

ОРЛОВА ИРИНА ЮРЬЕВНА

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА И КОГНИТИВНЫЙ
СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.20. – Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Кочетков Алексей Иванович, кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Соколова Анастасия Андреевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Шишкова Вероника Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «09» сентября 2024 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.04 на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 5 и на сайте <https://rsmu.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2024 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Гордеев И.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 1–3% населения с большей распространённостью среди пожилых людей (8–10%) [Т.А. Manolis et al., 2020]. Начиная с 90-х годов прошлого столетия бремя ФП неуклонно растёт: в 2010 г. общая численность больных с этим нарушением ритма сердца в мире составляла 33,5 млн человек, а в 2016 г. она увеличилась на 40% и достигла 43,6 млн человек [М. Ding et al., 2018]. По прогнозам к 2050 г. ожидается увеличение распространенности ФП еще на 60% [G. Lippi et al., 2020].

ФП занимает одну из ведущих позиций в этиологической структуре хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышая риск ее развития почти в 4,5 раза [S. Kularatna et al., 2023]. ХСН, ассоциированная с ФП, является одной из главных причин инвалидизации пациентов, при этом с 1990 по 2019 гг. количество лет, прожитых с инвалидностью, у данной категории пациентов возросло на 53,8% [S. Kularatna et al., 2023]. С точки зрения развития и прогрессирования ХСН важна выраженность фиброза миокарда, поскольку этот процесс ведет к ремоделированию сердца, способствует нарушению расслабления (диастолической дисфункции) миокарда и в конечном счете опосредует снижение его глобальной систолической функции [M. Sweeney et al., 2020]. Одним из неинвазивных инструментальных методов, позволяющих косвенно оценить выраженность и локализацию фиброза миокарда, является Speckle tracking эхокардиография (ЭхоКГ) с расчетом различных типов стрейна (деформации) и его скорости, среди которых первоочередную значимость имеет продольный стрейн [L. Gao et al., 2023]. Однако, в настоящее время исследования, посвященные сравнительной комплексной оценке структурно-функциональных изменений левых отделов сердца с применением Speckle tracking ЭхоКГ у пациентов с ФП в зависимости от ее формы, малочисленны, а их результаты противоречивы. Так, было обнаружено, что у пациентов с ФП, в сравнении с лицами с синусовым ритмом, увеличен объем левого предсердия (ЛП), снижена его продольная деформация в фазу резервуара и фракция выброса (ФВ), а также уменьшены значения глобального продольного стрейна ЛП (для всех параметров $p < 0,001$) [A. Ahmed et al., 2019]. Имеются данные, что у пациентов с персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой объема ЛП больше, а его стрейн ниже ($p < 0,05$) [A. Ahmed et al., 2019]. Аналогичным образом в группе персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной отмечались статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие абсолютные значения глобального продольного стрейна левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем, пациенты с ФП вне зависимости от наличия дилатации ЛП имели меньший стрейн ЛП в фазу резервуара и более низкие показатели ФВ ЛЖ и его глобального продольного стрейна в сравнении с лицами с синусовым ритмом [A. Ahmed et al., 2019]. В другой работе была предпринята попытка сравнительного анализа размеров ЛП, его функции (по данным

чреспищеводной ЭхоКГ), выраженности фиброза миокарда у больных с различными формами ФП [L. Gao et al., 2023]: между пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП отсутствовали статистически значимые различия в значениях E/e' , ФВ ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ). Однако, у больных с персистирующей формой ФП в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП, наблюдались статистически значимо большие значения линейных и объемных характеристик ЛП (диаметр – $p < 0,001$, индекс объема – $p = 0,007$), большая распространенность участков позднего усиления гадолинием ЛП ($p = 0,016$), свидетельствующая о более выраженном фиброзе его миокарда, меньшие значения фракции опорожнения ЛП ($p < 0,001$).

В настоящее время помимо косвенных ЭхоКГ показателей, характеризующих фиброз миокарда, возможно определение в крови уровня маркеров, принимающих участие в соединительно-тканной перестройке миокардиального интерстиция, к их числу относятся N-концевой предшественник проколлагена III типа (procollagen type III N-terminal peptide, P3NP), C-концевой предшественник проколлагена I типа (type 1 procollagen C-terminal propeptide, PICP), галектин 3 (Г-3), а также трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$) [А. В. Осокина и соавт., 2021, Z. Nezami et al., 2022]. В доступной литературе отсутствуют публикации исследований, в которых бы у пациентов с различными формами ФП изучалась взаимосвязь сывороточных концентраций биомаркеров фиброза со значениями ЭхоКГ-параметров, отражающих структуру и функцию миокарда.

ФП также является одним из главных факторов риска развития кардиоэмболического ишемического инсульта (ИИ), повышая вероятность его возникновения в 5 раз [М.К. Son et al., 2017] (этот подтип ИИ характеризуется более тяжелой клинической картиной, выраженным остаточным неврологическим дефицитом, высокими риском повторных инсультов и показателями госпитальной летальности, достигающими 27% [К. Griñán et al., 2020]). Еще одним ассоциированным с ФП состоянием являются когнитивные нарушения (КН), риск развития которых при наличии ФП возрастает в 1,14 раза, а риск возникновения деменции – в 1,42 раза [J. Dietzel et al., 2018]. Установлено, что ФП служит предиктором развития не только сосудистой деменции (отношение шансов 1,7), но и деменции при болезни Альцгеймера (отношение шансов 1,4) [С.А. Papanastasiou et al., 2021]. Вместе с тем, на сегодняшний день исследования, в которых бы изучался характер КН у пациентов с ФП в зависимости от ее формы, крайне малочисленны, а результаты их неоднозначны [S. Knecht et al, 2008, L.Y. Chen et al., 2016]. Так, в одной из работ было обнаружено, что у больных с постоянной формой ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой имеется тенденция ($p = 0,062$) к худшему выполнению тестов, оценивающих память [S. Knecht et al, 2008]. В другом исследовании [L.Y. Chen et al., 2016] у пациентов с персистирующей ФП после поправки на другие факторы риска, включая инсульт в

анамнезе, данная форма аритмии статистически значимо ассоциировалась с более низким уровнем когнитивного функционирования по сравнению с пациентами без ФП, при этом взаимосвязи между наличием пароксизмальной ФП и снижением когнитивных функций выявлено не было.

