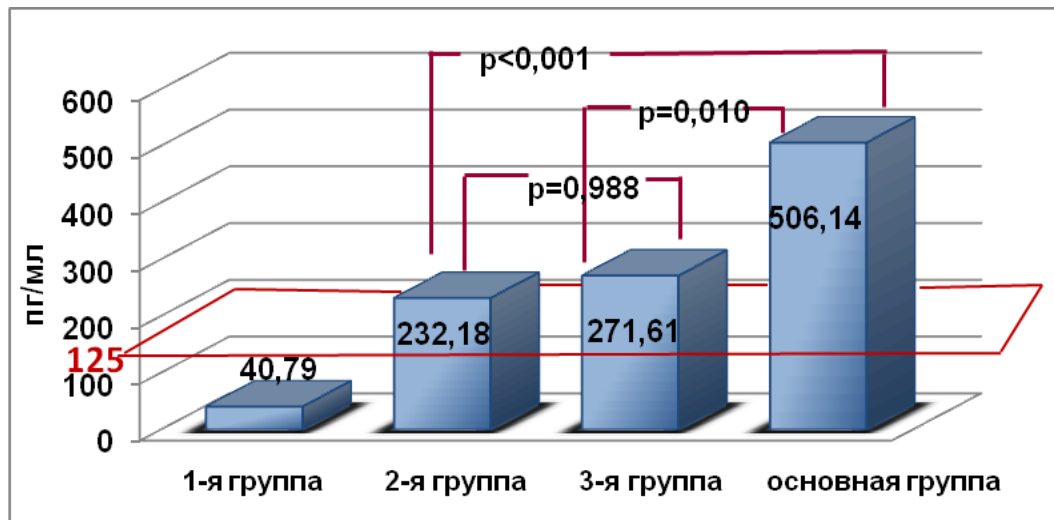


Рисунок 32. Сывороточная концентрация NT-proBNP у пациентов исследуемых групп

Установленные различия следует интерпретировать, «опираясь» на выявленные структурно-функциональные изменения у больных сравниваемых групп. Так, различия уровня NT-proBNP при сравнении показателей у пациентов основной и 3-й группы, несомненно, обусловлены особенностями ремоделирования сердца.

Известно, что стимулом для высвобождения NT-proBNP является увеличение объема ЛЖ и ПЖ. Однако важно подчеркнуть, что на фоне постоянной формы ФП объемные параметры как ЛЖ, так и ПЖ у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ статистически значимо не различались ( $p > 0,013$ ). В основной группе наличие хронической бронхообструкции определило более высокие значения толщины свободной стенки ПЖ в сравнении с соответствующим показателем у пациентов 3-й группы ( $p < 0,001$ ). Оценивая различия концентрации мозгового НУП, необходимо отметить наличие сопоставимой постнагрузки на ПЖ в обеих группах. По данным литературы известно, что у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких диастолическая дисфункция ПЖ определялась независимо от наличия или отсутствия ЛГ [12]. Кроме того, в основе структурного ремоделирования стенки ПЖ при ХОБЛ лежат механизмы дезадаптации РААС и активация медиаторов воспаления. В настоящем исследовании диастолическую функцию ПЖ у

пациентов основной группы не оценивали вследствие наличия постоянной ФП. Однако можно отметить, что на фоне гипертрофии ПЖ, которая способствовала большей жесткости миокарда ПЖ, у пациентов основной группы ИКДП ПЖ и его ФИП были статистически значимо ниже в сравнении с аналогичными показателями у пациентов 3-й группы ( $p=0,007$  и  $p=0,011$  соответственно). Таким образом, в группе ХСН, ФП и ХОБЛ установленный более высокий уровень NT-proBNP, по-видимому, обусловлен более выраженным ремоделированием ПЖ, наличием более высокого КДД на стенку ПЖ.

В исследовании продемонстрировано, что пациенты с ХСН, ФП и ХОБЛ имели и более высокую концентрацию NT-proBNP, чем пациенты с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ). Очевидно, что установленные различия связаны с вкладом ФП в гемодинамические изменения у пациентов основной группы. Согласно данным настоящего исследования, линейные и объемные параметры ЛЖ у пациентов исследуемых групп значимо не различались ( $p>0,013$ ). Однако у больных основной группы выявлен статистически значимо более высокий уровень СДПЖ, чем у пациентов 2-й группы ( $p=0,001$ ), что обусловлено изменением электрической активности миокарда предсердий, увеличением КДД в полости ЛП и повышением систолического давления в МКК. Важно подчеркнуть, что пациенты основной группы на фоне более высокой постнагрузки имели значимо больший базальный размер ПЖ и его ИКСП в сравнении с пациентами с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ). Таким образом, более высокий уровень NT-proBNP в основной группе, очевидно, связан с объемным ремоделированием ПЖ в ответ на увеличение систолического давления в нем, о чем свидетельствуют установленные корреляционные связи между концентрацией NT-proBNP и СДПЖ ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 33).

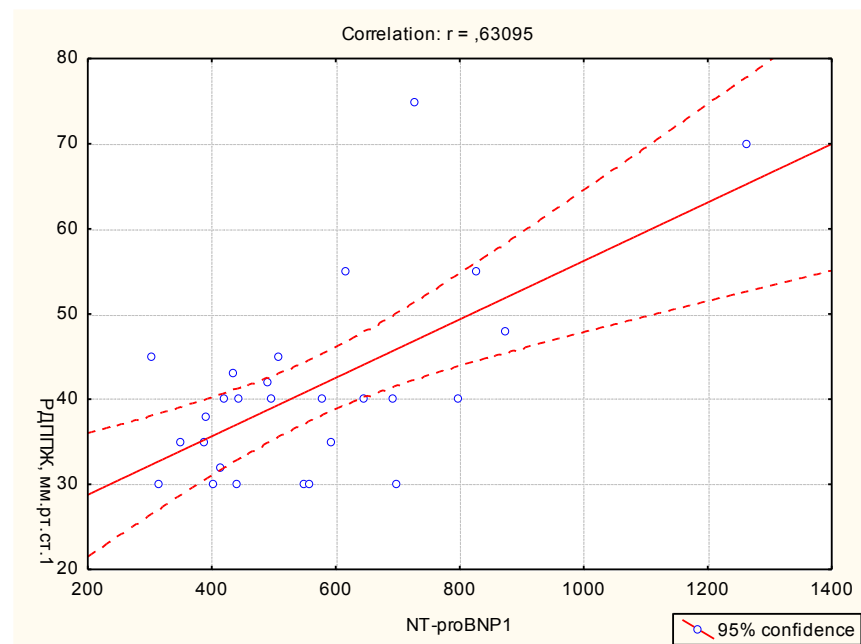


Рисунок 33. Взаимосвязь уровня NT-proBNP и показателя расчетного давления в полости правого желудочка у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ

Высокий научный интерес в настоящей работе представило исследование предсердного НУП (MR-proANP), которое проводилось с целью сравнительной оценки диагностической значимости данного маркера у пациентов с ХСН в зависимости от наличия ФП и/или ХОБЛ (рисунок 34).