Следовательно, в настоящее время литературные данные о структурно-функциональных особенностях сердца и когнитивном статусе пациентов с ФП в зависимости от ее формы немногочисленны, а результаты их противоречивы. В исследованиях, посвященных уточнению особенностей ремоделирования и фиброза миокарда у пациентов с различными формами ФП, в большей степени оценивали показатели, отражающие нарушения структуры и функции ЛП, и в меньшей степени – ЛЖ. Вместе с тем, отсутствуют работы, посвященные комплексному анализу ЭхоКГ-параметров фиброза ЛП и ЛЖ во взаимосвязи с сывороточными маркерами фиброза у пациентов с различными формами ФП. Имеющиеся в литературе сведения однозначно доказывают роль ФП как предиктора КН и триггера их прогрессирования, вместе с тем особенности когнитивного функционирования у пациентов с различными формами ФП плохо изучены - результаты имеющихся единичных исследований имеют неоднозначный характер с пограничной статистической значимостью. Данные факты определили необходимость проведения настоящего исследования и определили его цель и задачи.

Цель исследования

Сравнительный анализ структурно-функциональных параметров сердца и когнитивного статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от ее формы.

Задачи исследования

1. Сравнить структуру полиморбидности у пациентов с различными формами (пароксизмальной и постоянной/персистирующей) фибрилляции предсердий.
2. Проанализировать структуру лекарственных назначений у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.
3. Оценить объемные характеристики камер сердца, выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка, состояние систолической и диастолической функции левого желудочка, показатели ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.
4. Определить расчётные показатели жесткости миокарда левых отделов сердца и циркулирующие маркеры фиброза миокарда у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.
5. Уточнить состояние когнитивных функций у пациентов фибрилляцией предсердий в зависимости от ее формы.

Научная новизна исследования

У больных с различными формами ФП произведена оценка количества и структуры сопутствующих заболеваний и установлено, что пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП имеют статистически значимо большее количество сопутствующих заболеваний и больший индекс коморбидности Чарлсон. Произведена оценка лекарственных назначений у пациентов с различными формами ФП в условиях реальной клинической практики и установлена частота назначения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в неоптимальных дозах (необоснованное снижение или повышение дозы).

Выполнен анализ результатов стандартной трансторакальной ЭхоКГ с применением методики speckle tracking и обнаружено, что больные с постоянной/персистирующей формами ФП имеют более выраженные структурно-функциональные изменения миокарда левых отделов сердца, в том числе и ввиду повышения их жесткости, по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП. У больных с различными формами ФП впервые выявлены статистически значимые линейные зависимости между сывороточными уровнями биомаркеров фиброза (P1CP, P3NP, Г-3, ТФР- β 1) и значениями эхокардиографических показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ и его способность к расслаблению (глобальный продольный стрейн левого желудочка, E/e' сред., ускорение пика E, коэффициент диастолической эластичности).

Проведена оценка когнитивного и психического статуса больных с различными формами ФП и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП, сопоставимых по полу и возрасту, и установлен ряд различий в их когнитивном функционировании.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов проведенного исследования у пациентов с различными формами ФП выделен комплекс клинических, лабораторных и инструментальных параметров, который позволяет констатировать, что больные с постоянной/персистирующей формами ФП и пациенты с пароксизмальной формой ФП имеют различия в структуре и функции миокарда левых отделов сердца и в состоянии когнитивных функций, что вносит важный вклад в разработку алгоритма ведения пациентов с различными формами ФП.

Впервые установлена возможность использования оценки сывороточного уровня маркеров фиброза в качестве маркера фиброза миокарда левого желудочка у больных с разными формами ФП.

По результатам проведенного исследования установлена необходимость расчета индекса коморбидности Чарлсон для более точной оценки бремени полиморбидности и риска развития неблагоприятных событий у пациентов с любыми формами ФП. В ходе исследования была

подтверждена необходимость мониторинга антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в реальной клинической практике на предмет назначения адекватных доз ПОАК в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению.

На основании проведенного комплексного тестирования когнитивных функций с применением батареи различных когнитивных тестов выделены инструменты оценки когнитивного статуса пациентов с различными формами ФП - МоСА-тест, КШОПС, тест вербальных ассоциаций, тест на воспроизведение слов - для выявления и последующей коррекции имеющихся когнитивных нарушений.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На **1-ом этапе** были проанализированы 147 историй болезни кардиологического отделения ГKB имени Е. О. Мухина и терапевтического отделения госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ - историй болезней пациентов с различными формами ФП, госпитализированных с июня 2021 г. по март 2022 г. (г. Москва), для оценки структуры сопутствующих заболеваний, включая индекс коморбидности Чарлсон, и анализа фармакотерапии. На **2-ом этапе** в исследование были включены 124 пациентов с различными формами ФП, из них 70 с пароксизмальной и 54 - с персистирующей или постоянной формами ФП, группу сравнения составили 57 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но без ФП, госпитализированных в плановом порядке в отделения терапевтического профиля госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ. По данным историй болезни у всех пациентов с ФП были проанализированы данные клинического обследования, лекарственные назначения, результаты тестирования когнитивных функций, результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови и др.) и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ с применением методики Speckle Tracking) методов исследования. Из общей группы пациентов с ФП уровень циркулирующих маркеров фиброза миокарда - P1CР, P3NP, TФР-β1, Г-3 у 84 человек (50 с пароксизмальной формой ФП и у 34 с персистирующей/постоянной формами ФП).

Методологической базой второго этапа исследования послужило комплексное применение различных клинических, лабораторных и инструментальных методов: анализ жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра, сопутствующих заболеваний, в том числе с определением индекса Чарлсон, проводимой медикаментозной терапии, комплексная оценка когнитивных функций (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА), краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест последовательных соединений, тест вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тест запоминания 10 слов, тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа)), психического статуса (шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Бека), клинический и биохимический анализ крови (в том

числе определение креатинина с расчетом СКФ), общий анализ мочи, ЭКГ, ЭхоКГ с применением методики Speckle Tracking.

Уровень маркеров фиброза миокарда в крови изучался методом иммуноферментного анализа – для определения концентрации P1CP, P3NP применялись наборы производителя Cloud-Clone Corporation (США), для ТФР-β1, Г-3 - наборы производителя Ray Biotech Inc.

Рутинная и Speckle Tracking эхокардиография выполнялась на ультразвуковом сканере Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц) в соответствии рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке структуры и функций камер сердца [R.M. Lang et al., 2015], рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по оценке диастолической функции [S.F. Nagueh et al., 2016], консенсусом Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, Американского эхокардиографического общества, рабочей группы производителей инструментов визуализации по стандартизации определения деформации левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия по методике Speckle Tracking [L.P. Badano et al., 2018], консенсусом Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий [E. Donal et al., 2016] и консенсусом по использованию существующих и внедряемых методик количественной оценки механики сердца [V. Mor-Avi et al., 2011].

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 от 12.09.2023 г.). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета РМАНПО (протокол №8 от 12.10. 2023 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Для пациентов с различными формами фибрилляции предсердий характерно одновременное наличие множества сопутствующих заболеваний, самыми частыми из которых являются артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек и хроническая сердечная недостаточность. При этом хроническая сердечная недостаточность, включая сердечную недостаточность III/IV функциональных классов, в структуре полиморбидности чаще имеет место у больных с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

2. В условиях реальной клинической практики у госпитализированных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий назначение ривароксабана и апиксабана в необоснованно низких дозах встречается в существенном проценте случаев (почти у каждого

пятого пациента), тогда как назначение этих прямых оральных антикоагулянтов в необоснованно высоких дозах имеет место лишь в единичных случаях.

3. Больные с постоянной/персистирующей фибрилляцией предсердий имеют более выраженные нарушения структуры и функции миокарда левых камер сердца по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

4. Больные с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий имеют более выраженные когнитивные нарушения по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без фибрилляции предсердий.

Степень достоверности исследования

Необходимая степень достоверности полученных автором результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством больных, включенных в исследование (1 этап - 147 историй болезни, 2 этап исследования - 124 пациента), полнотой современного клинического, лабораторного и инструментального исследования (использование комплекса современных клинических (оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc, оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED, оценка когнитивного и психического статуса с помощью специальных шкал (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE), тест построения маршрута (син. тест последовательных соединений) - часть А, часть В (Trial Making Test, part A, B), тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации), тест запоминания 10 слов (Word-List Recall), тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа, Stroop color-word conflict), шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала тревоги Бека), оценка полиморбидности с помощью индекса коморбидности Чарлсон, лабораторных (определение уровней P1NP, P3NP, TФР-β1, Г-3 в сыворотке крови) и инструментальных (ЭхоКГ с применением методики Speckle tracking) методов исследований, соответствующих поставленным цели и задачам. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Обработка полученных данных проводилась с применением современных, обоснованных, адекватных и соответствующих поставленным цели и задачам статистических методов.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры кардиологии ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 15.04.2024 г.).

Результаты диссертационного исследования были доложены диссертантом лично в виде 4 устных докладов на конференциях, в том числе с международным участием: 12-я межвузовская конференция молодых врачей-исследователей "Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний", посвященная профессору И.И. Чукаевой (г. Москва, РФ, 22.02.2023 г.); Межвузовская научно-практическая конференция молодых врачей – исследователей "Терапия и полиморбидная патология в практике врача клинических специальностей (памяти профессора А.А. Кириченко)" (г. Москва, РФ, 19.09.2023 г.); Научно – практическая конференция "Кардионеврология. Две столицы" 16.10.2023 г. (г. Москва, РФ, 16.10.2023 г.); 22-й европейский конгресс по внутренней медицине (22nd European Congress of Internal Medicine) (г. Стамбул, Турция, 09.03.2024 г.).

Личный вклад автора в исследование

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автору принадлежит ведущая роль в формировании дизайна исследования, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором лично проводился клинический осмотр пациентов и в дальнейшем отбор их данных в исследование, автор самостоятельно выполнял сбор и подготовка биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, автор принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований. На основании полученных результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных. Автором лично были проведены статистическая обработка результатов, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, основные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику и программы повышения квалификации. Автор лично подготовил текст диссертации, Автор лично докладывал результаты исследования на научно-практических конференциях.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси (Акт внедрения в учебный процесс от 02.04.2024 г.). Основные положения исследования внедрены в деятельность 1-го кардиологического, терапевтического и ультразвукового отделений ГБУЗ «ГКБ

им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы» (Акт внедрения в практику от 25.03.2024 г.) с 01.05.2022 г.; кардиологических и терапевтического отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 03.04.2024 г.) с 01.12.2023 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки): п.7 - Нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда; п.10. - Фундаментальные аспекты развития, роста и функционирования миокарда и сосудистой стенки; п.13. - Современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; п.14. - Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования данной специальности.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации, из них в изданиях из Перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации – 7 статей, в изданиях, входящих в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science) – 2.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах, включает 20 рисунков и 35 таблиц, написана в традиционном стиле. Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов (2 главы) и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 6 приложений и библиографического указателя, который включает 217 работ, в том числе на русском языке - 39, на английском языке - 178.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

На 1-ом этапе исследования проанализированы 147 историй болезни - пациентов с различными формами ФП, госпитализированных в кардиологические отделения ГКБ имени Е.О. Мухина ДЗМ и отделения терапевтического профиля госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ (г. Москва) с 01.06. 2021 г. по 31.03 2022 г. Оценивали "бремя" и структуру полиморбидности, проводимую медикаментозную терапию. **На 2 этапе** в исследование были включены данные 124 пациентов с различными формами ФП, из них 70 с пароксизмальной (медиана возраста 73 [64;75;76,5] лет) и 54 - с персистирующей или постоянной формами ФП (медиана возраста 78,5 [68;83] лет); группу сравнения составили 57 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями,

но без ФП, госпитализированных в плановом порядке в отделения терапевтического профиля госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ (медиана возраста 75 [68;81] лет).

Критерии включения. 1 этап исследования: пациенты обоего пола в возрасте ≥ 18 лет и старше с ФП (любая форма), принимающие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). **2 этап исследования:** пациенты обоего пола в возрасте ≥ 18 лет с ФП (с пароксизмальной формой - 1 группа, с постоянной/персистирующей формами - 2 группа), принимающие ПОАК, у которых были выполнены рутинная трансторакальная и Speckle Tracking ЭхоКГ и когнитивное тестирование; 3 группа (группа сравнения): пациенты обоего пола в возрасте ≥ 18 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП.

Критерии не включения. 1 этап исследования: возраст < 18 лет; беременность, лактация. **2 этап исследования. Критерии не включения в 1 и 2 группы:** возраст < 18 лет; беременность, лактация; пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73м² по CKD-EPI, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта < 15 мл/мин.; ФП, ассоциированная с оперативными вмешательствами на сердце, тиреотоксикозом, злоупотреблением алкоголя; клинически значимое кровотечение на момент включения; острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 месяцев; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий (хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 6 месяцев; постоянный прием антиагрегантных препаратов; постоянный прием варфарина; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, состояние после перенесённого геморрагического или ишемического инсульта в течение последних 12 месяцев; анемия (гемоглобин < 100 г/л) или тромбоцитопенией ($< 100 \times 10^9$ /л) любой этиологии; пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза)); наличие определенных сопутствующих заболеваний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства); низкая приверженность к лечению; перенесённая новая коронавирусная инфекция с клиническими появлениями в течение 12 месяцев перед включением. **Критерии не включения в группу сравнения:** те же плюс наличие ФП.