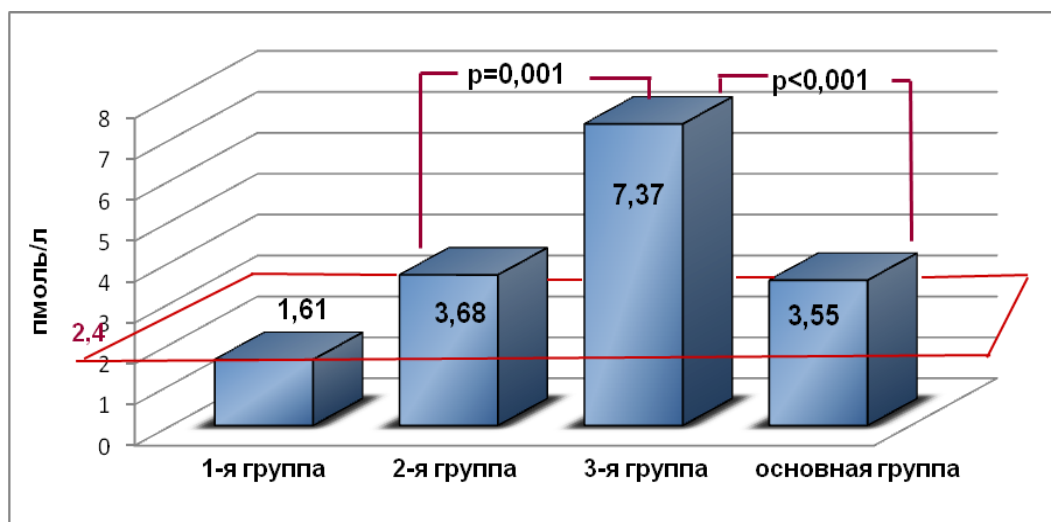


Рисунок 34. Концентрация MR-proANP у пациентов исследуемых групп

Важно отметить, что у всех пациентов с ХСН уровень MR-proANP превышал пороговое значение (2,4 пмоль/л), независимо от наличия или отсутствия сопутствующей патологии.

При проведении сравнительного анализа уровня MR-proANP у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ и у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ более низкая концентрация данного маркера получена у больных основной группы ( $p < 0,001$ ). Важно подчеркнуть, что пациенты основной и 3-й группы в 100% случаев имели постоянную форму ФП, длительность которой статистически значимо не различалась ( $p > 0,05$ ). Оценивая установленные различия уровня MR-proANP в группах, необходимо обратить внимание на сравнительный анализ объемных показателей ЛП и ПП, так как основным стимулом для высвобождения ANP является увеличение объема предсердий [19, 20]. Так, пациенты основной группы имели более низкие значения ИОЛП и ИОПП в сравнении данными показателями у пациентов 3-й группы ( $p < 0,013$  для ЛП и ПП), что, по-видимому, связано с различными механизмами формирования ФП в этих группах. Как известно, одной из причин формирования ФП у пациентов с хроническим бронхообструктивным синдромом является структурное ремоделирование предсердий [28, 29]. Кроме того, нельзя исключить влияние препаратов, улучшающих структурно-функциональное состояние бронхо-легочной системы и оказывающих благоприятное влияние на изменение внутрисердечной гемодинамики [13]. У пациентов с ХСН без ХОБЛ основным стимулом для развития ФП является объемное ремоделирование ЛП.

Проведенный корреляционный анализ подтверждает суждение о взаимосвязи уровня MR-proANP и объема полости ЛП ( $r = 0,5$ ;  $p = 0,011$ ), а также объема полости ПП ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,05$ ) у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ. Кроме того, установлена прямая корреляционная связь концентрации MR-proANP с показателями систолического давления в полости ПЖ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,049$ ) (рисунок 35).



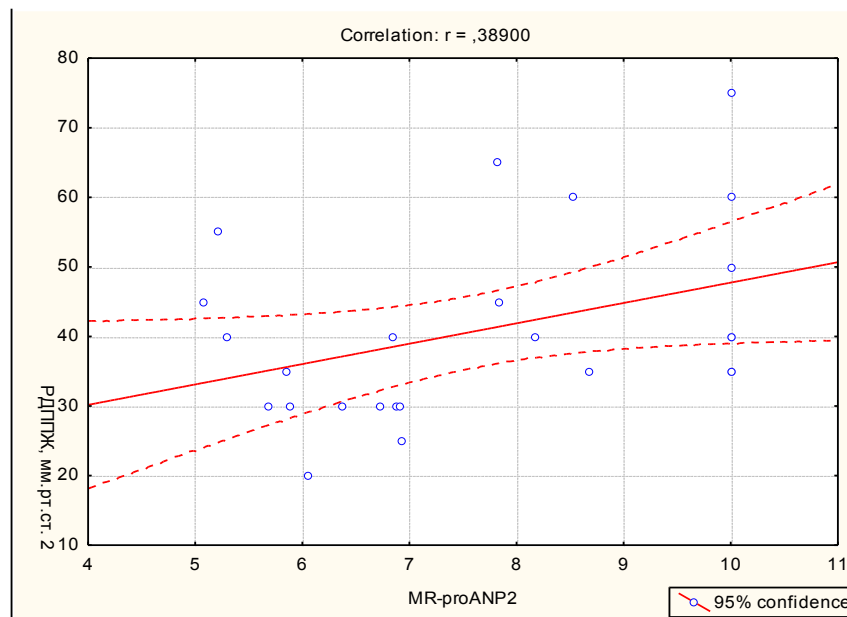


Рисунок 35. Взаимосвязь уровня MR-proANP и показателя расчетного давления в полости правого желудочка у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ

Межгрупповых различий уровня MR-proANP у пациентов основной и 2-й группы получено не было ( $p=0,999$ ).

Концентрация MR-proANP в 3-й группе (с ХСН и ФП без ХОБЛ) превышала концентрацию соответствующего показателя во 2-й группе (с ХСН и ХОБЛ без ФП) ( $p=0,001$ ), что ожидаемо и связано с более выраженным ремоделированием предсердий (ИОЛП,  $p=0,001$ ; ИОПП,  $p=0,000$ ) на фоне постоянной формы ФП.

Таким образом, для диагностики СН у пациентов с ФП без ХОБЛ, в связи с более выраженным ремоделированием предсердий, наибольшую диагностическую значимость имеет определение уровня MR-proANP.

Для ранней диагностики ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ предпочтительно определение уровня NT-proBNP, что обусловлено более выраженным структурно-функциональным ремоделированием ПЖ при сочетании ФП и хронической бронхообструкции.

Так как в литературе имеются сведения о ключевой роли системного воспаления в патогенезе ХСН, было сделано предположение о диагностической значимости определения уровня маркеров воспаления у пациентов с коморбидной

кардиопульмональной патологией. В настоящей работе повышение концентрации сурфактантного белка D установлено у пациентов всех исследуемых групп (рисунок 36).