Клиническая характеристика больных

Характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, представлена в таблице 1. У больных с различными формами ФП и у пациентов группы сравнения (пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП), включенных в исследование на 2 этапе, самыми частыми сопутствующими заболеваниями были (1, 2, 3 группы соответственно): АГ (94%, 94%,

100%), ХСН I-III ФК по NYHA (59%, 76% и 61%; различия статистически значимы между 1 и 2 группами ($p=0,043$)), ИБС: стабильная стенокардия напряжения 1-3 ФК (20%, 40%, 45,2%, различия статистически значимы между 2 и 3 группами ($p=0,02$)), ожирение 1-3 ст. (33%, 43%, 26%), сахарный диабет 2 типа (21%, 32%, 25%).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 Пароксиз- мальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующ ая формы ФП n=54	Группа 3 (группа сравнения) n=57	P1-2 (1–2 группы)	P1-3 (1–3 группы)	P2-3 (2–3 группы)
Возраст, годы, Me [Q1; Q3]	73 [64,75;76,5]	78,5 [68;83]	75 [68;81]	0,43	0,06	0,51
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	49 (70%) / 21 (30%)	33 (61%) / 21 (39%)	36 (63,2%) / 21 (36,8%)	0,34	0,42	0,83
Итоговый балл по шкале CHA(2)DS(2)- VASc, Me [Q1;Q3]	4 [3;5]	5 [4;6]	---	0,028*	---	---
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	59 (84,3 %)	50 (93%)	---	0,16	---	---
Итоговый балл по шкале HAS-BLED, Me [Q1; Q3]	1 [1;2]	1 [1;2]	---	0,09	---	---
Пациенты с высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥ 3 баллов), абс. (%)	3 (4,3%)	2 (2,9%)	---	0,87	---	---
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	27 [24,3;31,5]	29 [25,36;33,7]	26,5 [24,9;31,6]	0,10	0,51	0,07
Гемоглобин, г/л, Me [Q1; Q3]	134,1 [121,1;143,6]	132,3 [121,2;147,5]	132,5 [121,3;141,8]	0,36	0,97	0,43
СКФ, мл/мин/1,73м ² , Me [Q1; Q3]	59,4 [49,9;68,0]	58,9 [46,2;68,9]	61,7 [52,5;73,6]	0,28	0,42	0,11
Апиксабан: 2,5 мг 2 р. в сут. / 5 мг 2 р. в сут.	4 (5,7%) / 13 (18,6%)	2 (3,7%) / 7 (13,0%)	---	0,72	---	---
Ривароксабан: 10 мг 1 р. в сут. / 15 мг 1 р. в сут. / 20 мг 1 р. в сут.	1 (1,4%) / 9 (12,9%) / 28 (40,0%)	0 (0%) / 16 (29,6%) / 13 (24,1%)	---	0,86	---	---
Дабигатран: 110 мг 2 р. в сут. / 150 мг 2 р. в сут.	1 (1,4%) / 14 (20,0%)	4 (7,4%) / 12 (22,2%)	---	0,31	---	---

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; [#] - высокий риск тромбоэмболических осложнений - балл по CHA(2)DS(2)-VASc ≥ 3 баллов для женщин и ≥ 2 баллов для мужчин; ^{##} - высокий риск кровотечений (≥ 3 баллов по HAS-BLED); СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ФП – фибрилляция предсердий.

Помимо ПОАК все пациенты, включенные в исследование на 2 этапе, получали препараты для лечения основного и сопутствующих заболеваний, наиболее часто (1, 2, 3 группы соответственно): соталол (19%, 0%, 0%; различия статистически значимы между 1 и 2 группами ($p=0,001$) и между 1 и 3 группами, $p=0,003$), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (86%, 80%, 93%; различия статистически значимы между 1 и 3 группами ($p=0,041$)), β -адреноблокаторы (69%, 96%, 42%; различия статистически значимы между 1 и 2 группами ($p<0,001$), между 1 и 3 группами ($p=0,003$), между 2 и 3 группами ($p<0,001$)), петлевые диуретики

(16%, 63%, 30%; различия статистически значимы между 1 и 2 группами ($p<0,001$), между 2 и 3 группами ($p<0,001$)), антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР) (11%, 39%, 21%; различия статистически значимы между 1 и 2 группами ($p<0,001$), между 2 и 3 группами ($p=0,041$)), статины (54%, 48%, 42%), сахароснижающие препараты (13%, 26%, 19%).

Дизайн 1 этапа исследования – ретроспективное. **Дизайн 2 этапа исследования** – ретроспективное, открытое, одномоментное (поперечное), в параллельных группах. У всех пациентов были оценены жалобы, анамнез, включая данные о наличии кровотечений, клинического осмотра, в том числе результатов тестирования по шкале CHA(2)DS(2)-VASc (пациенты с ФП) и по шкале HAS-BLED (пациенты с ФП), индекс коморбидности Чарлсон, результаты общего клинического и биохимического анализов крови, включая уровень циркулирующих маркеров фиброза миокарда при наличии (PCP, P3NP, TФР- β 1, Г-3), общего анализа мочи, оценки когнитивного (MoCA, КШОПС, тест вербальных ассоциаций, тест "10 слов", тест построения маршрута, тест Струпа) и психического (шкала депрессии Гамильтона, шкала тревоги Бека) статуса, и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ с применением методики Speckle Tracking) методов исследования. Уровень циркулирующих маркеров фиброза миокарда в сыворотке крови был определен у 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП и у 34 пациентов с персистирующей/постоянной формами ФП.

Методы статистического анализа. Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение среднего (SD). При отклонении распределения параметров от нормы данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го процентилей. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями использовался линейный регрессионный анализ. Результаты считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1-й этап исследования. Согласно анализу историй болезни у пациентов с ФП, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильных стационаров г. Москвы (1 этап исследования), пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) имели статистически значимо большее количество сопутствующих заболеваний и статистически значимо большее значение индекса коморбидности Чарлсон по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП (1 группа) (количество сопутствующих заболеваний 6 [4;8] и 5 [3;6] соответственно, $p=0,002$; медиана итогового балла по шкале коморбидности Чарлсон 6 [5; 7] и 5 [4; 6] соответственно, $p<0,001$). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечены (в

порядке убывания частоты встречаемости): АГ (89,4% и 96,2% в 1 и 2 группах соответственно), ХБП 2-4 стадий (71,3% и 71,7% соответственно), ХСН (63,8% и 94,3% соответственно), заболевания органов пищеварения (43,6% и 64,2% соответственно), сахарный диабет 2 типа (27% и 39,6% соответственно), анемия (21,3% и 32% соответственно), стабильная стенокардия напряжения 1-3 функционального класса (ФК) (37,2% и 39,6% соответственно), инфаркт(-ы) миокарда в анамнезе (18,1% и 30,2% соответственно), инсульт в анамнезе (25,5% и 26,4% соответственно). Среди сопутствующих заболеваний органов пищеварения лидировали (в порядке уменьшения частоты встречаемости) хронический гастрит и/или дуоденит (30,9% и 17% соответственно), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (13,8% и 11,3% соответственно), желчнокаменная болезнь (9,6% и 20,8% соответственно). Статистически значимые различия между группами в структуре сопутствующих заболеваний установлены по двум позициям: у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы чаще встречалась сопутствующая ХСН ($p < 0,001$), в том числе тяжелая ХСН III/IV ФК по NYHA (49,1% и 17,1% соответственно, $p < 0,001$).

Согласно анализу историй болезни у пациентов с ФП, находившихся на лечении в терапевтическом отделении многопрофильных стационаров г. Москвы (1 этап исследования), из 100 пациентов, лечившихся ривароксабаном, 67 (67%) получали его в дозе согласно инструкции по медицинскому применению, 19 (19%) - в дозе ниже, чем это было положено им по инструкции (необоснованное снижение дозы), 1 (1%) пациент - в дозе выше, чем это требовалось по инструкции. Из 22 пациентов, лечившихся апиксабаном, 18 (81,8%) получали его в дозе согласно инструкции по медицинскому применению, а 4 (18,2%) пациента - в дозе меньшей, чем им было положено по инструкции (необоснованное снижение дозы). В отличие от пациентов, принимавших ривароксабан и апиксабан, все больные, лечившиеся дабигатраном этексилатом (25 человек (100%)) получали его в той дозе, которая должна была быть назначена согласно инструкции по медицинскому применению.

Анализ назначенной медикаментозной терапии показал, что пациентам 2 группы (постоянная/персистирующая формы ФП) по сравнению с больными 1 группы (пароксизмальная форма ФП) статистически значимо чаще были назначены β -блокаторы (90,5% и 74,4%, $p = 0,03$), петлевые диуретики (71,7% и 44,7%, $p = 0,002$), антагонисты альдостерона (60,4% и 23,4%, $p < 0,001$) и сахароснижающие препараты (26,6% и 51%, $p = 0,003$), в том числе пероральные сахароснижающие средства в целом (45,3% и 18,1%, $p < 0,001$) и, в частности, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (9,4% и 0% соответственно, $p = 0,005$). Различия в частоте назначения β -блокаторов, петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона обусловлены статистически значимо большей частотой сопутствующей ХСН у пациентов 2 группы в сравнении с больными 1 группы, в том числе и тяжелой ХСН III/IV ФК по NYHA. Различия в

частоте назначения сахароснижающих препаратов, по-видимому, обусловлены большей частотой сопутствующего сахарного диабета у пациентов 2 группы по сравнению с больными 1 группы (39,6% и 25% соответственно, $p=0,14$). С другой стороны, пациенты 1 группы статистически значимо чаще получали антиаритмическую терапию, что связано с тем, что у этих больных была выбрана стратегия сохранения синусового ритма, в отличие от пациентов 2 группы, у которых в подавляющем большинстве случаев была выбрана стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) (29,8% и 1,9%, $p < 0,001$). 11,7% пациентов из 1 группы и 17% больных из 2 группы получали сопутствующую терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), что повышает риск развития кровотечений, с другой стороны, препараты для защиты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в абсолютном большинстве случаев ингибиторы протонной помпы (ИПП)) получали лишь 33,3% и 26,4% больных в 1 и 2 группах соответственно (во всех случаях, за исключением одного пациента, омепразол - 30 и 14 человек соответственно)). Между группами не было статистически значимых различий по частоте назначения НПВС и препаратов для защиты ЖКТ.

Таким образом, в реальной клинической практике пациенты с различными формами ФП имеют большое количество сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и почек, что обуславливает высокий риск как тромбоэмболических осложнений (ТЭО), так и кровотечений. Пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП чаще страдают ХСН, в том числе тяжелой ХСН (III и IV ФК по NYHA), что диктует необходимость назначения схемы фармакотерапии согласно рекомендациям по лечению данного осложнения (β -блокаторы, АМКР, петлевые диуретики). Пациентам с различными формами ФП в достаточно большом проценте случаев ПОАК назначаются в необоснованно низкой дозе, тогда как прием ПОАК в необоснованно высоких дозах встречается в единичных случаях, что диктует необходимость оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами ФП в условиях стационара.

2-й этап исследования. Результаты ЭхоКГ с применением методики speckle tracking у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. При анализе *линейных размеров и объемных характеристик левых камер сердца* между больными с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) и пациентами с пароксизмальной формой ФП (1 группа) обнаружены следующие статистически значимые различия (таблица 2): 1) у них были статистически значимо больше передне-задний размер ЛП, максимальный и минимальный объемы ЛП, индекс объема ЛП; 2) во 2 группе было статистически значимо больше пациентов с передне-задним размером ЛП > 4 см и количество пациентов с индексом объема ЛП $> 34,0$ мл/м² по сравнению с таковыми в 1 группе.