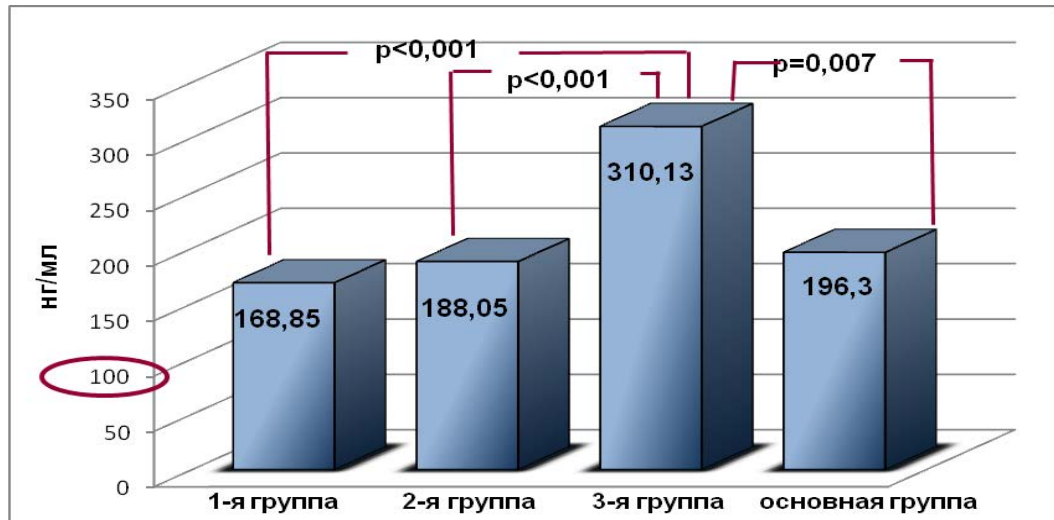


Рисунок 36. Концентрация SP-D у пациентов исследуемых групп

Наибольшее значение концентрации SP-D получено у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, которое превышало аналогичный показатель в группе ХСН, ФП и ХОБЛ ( $p=0,007$ ) и у пациентов с ХСН и ХОБЛ без ФП ( $p<0,001$ ), а также в группе больных ХОБЛ без ССЗ ( $p<0,001$ ). Более низкие значения концентрации SP-D в группах пациентов с ХОБЛ обусловлены, вероятно, влиянием базисной терапии на уровень маркера системного воспаления, что согласуется с данными литературы [119].

Полученные данные позволяют судить об участии системного воспаления в патогенезе ХСН. Увеличение сурфактанта в системном кровотоке у пациентов с ХСН, по-видимому, обусловлено развитием дисфункции эндотелия и повышением проницаемости сосудистой стенки на фоне системного воспаления [56].

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий концентрации SP-D у пациентов с ХОБЛ всех групп, независимо от наличия сопутствующей СН или СН и ФП ( $p>0,013$ ). Кроме того, концентрация SP-D не зависела от степени выраженности клинических проявлений по ШОКС,

толерантности к физической нагрузке, а также не была ассоциирована с уровнем маркеров СН. Таким образом, определение уровня SP-D у пациентов с коморбидной кардиопульмональной патологией не имеет диагностической ценности.

Таким образом, полученные результаты позволили установить особенности клинической картины, структурно-функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца, а также оценить диагностическую значимость маркеров СН NT-proBNP и MR-proANP у пациентов с ХСН на фоне сочетания ФП и ХОБЛ.

## ВЫВОДЫ

1. В сравнительном аспекте установлено, что у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ более выраженные симптомы и клинические признаки обусловлены наличием хронической бронхообструкции, вместе с тем сопутствующая ФП не оказывала значимого влияния на результаты ШОКС.

2. Выявлены особенности ремоделирования левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с группой больных ХСН и ФП без ХОБЛ: более низкие объемные и линейные показатели ЛП и ПП, наличие гипертрофии ПЖ и более низкие значения ИКДП и ФИП ПЖ, что позволяет судить о различных механизмах формирования ФП и влиянии хронической бронхообструкции на структурно-функциональные параметры сердца в условиях данной коморбидности.

3. Определены структурно-функциональные особенности ремоделирования сердца у пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ при сравнении с группой больных ХСН и ХОБЛ без ФП: статистически значимо более высокие значения размера ПП и ПЖ, ИКСП ПЖ и более низкие показатели систолической функции ПЖ (ФВ, ФИП, TAPSE), что обусловлено более высокой постнагрузкой на ПЖ (СДПЖ) при наличии сопутствующей ФП.

4. У пациентов с ХСН, ФП и ХОБЛ выявлен наиболее высокий уровень NT-proBNP, обусловленный более выраженным структурно-функциональным ремоделированием ПЖ при сочетании ФП и хронической бронхообструкции, что подтверждают установленные корреляционные связи между уровнем NT-proBNP и показателем СДПЖ ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ). Наиболее высокий уровень MR-proANP определен у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ на фоне более выраженного увеличения предсердий.

5. Для ранней диагностики СН у пациентов с ФП и ХОБЛ более информативным является определение уровня NT-proBNP, что обусловлено выраженными структурно-функциональными изменениями и правого и левого желудочков сердца в условиях сочетания ФП и ХОБЛ. Вместе с тем для

диагностики СН у пациентов с ФП без сопутствующей ХОБЛ, в связи с более выраженным ремоделированием предсердий, наибольшую диагностическую значимость имеет определение уровня MR-proANP.

6. Выявлено повышение концентрации сурфактантного белка D у всех пациентов с ХСН, независимо от наличия или отсутствия хронической бронхообструкции, что позволяет судить об участии системного воспаления в патогенезе ХСН. Вместе с тем у пациентов с ХОБЛ всех групп установлен более низкий, сопоставимый уровень SP-D, чем у пациентов с ХСН и ФП без ХОБЛ, что, очевидно, обусловлено использованием противовоспалительной терапии в группах пациентов с хронической бронхообструкцией.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

С целью ранней диагностики ХСН у коморбидных пациентов на фоне ФП и ХОБЛ рекомендовано оптимизировать выполнение ЭхоКГ исследования с обязательной оценкой структурно-функционального состояния не только левых, но и правых отделов сердца, в частности, конечно-систолической и конечно-диастолической площади ПЖ, параметров систолической функции ПЖ.

Учитывая различные механизмы формирования ФП у полиморбидных пациентов, следует дифференцированно подходить к выбору НУП для диагностики СН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ. У пациентов с ФП без хронической бронхообструкции наибольшую диагностическую значимость имеет определение уровня MR-proANP, однако у пациентов с сочетанием ФП и ХОБЛ наиболее информативным является определение концентрации NT-proBNP.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Учитывая высокую распространенность сочетанной патологии при ХСН, перспективным представляется дальнейшее изучение и поиск критериев ранней диагностики сердечной недостаточности у полиморбидных пациентов.

**ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

БАЛЖ – бронхо-альвеолярная жидкость

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

БСК – болезни системы кровообращения

ДДБА – длительнодействующие  $\beta_2$ -агонисты

ЖЕЛ<sub>макс</sub> - максимальная жизненная емкость легких

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВНР – индекс верхне-нижнего размера

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема

ИКДП – индекс конечно-диастолической площади

ИКДР – индекс конечно-диастолического размера

ИКСО – индекс конечно-систолического объема

ИКСП – индекс конечно-систолической площади

ИКСР – индекс конечно-систолического размера

ИМ – инфаркт миокарда

ИМЛР – индекс медиально-латерального размера

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

ИОПП – индекс объема правого предсердия

ИОТС – индекс относительной толщины стенки

ИПЗР – индекс передне-заднего размера

ИФА – иммуноферментный анализ

ГКС – глюкокортикостероиды  
КЖ – качество жизни  
КДД – конечно-диастолическое давление  
ЛА – легочная артерия  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
МКК – малый круг кровообращения  
МО – минутный объем  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МС – миокардиальный стресс  
6МТХ – 6-минутный тест ходьбы  
НРС – нарушения ритма сердца  
НУП – натрийуретические пептиды  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду  
ПЖ – правый желудочек  
ПОС – пиковая объемная скорость  
ПП – правое предсердие  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
САС – симпатoadреналовая система  
СДПЖ – систолическое давление в полости правого желудочка  
СН – сердечная недостаточность  
СРБ – С-реактивный белок  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
УИ – ударный индекс  
УО – ударный объем  
ФВ – фракция выброса



ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФИП – фракционное измерение площади

ФП – фибрилляция предсердий

ФУ – фракция укорочения

ХЛС – хроническое легочное сердце

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование

Е/А – отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ

MLHFQ – Миннесотский опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)

mMRC – модифицированная шкала Медицинского исследовательского центра (modified Medical Research Council Scale)

NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)

MR-proANP – среднерегионарный про-предсердный натрийуретический пептид (Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide)

TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (tricuspid annular plane systolic excursion).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алиева, А.М. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных / А.М. Алиева, И.Г. Никитин, А.В. Стародубова и др. // Лечебное дело. - 2016. - № 3. – С. 78-84.
2. Алиева, А.М. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью / А.М. Алиева, Е.В. Резник, Э.Т. Гасанова и др. // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, №5. – С. 333-345.
3. Андрюхин, А.Н. Системное воспаление при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией / А.Н. Андрюхин, А.Е.Фролова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – Т. 7, № 72. – С. 27-33.
4. Атрощенко, Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов / Е.С. Атрощенко // Медицинские новости. – 2012. – № 8. – С. 4-8.
5. Айсанов, З.Р. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З.Р. Айсанов, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов и др. // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13-20.
6. Бакиров, А.Б. Влияние ивабрадина на гемодинамические показатели у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Б. Бакиров, Э.Х. Ахметзянова, В.В. Гайнитдинова и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 30-35.
7. Белевская, А.А. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А.А. Белевская, З.Х. Дадачева, М.И. Саидова и др. // Лечебное дело. – 2015. - № 1. – С. 111-121.
8. Белевский, А.С. Одышка при ХОБЛ: причины и способы лечения // Практическая пульмонология. / А.С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. - № 2. – С. 16-18.

9. Беленков, Ю.Н. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев и др. // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 63-68.

10. Беленков, Ю.Н. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века? Результаты исследования IMPROVEMENT HF / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 2. - С. 121-128.

11. Березикова, Е.Н. Цитокиновый профиль при хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Березикова, М.Г. Пустоветова, С.Н. Шилов и др. // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – Т.16, № 3. - С. 57-60.

12. Бородкин, А.В. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и в отсутствие хронической обструктивной болезни легких / А.В. Бородкин, Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 413.

13. Бурнашкина, О.Н. Изменение некоторых показателей гемодинамики при обструктивных заболеваниях легких / О. Н. Бурнашкина, Н.М. Селезнёва, А. А. Котляров // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2015. – Т. 7, № 16. – С. 28-31.

14. Ватутин, Н.Т. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения / Н.Т. Ватутин, А.С. Смирнова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 364-371.

15. Ватутин, Н.Т. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии (обзор литературы) / Н.Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, А. Э. Дегтярева, С. С. Касем // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 43-51.

16. Верткин, А.Л. Терапия хронической сердечной недостаточности: возможности эплеренона / А.Л. Верткин, А.У. Абдуллаева, Г.Ю. Кнорринг // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 73-80.

17. Волчкова, Е.А. Влияние вегетативного баланса на развитие фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.А. Волчкова, А.А. Затейщикова, И.В. Шаврин и др. // *Анналы аритмологии*. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 24-31.

18. Гайнитдинова, В.В. Сочетание ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями: особенности клинического течения, функции внешнего дыхания и структурно-функционального состояния сердца / В.В. Гайнитдинова, А.Б. Бакиров, Д.Х. Калимуллина, З.Ф. Гимаева // *Медицина труда и экология человека*. – 2016. - № 1 – С. 51-61.

19. Голухова, Е.З. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.З. Голухова, А.М. Алиева // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 45-51.

20. Голухова, Е.З. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности / Е.З. Голухова, Н.Б. Теряева, А.М. Алиева // *Креативная кардиология*. – 2007. - № 1-2. – С. 126-136.

21. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А.М. Гржибовский // *Экология человека*. – 2008. - № 3. – С. 50-58.

22. Гриднев, В.И. Методологические аспекты Регистров сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Гриднев, Е.В. Ощепкова, А.Р. Киселев и др. // *Кардиологический вестник*. – 2012. - Т. 7, № 2. – С. 5-10.

23. Губарева, И.В. Изучение взаимосвязи миокардиального стресса и натрийуретических пептидов у больных с различными типами диастолической дисфункции левого желудочка / И.В. Губарева, Н.Н. Крюков // *Вестник ВолгГМУ*. – 2014. - Т. 1, № 49. – С. 108-109.

24. Губкина, В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и хроническая сердечная недостаточность у пожилых / В.А. Губкина, В.И. Трофимов, Л.Н. Цветкова и др. // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. – 2016. - Т. 23, № 2. – С. 11-15.

25. Дациева, С.М. Оптимальный подход к лечению пожилых больных ХОБЛ: терапевтические возможности бронхолитиков тиотропиум бромид и беродуала / С.М. Дациева, К.А. Масуев, Д.А. Кадаева, М.И. Ибрагимова // Медицинский вестник северного кавказа. – 2011. - Т. 23, № 3. – С. 21-23.

26. Дзюрич, Т.А. Определение клинических особенностей и анализ концентрации маркера NT-proBNP у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне фибрилляции предсердий и хронической обструктивной болезни легких / Т.А. Дзюрич, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев, О.Е. Коломацкая // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. - Т. 26, № 4. – С. 26-35.

27. Дзюрич, Т.А. Сравнительный анализ диагностической значимости маркеров сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической обструктивной болезнью легких. / Т.А. Дзюрич, А.И. Чесникова, В.П. Терентьев, О.Е. Коломацкая // Медицинский вестник Юга России. – 2019. - Т. 10, № 1. – С. 20-27.

28. Драпкина, О.М. Предсердный фиброз - морфологическая основа фибрилляции предсердий / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. - Т. 9, № 4. – С. 417-419.

29. Драпкина, О.М. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Артериальная гипертензия. – 2013. - Т. 19, № 6. – С. 487-494.

30. Дуболазова, Ю.В. «Портрет» диастолической сердечной недостаточности / Ю.В. Дуболазова, О.М. Драпкина // Артериальная гипертензия. – 2010. - Т. 16, № 6. – С. 613-620.

31. Егорова, Е.Н. Маркеры системного воспаления и компоненты системы матриксных металлопротеиназ — тканевых ингибиторов металлопротеиназ при различных стадиях хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова, М.А. Кузьмина, В.В. Мазур и др. // Медицинская иммунология. – 2012. - Т. 14, № 1-2. – С. 139-142.

32. Егорова, Е.Н. Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова, В.В. Мазур, М.Н. Калинин и др. // Журнал сердечная недостаточность. – 2012. - Т. 13, № 4(72). – С. 233-236.

33. Ибрагимова М.И. Состояние внутрисердечной гемодинамики при обструктивных заболеваниях легких у пожилых и влияние небулайзерной терапии на ее показатели: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, 14.00.19 / Ибрагимова Мадина Ибрагимовна. – Махачкала, 2007. – 20 с.

34. Кароли, Н.А. Диагностика хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 5. – С. 50—56.

35. Кароли, Н.А. Некоторые аспекты формирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров // Кардиология. – 2016. - № 8. – С. 73 – 79.

36. Кароли, Н.А. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких и ХСН / Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, Л.В. Лукьянова, А.П. Ребров // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. - Т. 16, № 5. – С. 279-287.

37. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. – 2018. – 58 (S6). – С.1-164.

38. Козиолова, Н.А. Морфологические и функциональные особенности артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью с перманентной формой фибрилляции предсердий / Н.А. Козиолова, Ю.Н. Никонова, Я.Э. Шилова, Е.А. Полянская // Здоровье семьи - 21 век. – 2013. - № 2. – С. 101-118.

39. Козиолова, Н. А. Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Н.А.