Таблица 2. Сравнительный анализ результатов трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Линейные размеры сердца			
Передне-задний размер ЛП, см	4,0 [3,47;4,36]	4,6 [4,38;8,81]	<0,001*
Кол-во больных с передне-задним размером ЛП >4 см, абс. (%)	38 (54,3%)	49 (90,7%)	<0,001*
КДР, см	4,8 [4,58; 5,11]	4,9 [4,48; 5,24]	0,57
Объемные характеристики камер сердца			
Максимальный объем ЛП, мл	65,7 [53,63;80,89]	83,1 [71,18;111,63]	<0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	35,4 [29,31;41,45]	43,9 [39,03;54,49]	<0,001*
Кол-во больных с индексом объема ЛП > 34,0 мл/м ² , абс. (%)	38 (54,3%)	48 (88,9%)	<0,001*
Минимальный объем ЛП, мл	35,7 [25,89;44,94]	60,4 [50,13;84,60]	<0,001*
КДО, мл	83,3 [67,60;94,73]	81,7 [70,89;97,04]	0,97
Индекс КДО у мужчин, мл/м ²	n=21 48,6 [42,40;58,28]	n=21 43,6 [39,72;56,18]	0,21
Индекс КДО у женщин, мл/м ²	n=49 40,6 [36,96;47,65]	n=33 40,8 [35,93;47,78]	0,96
КСО, мл	29,0 [21,55; 36,88]	29,7 [25,44; 43,03]	0,06
Параметры систолической функции левого желудочка			
УО, мл	54,2 [46,19;60,30]	49,2 [39,78;57,83]	0,043*
ФВ, %	65,9 [61,38;70,21]	61,4 [51,19;67,11]	<0,001*
Число больных с сохраненной ФВ, абс. (%)	65 (92,9%)	41 (75,9%)	0,010*
Число больных с промежуточной ФВ, абс. (%)	4 (5,7%)	11 (20,4%)	0,024*
Число больных с низкой ФВ, абс. (%)	0	2 (3,7%)	0,19
Параметры диастолической функции левого желудочка			
Пик Е, см/сек	77,1 [60,9;94,3]	98,5 [84,2;115,5]	<0,001*
Ускорение пика Е, см/сек ²	1034,0 [844;1428]	1380,5 [995;1702]	0,004*
Е/е' сред.	9,9 [7,73;12,71]	9,4 [6,92;12,67]	0,66
ИВРТ, мс	111,0 [98,11;124,14]	95,0 [82,75;110,25]	0,003*
Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	2,2 [1,97;2,54]	2,6 [2,36;2,99]	<0,001*

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); КДР – конечный диастолический размер; ИВРТ – время изоволюмического расслабления; КДО – конечный диастолический объем; КДР - конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; УО - ударный объем; ФВ - фракция выброса; Е – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; Е/е' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При анализе параметров *систолической функции ЛЖ* между группами выявлены следующие статистически значимые различия (таблица 2): 1) по сравнению с больными 1 группы у пациентов 2 группы были статистически значимо меньше ударный объем и ФВ ЛЖ (хотя медиана ФВ соответствовала нормальным значениям); 2) во 2 группе пациентов было статистически значимо больше больных с промежуточной ФВ (40–49%) и, соответственно, статистически значимо меньше больных с нормальной ФВ ($\geq 50\%$) по сравнению с группой пациентов с пароксизмальной формой ФП. Анализ параметров *диастолической функции ЛЖ*

выявил следующие статистически значимые различия (таблица 2): у пациентов 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы были статистически значимо больше максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (пик Е), ускорение пика Е, скорость трикуспидальной регургитации и статистически значимо меньше - время изоволюмического расслабления.

При анализе *стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛЖ и ЛП* установлено, что между больными с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) и пациентами с пароксизмальной формой ФП (1 группа) имеются следующие статистически значимые различия (таблица 3): у них были статистически значимо меньше абсолютные значения глобального продольного и глобального циркулярного стрейна ЛЖ, усредненного стрейна ЛП, усредненной скорости стрейна ЛП, индекса растяжимости ЛП и статистически значимо больше - индекса жесткости ЛП; во 2 группе было статистически значимо больше больных с глобальным продольным стрейном ЛЖ <20% по модулю (абсолютному значению).

Таблица 3. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка по данным трансторакальной ЭхоКГ с применением методики Speckle tracking

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Стрейн, скорость стрейна и расчетные показатели жесткости левого желудочка			
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-19,6 [-22,16;-16,23]	-15,1 [-18,47;-9,25]	<0,001*
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	45 (64,3 %)	47 (87,0%)	0,007*
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2,2 [1,90;2,48]	2,3 [1,73;2,87]	0,35
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-20,9 [-25,83;-17,57]	-16,4 [-22,90;-11,02]	<0,001*
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, с ⁻¹	2,8 [2,14;3,42]	3,0 [2,28;4,10]	0,17
Стрейн, скорость стрейна и расчетные показатели жесткости левого предсердия			
Усредненный стрейн ЛП, %	18,3 [13,95; 24,59]	6,1 [4,61;8,40]	<0,001*
Усредненная скорость стрейна ЛП, с ⁻¹	2,3 [1,95;2,80]	1,1 [0,90;1,40]	<0,001*
Индекс жесткости ЛП	0,5 [0,32;0,82]	1,4 [0,83;2,01]	<0,001*
Индекс растяжимости ЛП	0,9 [0,58;1,20]	0,4 [0,28;0,54]	<0,001*

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ЛЖ – левый желудочек; ЛП - левое предсердие; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При анализе *параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики* между больными с постоянной/персистирующей формами ФП и пациентами с пароксизмальной формой ФП статистически значимых различий не обнаружено.

При изучении возможной *взаимосвязи между 4 биомаркерами фиброза сердца (P1CP, P3NP, Г-3 и ТФР-1β) и ЭхоКГ параметрами* у больных с различными формами ФП выявлено, что сывороточные уровни P1CP, P3NP, Г-3 и ТФР-β1 статистически значимо

коррелируют со значениями показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ (глобальный продольный стрейн ЛЖ, E/e' сред., коэффициент диастолической эластичности ЛЖ) и, следовательно, его способность к расслаблению (ускорение пика E , E/e' сред., коэффициент диастолической эластичности ЛЖ) (таблица 4).

Таблица 4. Регрессионный анализ: ЭхоКГ параметры и биомаркеры фиброза у пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр ЭхоКГ	P3NP	PICP	Галектин 3	ТФР- β 1
Пациенты с ФП (n=85)				
E/e' сред.	$\beta=0,172$ $p=0,12$	$\beta=-0,011$ $p=0,88$	$\beta=0,297$ $p=0,006^*$ $R^2=0,088$	$\beta=0,238$ $p=0,030^*$ $R^2=0,057$
E/e' лат.	$\beta=0,203$ $p=0,07$	$\beta=0,116$ $p=0,30$	$\beta=0,280$ $p=0,038^*$ $R^2=0,052$	$\beta=0,213$ $p=0,053$
Ускорение E , см/сек ²	$\beta=0,105$ $p=0,34$	$\beta=0,094$ $p=0,40$	$\beta=0,222$ $p=0,044^*$ $R^2=0,049$	$\beta=0,074$ $p=0,51$
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	$\beta=0,331$ $p=0,002^*$ $R^2=0,109$	$\beta=0,239$ $p=0,031^*$ $R^2=0,057$	$\beta=0,215$ $p=0,095$	$\beta=0,211$ $p=0,057$
Пациенты с пароксизмальной формой ФП (n=51)				
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	$\beta=0,140$ $p=0,39$	$\beta=0,258$ $p=0,07$	$\beta=0,290$ $p=0,044^*$ $R^2=0,084$	$\beta=0,315$ $p=0,027^*$ $R^2=0,099$
Ускорение E , см/сек ²	$\beta=-0,008$ $p=0,96$	$\beta=0,3798$ $p=0,007^*$ $R^2=0,143$	$\beta=0,171$ $p=0,24$	$\beta=0,112$ $p=0,44$
Пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП (n=34)				
E/e' сред.	$\beta=0,342$ $p=0,048^*$ $R^2=0,117$	$\beta=-0,025$ $p=0,39$	$\beta=0,379$ $p=0,027^*$ $R^2=0,144$	$\beta=0,280$ $p=0,11$
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	$\beta=-0,596$ $p<0,001^*$ $R^2=0,356$	$\beta=0,415$ $p=0,015^*$ $R^2=0,172$	$\beta=0,299$ $p=0,09$	$\beta=0,341$ $p=0,048^*$ $R^2=0,116$

Примечания. * - статистически значима ($p<0,05$); ЛЖ - левый желудочек, ФП - фибрилляция предсердий, ЭхоКГ - эхокардиография, E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, PICP - procollagen type I carboxy-terminal propeptide (C-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), P3NP - procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена III типа), ТФР- β 1 - трансформирующий фактор роста бета 1.

В дополнении к этому сывороточные уровни PICP и P3NP статистически значимо коррелировали со значениями показателей, косвенно отражающими жесткость периферического сосудистого русла и его сопряженности с функциональным статусом миокарда (артериальный комплаенс, эффективная артериальная эластичность) (таблица 5).

Таблица 5. Регрессионный анализ: артериальный комплаенс, эффективная артериальная эластичность и биомаркеры фиброза у пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе (n=85)

Параметр	P3NP	P1CP	Галектин 3	ТФР-β1
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	$\beta=-0,222$ $p=0,045^*$ $R^2=0,049$	$\beta=-0,327$ $p=0,003^*$ $R^2=0,107$	$\beta=0,012$ $p=0,91$	$\beta=-0,026$ $p=0,82$
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	$\beta=0,167$ $p=0,13$	$\beta=0,281$ $p=0,011^*$ $R^2=0,079$	$\beta=0,019$ $p=0,87$	$\beta=0,063$ $p=0,57$

Примечания. * - статистически значима ($p<0,05$); ФП - фибрилляция предсердий, P1CP - procollagen type I carboxy-terminal propeptide (С-терминальный пропептид проколлагена I-го типа), P3NP - procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена III типа), ТФР-β1 - трансформирующий фактор роста бета 1.

Следовательно, в результате выполнения настоящего исследования нами была выделена группа потенциальных неинвазивных индикаторов фиброза миокарда, которые, по всей видимости, отражают его роль в формировании диастолической дисфункции миокарда ЛЖ желудочка и отчасти систолической дисфункции миокарда ЛЖ. Для уточнения причинно-следственных взаимосвязей и прогностической значимости определения уровня биомаркеров фиброза сердца в крови у пациентов с различными формами ФП необходимо проведение дальнейших крупных клинических наблюдательных исследований.

Анализ результатов **тестирования когнитивных функций** показал, что больные с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП (1 группа) имеют более выраженные когнитивные нарушения: среди них было статистически значимо больше пациентов, набравших ≤ 17 баллов по МоСА (20,8% и 5,8% соответственно, $p=0,023$), а также ≤ 24 баллов по КШОПС (24,7% и 8,4% соответственно, $p=0,023$), кроме того они назвали статистически значимо меньшее количество слов при непосредственном воспроизведении (2 [0;4] и 3 [2;5] слов соответственно, $p=0,043$) и статистически значимо меньше слов в тесте на литеральные (9 [6;11] и 11 [8;13] слов соответственно, $p=0,008$) и категориальные ассоциации (15 [11;18] и 17 [13;21] слов соответственно, $p=0,046$). Следовательно, у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП чаще имеет место более выраженное снижение глобального когнитивного функционирования (итоговое число баллов по МоСА и КШОПС), а также снижение беглости речи, темпа нервно-психических процессов, семантической памяти (один из типов долговременной памяти), рабочей (оперативной) памяти, слуховой кратковременной памяти.

У больных с пароксизмальной формой ФП по сравнению с пациентами без ФП выявлено лишь одно статистически значимое отличие: при проведении теста "10 слов" пациенты с пароксизмальной ФП назвали меньше слов при непосредственном воспроизведении, чем

пациенты без ФП (3 [2;5] и 4 [3;5] слов, $p=0,001$), что свидетельствует о снижении у них рабочей (оперативной) памяти и слуховой кратковременной памяти. В то же время пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП в отличие от больных без ФП имеют существенно более выраженное когнитивное снижение: среди них было статистически значимо больше пациентов, набравших ≤ 17 баллов по МоСА тесту (20,8% и 1,8% соответственно, $p=0,002$), а также ≤ 24 баллов по КШОПС (24,7% и 9% соответственно, $p=0,039$), кроме того они назвали статистически значимо меньше слов как при непосредственном (2 [0;4] и 4 [3;5] слов соответственно, $p=0,001$), так и при отсроченном (3 [0;5] и 4 [3;5] слов, соответственно, $p=0,007$) воспроизведении (Word-List Recall тест). Следовательно, у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП чаще распространено выраженное снижение глобального когнитивного функционирования (итоговое число баллов по МоСА и КШОПС), а также имеют место снижение беглости речи, темпа нервно-психических процессов, слуховой кратковременной, оперативной (рабочей) памяти и семантической (один из видов долговременной) памяти.

Следовательно, результаты настоящего диссертационного исследования позволяют сделать вывод о снижении когнитивного функционирования у пациентов с любой формой ФП, при этом больные с постоянной и персистирующей формами ФП имеют более выраженные КН, как по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП, так и с пациентами с пароксизмальной формой ФП.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо проведение более масштабных наблюдательных исследований, направленных на поиск новых неинвазивных маркеров фиброза миокарда и уточнения их клинической и прогностической значимости с целью разработки персонализированных методов лечения этих больных, в частности, назначения антифибротических лекарственных средств. Также перспективным направлением является дальнейшее изучение состояния КФ пациентов с различными формами ФП для оценки темпа прогрессирования КН и риска развития деменции у больных с разными формами ФП.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий имеют статистически значимо большее количество сопутствующих заболеваний (медиана 6 и 5 соответственно; $p=0,002$) и статистически значимо больший индекс коморбидности Чарлсон (медиана итогового балла 6 и 5 соответственно; $p<0,001$).