Козиолова, Ю.Н. Никонова, Я.Э. Шилова и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. - Т. 14, № 1(75). – С. 14-21.

40. Ковалькова, Н.А. Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний / Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино, Н.И. Логвиненко и др. // Терапевтический архив. – 2015. - Т. 87, № 1. – С. 115-119.

41. Колесникова, А.В. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида при фибрилляции предсердий / А.В. Колесникова, А.Я. Ивлева, О.Е. Лагутина и др. // Кардиология. – 2011. - Т. 51, № 6. – С. 32-37.

42. Кузнецов, В.А. Натрийуретический пептид и медиаторы воспаления у пациентов с различным ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию. / В.А. Кузнецов // Журнал сердечная недостаточность. – 2015. - Т. 16, № 2(89). – С. 88-92.

43. Куркина, М.В. Роль факторов, влияющих на формирование хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / М.В. Куркина, А.Г. Автандилов, И.А. Крутовцев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 615-621.

44. Ларина, В.Н. Хроническая сердечная недостаточность: особенности клинических проявлений в пожилом возрасте / В.Н. Ларина, Б.Я. Барт // Лечебное дело. – 2014. - № 4. – С. 4-9.

45. Леонова, Е.И. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И. Леонова, Г.Г. Шехян, В.С. Задионченко // Доктор.Ру. – 2015. - № 3-4 (104-105). – С. 3-6.

46. Мареев, В.Ю. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка / В.Ю. Мареев, М.О. Даниелян, Ю.Н. Беленков. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – Т. 7, № 4(38). – С. 164-171.

47. Мареев, В.Ю. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и

лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 1(23). – С. 4-7.

48. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2017. – Т.18, № 1. – С. 3–40.

49. Маслова, А.П. Ремоделирование левого желудочка и переносимость физических нагрузок у больных с хронической сердечной недостаточностью и постоянной формой фибрилляции предсердий / А.П. Маслова // Вестник ОГУ. – 2011. – № 16(135). – С. 312–314.

50. Маслова, А.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка при сочетании ХСН и постоянной формы фибрилляции предсердий / А.П. Маслова, Р.А. Либис // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2012. - Т. 13, № 4(72). – С. 205-208.

51. Маслова, А.П. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий / А.П. Маслова, Р.А. Либис // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - № 2. – С. 45.

52. Мацкевич, С.А. Роль иммунной активации при хронической сердечной недостаточности / С.А. Мацкевич // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2013 - № 2(30). – С. 68-74.

53. Машина, Т.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор) / Т.В. Машина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. - № 4. – С. 43-52.

54. Мрикаев, Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью / Д.В. Мрикаев // Креативная кардиология. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 145-158.

55. Нагорная, Н.В. Клиническое значение показателя мозгового натрийуретического пептида у пациентов с хронической сердечной



недостаточностью / Н.В. Нагорная, Е.В. Пшеничная, Е.В. Бордюгова // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 2, № 29. – С. 115-120.

56. Насыбуллина, А.А. Кардиопульмональные взаимоотношения: современные представления / А.А. Насыбуллина, В.М. Газизянова, Е.В. Хазова и др. // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3(88). – С. 31-34.

57. Национальные клинические рекомендации РНМОТ. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. – 2018. - [Электронный ресурс] - Режим доступа. - <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2018>.

58. Некрасов, А.А. Ремоделирование сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко, И.С. Круглова // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 3, № 16. – С. 112 - 115.

59. Некрасова, Т.В. Нарушения ритма сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса. Обзор литературы / Т.В. Некрасова, Н.Б. Перепеч // Вестник СПбГУ. – 2014. – № 3(11). – С. 27 - 37.

60. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Рос. Кард. Журн. – 2017. – № 9. – С. 84 - 92.

61. Обрезан, А.Г. Механизмы снижения толерантности к физической нагрузке у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.Г. Обрезан, Д.Н. Перуцкий, А.А. Зарудский // Вестник СПбГУ. Медицина. - 2017. - Т. 12, вып. 4. - С. 314-325.

62. Овечкин, А.О. Сравнительная оценка эффективности использования концевых фрагментов предшественников натрийуретических пептидов в диагностике ХСН у пациентов с сохраненной систолической функцией левого желудочка / А.О. Овечкин, Е.Р. Бойко, А.А. Зеленин, О.Г. Берникова // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2008. - Т. 9, № 6 (50). - С. 282 - 284.

63. Пашенко, Е.В. Клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом / Е.В. Пашенко, А.И. Чесникова, В.И. Кудинов, В.П. Терентьев // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 378-385.

64. Подзолков, В.И. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, И.Ж. Лория // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 365-370.

65. Попкова, А.С. Особенности показателей артериального давления по данным суточного мониторирования у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А.С. Попкова, Н.С. Сметнева, Н.П. Игонина и др. // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2014. – № 2. – С. 102 - 103.

66. Поташев, С.В. Эхокардиографическая оценка правого желудочка в клинической практике / С.В. Поташев // Актуальні діагностичні підходи. – 2011. – № 1. – С. 25-33.

67. Практическая эхокардиография: руководство по эхокардиографической диагностике / под ред. Франка А. Флаксампфа; пер. с нем.; под общ. ред. акад. РАМН, проф. В.А. Сандрикова. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 872 с.: ил.

68. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / пер. англ. под ред. Ю.А. Васюка // Рос. Кард. Журн. – 2012. – № 3(95). – С.1-28.

69. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии / пер. англ. под ред. А.О. Конради // Рос. Кард. Журн. – 2018. – № 23(12). – С.143 - 228.

70. Российское респираторное общество. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. – 2019. - [Электронный ресурс] - Режим доступа. - [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf)

71. Российский статистический ежегодник 2018 / под ред. В.В. Елизарова. – М., 2018. – 694 с.: отд. прил.
72. Руководство по функциональной диагностике в кардиологии. Современные методы и клиническая интерпретация / под ред. Ю.А. Васюка. – М.: Практическая медицина, 2012. – 164 с.: ил.
73. Рубаненко, О.А. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий / О.А. Рубаненко // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2(2). – С. 367-370.
74. Салахова, А.М. Эхокардиографическая оценка систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца в различных возрастных категориях в норме / А.М. Салахова, А.Н. Четверик // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 3(1). – С. 135-137.
75. Саливончик, Д.П. Хроническая сердечная недостаточность: современная диагностика / Д.П. Саливончик, Е.Ф. Семеняго, В.А. Шилова // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2(48). – С. 4-10.
76. Сергеева, Е.М. Сравнительный анализ распространенности хронической сердечной недостаточности в г.Тюмени за последние 7 лет / Е.М. Сергеева, М.В. Малишевский, Т.В. Ищенко и др. // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14, № 2(74). – С. 154-157.
77. Ситникова, М.Ю. Эффективность и прогностическая ценность методов диагностики тяжести хронической сердечной недостаточности у пациентов разного возраста / М.Ю. Ситникова, Т.А. Лелявина, Е.В. Шляхто и др. // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № S1-2. – С. 5-11.
78. Снежицкий, В.А. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий./В.А. Снежицкий, Е.С. Яцкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 43, № 3. – С. 92-94.
79. Стародубов, В.И. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и

бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах / В.И. Стародубов, С.А. Леонов, Д.Ш. Вайсман // Медицина. – 2013. – Т. 1, № 4(4). – С. 1-31.

80. Стаценко, М.Е. Особенности клиники, качества жизни и кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких / М.Е. Стаценко, Д.А. Иванова, О.Е. Спорова, С.В. Фабрицкая // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 4(36). – С. 22-27.

81. Сумин, А.Н. Диастолическая функция правого желудочка у больных с заболеванием легких в отсутствие и при наличии легочной гипертензии / А.Н. Сумин, О.Г. Архипов // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 3. – С. 54-60.

82. Сычев, О.С. Фибрилляция предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка: клинические характеристики и ремоделирование миокарда. / О.С. Сычев, Т.В. Михалева // Украинский кардиологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 53-60.

83. Тертичная, С.П. Мозговой натрийуретический пептид в диагностике сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.П. Тертичная, В.Н. Паршукова // Клиническая практика. – 2011. – № 4. – С. 29-34.

84. Токмачев, Р.Е. Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики / Р.Е. Токмачев, М.С. Мухортова, А.В. Будневский и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т.17, № 6. – С.62-68.

85. Федотова, И.Н. Диагностическая значимость NT-proBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова, А.А. Белопольский, Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2013. – Т.11, № 7. – С.32-35.

86. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И.В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. - № 8. – С.7–13.

87. Фомин, И.В. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности / И.В. Фомин, Н.Г. Виноградова, М.И-оглы Фарзалиев и др. // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. - Т. 2, № 1. - С. 221–229.

88. Хамидуллина, Л.И. Полиморфизм генов белков сурфактанта В и D как фактор предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных / Л.И. Хамидуллина, К.В. Данилко, Р.М. Файзуллина, Т.В. Викторова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 51–55.

89. Хидирова, Л.Д. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией / Л.Д. Хидирова, Д.А. Яхонтов, С.А. Зенин // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. –№ 3. - [Электронный ресурс] – Режим доступа. - URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-3/1-1.pdf>.

90. Холов, Г.А. Роль ранних признаков ремоделирования сердца в прогнозе хронической обструктивной болезни легких / Г.А. Холов, М.Л. Кенжаев, У.Ш. Ганиев и др. // Наука молодых. – 2015. – № 1. – С. 56–67.

91. Хурс, Е.М. Эхокардиография в диагностике структурно-функционального состояния и ремоделирования сердца / Е.М. Хурс, А.В. Поддубная // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2010. – № 1. – С. 89–100.

92. Цеймах, И.Я. Влияние хронической обструктивной болезни легких на течение и прогноз пароксизмальной фибрилляции предсердий у госпитализированных больных / И.Я. Цеймах, С.В. Дронов, А.В. Тимофеев и др. // Бюллетень. – 2015. – № 57. – С. 49–56.

93. Шаварова, Е.К. Хроническая сердечная недостаточность: рекомендации и реальная клиническая практика / Е.К. Шаварова, Л.А. Бабаева, С.С. Падарьян и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, №6. – С. 631-637.

94. Шукуров, Р.Т. Гендерные различия и коморбидность у больных с хронической сердечной недостаточностью / Р.Т. Шукуров, Т.А. Абдуллаев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 87–91.
95. Ahmad, T. Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients with Chronic Heart Failure / T. Ahmad, M. Fiuzat, B. Neely, et al. // JACC Heart Fail. – 2014. - Vol. 2, N 3. – P. 260-268.
96. Anavekar, N.S. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction, from the VALIANT ECHO Study / N.S. Anavekar, H. Skali, M. Bourgoun, et al. // Am. J. Cardiol. – 2008. - Vol. 101. – P. 607-612.
97. Anjan, V.Y. Prevalence, Clinical Phenotype and Outcomes Associated with Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / V.Y. Anjan, T.M. Loftus, M.A. Burke, et al. // J. Am. Cardiol. – 2012. - Vol. 110, N 6. – P. 870-876.
98. Arentz, T. Arrhythmogenic Atrial Substrate in Persistent Atrial Fibrillation: Relationship to Heart Failure./ T. Arentz , B. Müller-Edenborn, A. Jadidi // JACC Clin. Electrophysiol. – 2018. - Vol. 4, N 1. – P. 97-98.
99. Aziz, E.F. Right ventricular dysfunction is a strong predictor of developing atrial fibrillation in acutely decompensated heart failure patients, ACAP-HF data analysis / E.F. Aziz, M. Kukin, F. Javed, et al. // J. Card. Fail. – 2010. - Vol. 16. – P. 827-834.
100. ACC/AHA/HFSA 2017 Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. // Am. Coll. Cardiol. - 2017. – Vol. 70, Issue 6.
101. Bell, V. Influence of vascular function and pulsatile hemodynamics on cardiac function / V. Bell, G.F. Mitchell // Curr. Hypertens. Rep. – 2015. - Vol. 17(9). – P. 580.

102. Bernier, M. Atrial arrhythmias in adult patients with right- versus left-sided congenital heart disease anomalies / M. Bernier, A.J. Marelli, L. Pilote, et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2010. - Vol. 106(4). – P. 547-551.

103. Berger, R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study / R. Berger, D. Moertl, S. Peter, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. - Vol. 55. – P. 645-653.

104. Bhatia, R.S. Outcomes in patients with heart failure treated in hospitals with varying admission rates: population-based cohort study. / R.S. Bhatia, P.C. Austin, T.A. Stukel, et al. // *BMJ Qual. Saf.* — 2014. — Vol. 23, N. 12. — P. 981-988.

105. Boldanova, T. Impact of history of heart failure on diagnostic and prognostic value of BNP: Results from the B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) Study / T. Boldanova, M. Noveanu, T. Breidthardt, et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2009. - Vol. 142, N. 3. – P. 265-272.

106. Booth, R.A. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review / R.A. Booth, S.A. Hill, A. DonWauchope, et al. // *Heart Fail Rev.* – 2014. – Vol. 19. – P.439–451.

107. Buch, P. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling, et al. // *Eur. Resp. J.* – 2003. - Vol. 21(6). – P. 1012-1016.

108. Camm, A.J. European Heart Rhythm Association. European Association for Cardio-Thoracic Surgery Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip, et al. // *Eur. Heart J.* – 2010. - Vol. 31(19). – P. 2369-2429.

109. Canepa, M. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry / M. Canepa, E. Straburzynska-Migaj, J. Drozd, et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, N. 1. – P. 100-110.

110. Canepa, M. Prevalence and Prognostic Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Chronic Heart Failure: Data from the GISSI-HF Trial / M. Canepa, P.L. Temporelli, A. Rossi, et al. // GISSI-HF Investigators. *Cardiology*. – 2017. – Vol. 136, N. 2. – P. 128-137.
111. Celli, B.R. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease / B.R. Celli, N. Locantore, J.Yates, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. - Vol. 185, N. 10. – P. 1065-1072.
112. Chamberlain, A.M. Atrial fibrillation and mortality in heart failure: a community study / A.M. Chamberlain, M.M. Redfield, A. Alonso, et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2011. - Vol. 4. – P. 740-746.
113. Chi, S.Y. Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: A prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease / S.Y. Chi, E.Y. Kim, H. J. Ban, et al. // *Lung*. – 2012. – Vol. 190, N. 3. – P. 271-276.
114. Clerico, A. The paradox of low BNP levels in obesity / A. Clerico, A. Giannoni, S. Vittorini, et al. // *Heart Fail. Rev.* – 2012. – Vol.1. – P.81–96.
115. De Blois, J. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry / J. De Blois, S. Simard, D. Atar, et al. // *J. Card. Fail.* – 2010. - Vol. 16. – P. 226-229.
116. Dharmarajan, K. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults / K. Dharmarajan, M. Rich // *Heart Failure Clinics*. – 2017. - Vol. 13 (3). – P.417–426.
117. Dunlay, S.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction / S.M. Dunlay, V.L. Roger, M.M. Redfield // *Nature Reviews Cardiology*. – 2017. – Vol. 14, N. 10. – P. 591.
118. Duvoix, A. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease / A. Duvoix, J. Dickens, I. Haq, et al. // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68. – P. 670-676.
119. Duvoix, A. Evaluation of full-length, cleaved and nitrosylated serum surfactant protein D as biomarkers for COPD / A. Duvoix, E. Miranda, J. Perez, et al. // *COPD* – 2011. – Vol. 8, N. 2. – P. 79-95.



120. Eapen, Z.J. Associations between atrial fibrillation and early outcomes of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction / Z.J. Eapen, M.A. Greiner, G.C. Fonarow, et al. // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167. – P. 369-375.

121. Garin, O. Disease-specific health-related quality of life questionnaires for heart failure: a systematic review with meta-analyses / O. Garin, M. Ferrer, A. Pont, et al. // *Qual. Life Res.* – 2009. – Vol. 18. – P. 71-85.

122. Garin, O. Evidence on the global measurement model of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire / O. Garin, M. Ferrer, A. Pont, et al. // *Qual Life Res.* – 2013. – Vol. 22, N. 10. – P. 2675-2684

123. Gazewood, J.D. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management / J.D. Gazewood, P.L. Turner // *American family physician.* – 2017. – Vol. 96, N. 9. – P.582-588

124. Gigli, L. Clinical characteristics and prognostic impact of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure / L. Gigli, P. Ameri, G. Secco, et al. // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 647 - 656.

125. Griffo, R. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. / R. Griffo, A. Spanevello, P.L. Temporelli, et al. // *Eur J Prev Cardiol.* – 2017. – Vol. 24, N. 6. – P. 567-576.

126. Guazzi, M. Endothelial dysfunction and lung capillary injury in cardiovascular diseases / M. Guazzi, S.A. Phillips, R. Arena, C.J. Lavie // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2015. – Vol. 57, N. 5. – P. 454-462

127. Hage, C. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Holistic Proteomic Approach / C. Hage, E. Michaëlsson, C. Linde, et al. // *Circulation: Cardiovascular Genetics.* – 2017. – Vol.10, N.1.

128. Hawkins, N.M. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure in Europe-further evidence of the need for integrated care / N. M. Hawkins // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, N. 1. – P. 111-113.

129. Hawkins, N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services / N.M. Hawkins, S. Virani, C. Ceconi // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, N. 36. – P. 2795 - 2803.

130. Headenreich, P.A. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Headenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou, et al. // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, N. 8. – P. 933 - 944.

131. Hijazi, Z. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) substudy / Z. Hijazi, J. Oldgren, U. Andersson, et al. // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125, N. 13. – P. 1605 - 1616.

132. Hill, J. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality / J. Hill, C. Heslop, S.F. Man, et al. // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1918 - 1925.

133. Huang, B. Clinical characteristics and prognostic significance of chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: results from a multicenter atrial fibrillation registry study / B. Huang, Y. Yang, J. Zhu, et al. // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* – 2014. - Vol. 15, N. 8. – P. 576-581.

134. Huang, Y.S. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients / Y.S. Huang, Y.C. Feng, J. Zhang // *Clin. Interv. Aging.* – 2015. – Vol. 10. – P. 81-87.

135. Imai, K. Prediction of Congestive Heart Failure in Patients with Non Valvular Atrial Fibrillation / K. Imai // *Intern Med.* – 2014. - Vol. 53. – P. 7-12.

136. Jaiswal, A. Challenges in the Management of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / A. Jaiswal, A. Chichra, V. Q. Nguyen, et al. // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2016. – Vol. 13, N. 1. – P. 30-36.

137. Kao, D. P. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment

response / D.P. Kao, J. D. Lew, I. S. Anand, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, N. 9. – P. 925-935.

138. Kara, K. B-type natriuretic peptide for incident atrial fibrillation – The Heinz Nixdorf Recall / K. Kara, M. Geisel, S. Mohlenkamp, et al. // *J. Cardiol.* – 2015. - Vol. 65, N. 6. – P. 453-458.

139. Kelly, J.P. Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION / J. P. Kelly, A. Dunning, P. J. Schulte, et al. // *JACC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 4, N. 8. – P. 617-624.

140. Khan, M.A. The importance of interactions between atrial fibrillation and heart failure / M. A. Khan, D. K. Satchithananda, M. A. Mamas // *Clin Med (Lond).* – 2016. – Vol. 16, N. 3. – P. 272-276.

141. Kim, H. Prognostic Value of Tricuspid Annular Tissue Doppler Velocity in Heart Failure with Atrial Fibrillation / H. Kim, C. Jung, H.J. Yoon, et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. - Vol. 25. – P. 436-443.

142. Kirkwood, A. Surfactant protein D: not just for the lung anymore / A. Kirkwood // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. - Vol. 294, N.5 – P. H1994.

143. Kodani, E. Effect of carvedilol on reduction in heart rate in patients with chronic atrial fibrillation / E. Kodani, S. Matsumoto, O. Igawa, et al. // *J. Clin. Med. Res.* – 2013. - Vol. 5 – P. 451-459.

144. Kubba, S. Methods for Evaluating Right Ventricular Function and Ventricular-Arterial Coupling / S. Kubba, C.D. Davila, P.R. Forfia // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 59, N. 1. – P. 42-51.

145. Kubota, Y. Impact of  $\beta$ -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Kubota, K. Asai, E. Furuse, et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 10. – P. 515-523.

146. Lai, Y.C. Pulmonary arterial hypertension: the clinical syndrome / Y.C. Lai, K.C. Potoka, H.C. Champion, et al. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 115, N. 1. – P. 115-130.

147. Lainchbury, J.G. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted

Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial / J.G. Lainchbury, R.W. Troughton, K.M. Strangman, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 55, N.1. – P. 53-60.

148. Lam, C.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C.S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer, R.S. Vasan // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, N. 1. – P. 18-28.

149. Lang, R.M. EAE / ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography / R.M. Lang, L.P. Badano, W. Tsang, et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13, N 1. – P. 1–46.

150. Lang, R.M. Guidelines and standards. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28, N.1. – P. 1 - 39.

151. Laribi, S. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe / S. Laribi, A. Aouba, M. Nikolaou, et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14, N. 3. – P. 234 - 239.

152. Lewicka, E. Plasma biomarkers as predictors of recurrence of atrial fibrillation / E. Lewicka, J. Dudzinska-Gehrmann, A. Dabrowska-Kugacka, et al. // *Polskie archiwum medycyny wewnetrznej.* – 2015. – Vol. 125, N. 6. – P. 424 - 433.

153. Li, J. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. Li, S.K. Agarwal, A. Alonso, et al. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, N. 9. – P. 971-980.

154. Lindenfeld, J. Comprehensive heart failure practice guideline / J. Lindenfeld, N.M. Albert, J.P. Boehmer, et al. // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16, N. 6. – P.e1- 194.

155. Linssen, G.C. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction / G.C. Linssen, M. Rienstra, T. Jaarsma, et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, N. 10 – P. 1111-1120.

156. Maggioni, A.P. Management of atrial fibrillation still suboptimal in Europe / A.P. Maggioni // European Society of Cardiology (ESC) . – 2013.

157. Majos, E. The right ventricle in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation / E. Majos, R. Dąbrowski, H. Szwed, et al. // *Cardiol. J.* – 2013. – Vol. 20, N. 3. – P. 220-226.

158. Maisel, W.H. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy / W.H. Maisel, L.W. Stevenson // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, N. 6A. – P. 2D-8D.

159. Mannino, D.M. Plasma fibrinogen as a biomarker for mortality and hospitalized exacerbations in people with COPD / D.M. Mannino, R. Tal-Singer, D.A. Lomas, et al. // *Chronic Obstr. Pulm. Dis. (Miami)*. – 2015. – Vol. 2. – P. 23-34.

160. Martiniuc, C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and pulmonary hypertension / C. Martiniuc, A. Braniste, T. Braniste // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – Vol. 116, N. 4. – P. 1016-1020.

161. Melenovsky, V. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction / V. Melenovsky, S.J. Hwang, M.M. Redfield, et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 8. – P. 295-303.

162. Melnichenko, O.V. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / O.V. Melnichenko, A.A. Nekrasov, A.N. Kuznetsov // *Int. J. Biomed.* – 2011. – Vol. 1, N. 2 – P. 71-73.

163. Meune, C. Mid-regional pro atrial natriuretic peptide allows the accurate identification of patients with atrial fibrillation of short time of onset: a pilot study / C. Meune, A. Vermillet, K. Wahbi, et al. // *Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 44, N. 16. – P. 1315-1319.

164. McManus, D.D. Atrial fibrillation and outcomes in heart failure with preserved versus reduced left ventricular ejection fraction / D.D. McManus, G. Hsu, S.H. Sung, et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N. 1. – P. e005694.

165. Moro, C. Non-antiarrhythmic drugs to prevent atrial fibrillation / C. Moro, A. Hernandez-Madrid, R. Matia // *Am. J. Cardiovasc. Drugs* – 2010. – Vol. 10. – P. 165-173.

166. Nicholson, K. The measurement of multimorbidity / K. Nicholson, J. Almirall, M. Fortin // *Health Psychol.* – 2019. – Vol. 38, N. 9. – P. 783-790.
167. Obeidat, M. Surfactant protein D is a causal risk factor for COPD: results of Mendelian randomisation / M. Obeidat, X. Li, S. Burgess, et al. // *Eur Respir.* – 2017. – Vol. 50, N. 5. – P. 1700657
168. Olsson, K.M. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension / K. M. Olsson, N. P. Nickel, J. Tongers, M. M. Hoepfer // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, N. 5. – P. 2300-2305.
169. O'Meara, E. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction / E. O'Meara, de D.S., J.L. Rouleau, et al. // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2013. – Vol. 10. – P. 350–358.
170. Potocki, M. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure/ M. Potocki, T. Breidthardt, T. Reichlin, et al. // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 267, N. 1. – P. 119-129.
171. Rudski, L.G. Guidelines for Echocardiographic Assessment of the right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography endorsed by the American Society of Echocardiography a registered branch of the American Society of Cardiology and the Canadian Society of Echocardiography / L.G. Rudski, W.W. Lai, J. Afilalo, et al. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. – P. 685-713.
172. Sanchis, L. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction / L. Sanchis, L. Gabrielli, R. Andrea et al. // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, N. 1. – P. 62-67.
173. Savarese, G. Global public health burden of heart failure / G. Savarese, L.H. Lund // *Cardiac failure review.* – 2017. – Vol. 3, N.1. – P.7.
174. Shah, R. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and proadrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea / R. Shah, Q. Truong, H. Gaggin, et al. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N. 17. – P. 2197-2205.

175. Shelton, R.J. The Atrial Fibrillation Paradox of Heart Failure / R.J. Shelton, A.L. Clark, G.C. Kaye, J.G. Cleland // *Congest. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 16, N. 1. – P. 3-9.
176. Shin, M.S. Attitude toward advance directives and heart failure prognosis among patients with heart failure: a pilot study / M.S. Shin, J. Kim, S. Heo, et al. // *Eur. J. Heart Fail.* - 2018. – Vol. 20. – P.614-615.
177. Sims, M.W. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study / M.W. Sims, R.M. Tal-Singer, S. Sonja Kierstein, et al. // *Respiratory Research.* – 2008. – Vol. 9, N. 1. – P. 13.
178. Singh, D. Small Airway Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D. Singh // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* – 2017. – Vol. 80, N. 4. – P. 317 - 324.
179. Smit, M.D. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first / M.D. Smit, M.L. Moes, A.H. Maass, et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1030-1040.
180. Smith, D.H. Predicting costs of care in heart failure patients / D.H. Smith, E.S. Johnson, D.K. Blough, et al. // *BMC Health Serv. Res.* – 2012. – Vol. 12. – P. 434.
181. Stolz, D. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel / D. Stolz, A. Meyer, J. Rakic, et al. // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44, N. 6. – P. 1557-1570.
182. Supino, P.G. Acceptability and psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire among patients undergoing heart valve surgery validation and comparison with SF-36 / P.G. Supino, J.S. Borer, J.A. Franciosa, et al. // *J. Card. Failure.* – 2009. – Vol.15. – P. 267-277.
183. Terzano, C. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD / C. Terzano, S. Romani, V. Conti, et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. – Vol. 19. – P. 2908-2917.

184. Testa, G. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure / G. Testa, F. Cacciatore, A. Bianco, et al. // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2017. – Vol. 29, N. 6. – P. 1157-1164.

185. Testa, G. Role of permanent atrial fibrillation (AF) on long-term mortality in community-dwelling elderly people with and without chronic heart failure (CHF) / G. Testa, F. Cacciatore, D. Della-Morte, et al. // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2012. – Vol. 55. – P. 91-95.

186. Triposkiadis, F. Global left atrial failure in heart failure / F. Triposkiadis, B. Pieske, J. Butler, J. Parissis // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 1307-1320.

187. Ukena, C. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as 'common soil' of heart and lung disease / C. Ukena, F. Mahfoud, M. Kindermann, et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 145. – P. 172-176.

188. Vestbo, J. Changes in forced expiratory volume in 1 s over time in COPD / J. Vestbo, L.D. Edwards, P.D. Scanlon, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1184-1192.

189. Vestbo, J. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team / J. Vestbo, A. Agustí, E.F. Wouters, et al. // *J Respir Crit Care Med. Am* – 2014. – Vol. 189, N. 9. – P. 1022-1030.

190. Vodovar, N. Elevated Plasma B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Directly Inhibit Circulating Neprilysin Activity in Heart Failure / N. Vodovar, M. F. Séronde, S. Laribi, et al. // *JACC Heart Fail.* – 2015. – Vol. 3, N. 8. – P. 629-636.

191. Vogelmeier, C.F. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. / C.F. Vogelmeier, G.J. Griner, E.F. Martinez, et al. // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* – 2017. - Vol. 195, N. 5. – P. 557-582.

192. Winkler, C. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD / C. Winkler, E.N. Atochina-Vasserman, O. Holz1, et al. // *Respiratory Research.* – 2011. – Vol. 12. – P. 29.



193. Yo, C.H. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis / C.H. Yo, S.H. Lee, S.S. Chang, et al. // *BMJ*. – 2014. – Vol. 20. – P. 4.

194. Zafrir, B. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. / B. Zafrir, L.H. Lund, C. Laroche, et al. // *Eur Heart J*. – 2018. – N. 39(48). – P. 4277-4284.

195. Zemans, R.L. Multiple biomarkers predict disease severity, progression and mortality in COPD / R.L. Zemans, S. Jacobson, J. Keene, et al. // *Respiratory Research*. – 2017. – Vol. 18, N. 1. – P. 117.

196. Zoni-Berisso, M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci // *Clin. Epidemiol*. – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220.