2. У пациентов с постоянной/пароксизмальной формами фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий статистически

значимо чаще присутствует сопутствующая хроническая сердечная недостаточность (94,3% и 63,8% соответственно; $p < 0,001$), в том числе тяжелая хроническая сердечная недостаточность III/IV функциональных классов по NYHA (49,1% и 17,1% соответственно; $p < 0,001$).

3. В проанализированных историях болезни госпитализированных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий назначение ривароксабана в необоснованно низких дозах зафиксировано в 19% случаев, апиксабана - в 18,2% случаев, тогда как прием прямых оральных антикоагулянтов в необоснованно высоких дозах отмечен в единичном случае (1 пациент).

4. У больных с постоянной/персистирующими формами фибрилляции предсердий по сравнению с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий статистически значимо больше линейные и объемные размеры левого предсердия (передне-задний размер, максимальный и минимальный объемы, индекс объема; $p < 0,001$ для всех сравнений), статистически значимо меньше значения показателей, характеризующих систолическую функцию левого желудочка (ударный объем ($p = 0,039$), фракция выброса ($p < 0,001$)); статистически значимо выше ускорение пика E ($p = 0,036$), скорость трикуспидальной регургитации ($p < 0,001$) и статистически значимо меньше время изоволюмического расслабления левого желудочка ($p = 0,009$), что косвенно свидетельствует о большем давлении наполнения левого желудочка и о большем давлении в полости левого предсердия.

5. У пациентов с постоянной/персистирующими формами фибрилляции предсердий по сравнению с больными с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий были статистически значимо меньше абсолютные значения глобального продольного стрейна и глобального циркулярного стрейна левого желудочка, усредненный стрейн и усредненная скорость стрейна левого предсердия, индекс растяжимости левого предсердия, и статистически значимо больше индекс жесткости левого предсердия ($p < 0,001$ для всех сравнений).

6. У больных с различными формами ФП выявлены статистически значимые линейные зависимости между сывороточными уровнями биомаркеров фиброза (С-терминальный пропептид проколлагена I-го типа, N-терминальный пропептид проколлагена III типа, галектин 3, трансформирующий фактор бета 1) и значениями эхокардиографических показателей, характеризующих жесткость миокарда левого желудочка и его способность к расслаблению (глобальный продольный стрейн левого желудочка, E/e' сред., ускорение пика E, коэффициент диастолической эластичности).

7. Больные с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий статистически значимо чаще набирали в итоге ≤ 17 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (20,8% и 5,8% пациентов соответственно; $p = 0,023$), ≤ 24 баллов по краткой шкале

оценки психического статуса (24,7% и 8,4% пациентов соответственно; $p=0,023$), назвали статистически значимо меньше слов при непосредственном воспроизведении (2 [0;4] и 3 [2;5] слов соответственно; $p=0,043$) и в тесте на литеральные (9 [6;11] и 11 [8;13] слов соответственно; $p=0,008$) и категориальные (15 [11;18] и 17 [13;21] слов соответственно; $p=0,046$) ассоциации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с любыми формами фибрилляции предсердий рекомендуется рассчитывать индекс коморбидности Чарлсон для комплексной оценки риска развития неблагоприятных событий.

2. Пациентам с любыми формами фибрилляции предсердий рекомендуется определение степени выраженности фиброза миокарда с использованием комплекса неинвазивных маркеров, включающего определенные эхокардиографические параметры (глобальный продольный стрейн левого желудочка, стрейн левого предсердия, индекс жесткости левого предсердия) и сывороточные маркеры фиброза (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, галектин 3, трансформирующий фактор роста бета 1) с целью комплексной оценки наличия и степени выраженности фиброза миокарда левых отделов сердца.

3. У пациентов с различными формами фибрилляции предсердий рекомендуется проводить тестирование когнитивных функций при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, краткой шкалы оценки психического статуса, теста вербальных ассоциаций, теста на воспроизведение слов для выявления и последующей коррекции когнитивных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Остроумова, О.Д. Подходы к выбору антикоагулянтной терапии в лечении больного с сочетанием фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и периферического атеросклероза: возможности апиксабана / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, **И.Ю. Орлова**, Е.А. Смолярчук, Ю.С. Павлова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т.14, № 3. – С.441-450.
2. Остроумова, О.Д. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования / О.Д. Остроумова, **И.Ю. Орлова**, А.И. Кочетков, О.А. Полякова, А.И. Листратов, Н.А. Шаталова, С.В. Батюкина // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 10. – С. 152–161.
3. Остроумова, О.Д. Структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования / О.Д.

Остроумова, **И.Ю. Орлова**, А.И. Кочетков, О.А. Полякова, А.И. Листратов, Н.А. Шаталова, С.В. Батюкина // Фарматека. – 2022. – Т. 13, № 29. – С. 62–69.

4. **Орлова, И.Ю.** Структура сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений у госпитализированных пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / **И.Ю. Орлова**, А.И. Кочетков, В.Б. Дашабылова, Н.Ю. Воеводина, М.В. Лопухина, Г.Ф. Пиксина, О.Д. Остроумова // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 30. – С. 12–21.

5. Кочетков, А.И. Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, **И.Ю. Орлова**, О.Д. Остроумова, В.Б. Дашабылова, М.В. Лопухина, Г.Ф. Пиксина // Лечащий Врач. – 2024. – Т.3, № 27. – С. 28–35.

6. **Орлова, И.Ю.** Состояние когнитивных функций у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / **И.Ю. Орлова**, С.В. Батюкина, А.И. Кочетков, Г.Ф. Пиксина, Н.А. Плотникова, О.Д. Остроумова // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 1. – С. 78–84.

7. Кочетков, А.И. Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, **И.Ю. Орлова**, О.Д. Остроумова, М.В. Лопухина, А.В. Стародубова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, А.В. Ланда, А.И. Андрианов // Медицинский Совет. – 2024. – №6. – С. 170-179.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 Г-3 – галектин 3
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 КН – когнитивные нарушения
 КФ – когнитивные функции
 КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса
 МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
 ПОАК – прямые оральные антикоагулянты
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста бета 1
 ТЭО – тромбоэмболические осложнения
 ФК – функциональный класс
 ФП – фибрилляция предсердий
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Me [Q1; Q3] – медиана [первый и третий квартили]
 МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций
 NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация кардиологов)
 PISF - C-терминальный пропептид проколлагена 1 типа
 P3NP – N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа