

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного
профессионального образования
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ

На правах рукописи

Орлова Ирина Юрьевна

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

3.1.20. – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доцент, к.м.н., Кочетков Алексей Иванович

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.....	16
1.2 Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	20
1.3 Когнитивные функции, когнитивные нарушения и методы их выявления.....	26
1.4 Когнитивные нарушения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Дизайн исследования.....	34
2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования.....	35
2.3 Общая характеристика обследованных пациентов.....	38
2.4 Методы исследования.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	54
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ	62
4.1. Результаты эхокардиографического исследования с применением методики Speckle tracking у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.....	62
4.2. Результаты анализа уровня маркеров фиброза сердца в сыворотке крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.....	66
4.3. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) у пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе.....	69
4.3.1. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) в общей когорте пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе.....	69
4.3.2. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе.....	77
4.3.3. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи	

между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе.....	83
4.4. Результаты оценки когнитивного и психического статуса пациентов с различными формами фибрилляции предсердий.....	91
4.4.1. Результаты оценки когнитивного статуса пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 2 этапе.....	91
4.4.2. Результаты оценки психического статуса пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 2 этапе.....	95
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
5.1. Обсуждение результатов первого этапа исследования.....	97
5.2. Обсуждение результатов второго этапа исследования.....	102
5.2.1. Обсуждение результатов эхокардиографического исследования с применением методики и определения уровня маркеров фиброза сердца в сыворотке крови.....	102
5.2.2. Обсуждение результатов тестирования когнитивных функций.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Шкала CHA2DS2-VASc.....	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Шкала HAS-BLED.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Нейропсихологические тесты.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Шкала Гамильтона для оценки депрессии.....	159
ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Шкала тревоги Бека.....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index).....	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) встречается у 1–3% населения с большей распространённостью среди пожилых людей (8–10%), а также у лиц с коморбидной патологией [1]. Начиная с 90-х годов прошлого столетия бремя ФП неуклонно растёт: так, в 2010 г. общая численность больных с этим нарушением ритма сердца в мире составляла 33,5 млн человек, а в 2016 г. увеличилась на 40% и достигла 43,6 млн человек [2]. В 2021 г. было зарегистрировано 366 тыс. фатальных исходов, связанных с фибрилляцией и трепетанием предсердий [3]. По прогнозам к 2050 г. ожидается увеличение распространённости ФП еще на 60% [4].

ФП занимает одну из ведущих позиций в этиологической структуре хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышая риск ее развития почти в 4,5 раза и вызывая ежегодно порядка 1,5 млн новых случаев ХСН [5], а также входит в число наиболее значимых факторов, приводящих к повторным госпитализациям у пациентов с уже имеющейся ХСН [6]. Ассоциированная с ФП ХСН также ведет к инвалидизации и снижению качества жизни: так, за период с 1990 по 2019 гг. количество лет, прожитых с инвалидностью, у данной категории пациентов возросло на 53,8% [5].

С точки зрения развития и прогрессирования ХСН важна выраженность фиброза миокарда, поскольку этот процесс ведет к ремоделированию сердца, способствует нарушению расслабления (диастолической дисфункции) и в конечном счете опосредует снижение глобальной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [7, 8]. 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 [9, 10]. На сегодняшний день отсутствуют исследования, в которых бы проводился комплексный сравнительный анализ величины продольного стрейна миокарда предсердий и желудочков у пациентов с различными формами ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) и изучалась их взаимосвязь с биохимическими маркерами фиброза миокарда, что позволило бы реализовать дифференцированные подходы в ведении таких пациентов с учетом возможных рисков развития/прогрессирования ХСН в зависимости от величины соединительно-тканной перестройки ткани сердца.

ФП представляет собой один из важнейших факторов риска развития инсульта, увеличивая риск его развития в пять раз [11]. Необходимо подчеркнуть, что ФП ведет к развитию кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта – типа острого нарушения мозгового кровообращения, характеризующегося наиболее тяжелой клинической картиной, выраженным

остаточным неврологическим дефицитом, высоким риском повторных тромбоэмболических осложнений и высокими показателями госпитальной летальности, достигающими по некоторым данным 27% [12, 13].

Еще одним ассоциированным с ФП состоянием, актуализирующим важность поиска оптимальных стратегий ведения больных с данным нарушением ритма сердца, являются когнитивные нарушения (КН), риск развития которых при наличии ФП возрастает в 1,14 раза, а риск возникновения деменции – в 1,42 раза [14, 15]. Необходимо особо подчеркнуть, что ФП служит предиктором развития не только деменции сосудистого генеза (отношение шансов (ОШ) 1,7), но и деменции при болезни Альцгеймера (ОШ 1,4) [16]. 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 [17, 18].

В целом, в настоящее время КН могут рассматриваться как социально значимое заболевание, поскольку, с одной стороны, они имеют высокую распространенность, которая возрастает по мере увеличения возраста и появления сопутствующих заболеваний, а с другой – имеют неуклонно прогрессирующее течение со снижением качества жизни пациентов, постепенным нарушением социальной, бытовой и профессиональной адаптации, приводя в конечном счете к деменции и всецелой зависимости больного от посторонней помощи [19, 20]. В настоящее время в мире около 50 млн человек имеют тяжелые КН, т.е. деменцию. Ежегодно диагноз "деменция" ставится примерно 10 млн пациентов, и ожидается, что к 2030 году число больных с тяжелыми КН составит 82 млн человек, а к 2050 году - 152 млн. [21]. Следует отметить, что по данным литературы распространенность КН имеет неуклонно растущий тренд в общемировых масштабах, создавая тем самым существенное социально-экономическое бремя для системы здравоохранения и клинической практики в целом [22].

Степень разработанности проблемы

Одним из современных методов оценки структурно-функциональных изменений миокарда служит speckle tracking эхокардиография с расчетом стрейна ЛЖ и левого предсердия (ЛП), который не только является параметром, характеризующим процессы ремоделирования сердца, но и косвенно отражает выраженность фиброза миокарда; также значения стрейна ЛЖ и ЛП рассматривают в качестве важного прогностического фактора для оценки риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с ФП [6, 7, 9].

Однако, в настоящее время исследования, посвященные сравнительной комплексной оценке структурно-функциональных изменений левых отделов сердца с применением speckle tracking эхокардиографии у пациентов с ФП в зависимости от ее формы, малочисленны, а

результаты их противоречивы. Так, было обнаружено, что у пациентов с ФП, в сравнении с лицами с синусовым ритмом, больше максимальный и минимальный объемы ЛП, снижена продольная деформация ЛП в фазу резервуара и фракция выброса (ФВ), а также отмечаются меньшие значения глобального продольного стрейна ЛП (для всех параметров $p < 0,001$ при сравнении групп пациентов с синусовым ритмом, пароксизмальной ФП и персистирующей ФП) [6]. Имеются данные, что у пациентов с персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой аритмии максимальный и минимальный объемы ЛП больше, а его стрейн ниже (соответственно, 19% [14%; 28%] и 28% [21%; 33%], $p < 0,05$). Аналогичным образом в группе персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной отмечались статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие абсолютные значения глобального продольного стрейна ЛЖ (соответственно, $-14,1\% \pm 3,5\%$ и $-16,9\% \pm 3,3\%$). 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 [6]. В другой работе у больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП была предпринята попытка сравнительного анализа размеров ЛП, его функции (по данным чреспищеводной эхокардиографии), выраженности фиброза миокарда (по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием) [9]. Авторы не обнаружили статистически значимых различий между группами пациентов с персистирующей и пароксизмальной ФП в параметрах ФВ ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), E/e' . В группе персистирующей ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальным вариантом аритмии наблюдались статистически значимо большие значения линейных и объемных характеристик ЛП (его диаметр – $p < 0,001$ и 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 день помимо косвенных эхокардиографических показателей, характеризующих фиброз миокарда, возможно определение в крови уровня маркеров, принимающих участие в соединительно-тканной перестройке миокардиального интерстиция, к их числу относится N-концевой предшественник проколлагена III типа (P3NP), отражающий превращение предшественников коллагена непосредственно в коллаген типа III; C-концевой предшественник проколлагена I типа, характеризующий преимущественно процессы деградации коллагена; галектин 3 – среди прочего стимулирующий превращение покоящихся фибробластов в миофибробласты и участвующий в сборке и секреции белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибрин и фибронектин; а также трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), регулирующий процессы клеточной пролиферации, апоптоза и миграции [7-10]. В доступной

литературе отсутствуют публикации исследований, в которых бы у пациентов с различными формами ФП изучалась взаимосвязь сывороточных концентраций биомаркеров фиброза со значениями эхокардиографических параметров, отражающих структуру и функцию миокарда.

На сегодняшний день все больше данных свидетельствуют о том, что ФП является фактором риска развития и прогрессирования КН, тем самым дополнительно ухудшая качество жизни больных и прогноз заболевания [1]. Как показано в метаанализе [16] (43 клинических исследований, количество пациентов от 57 до 1 627 631 человек) ФП повышает риск как деменции в целом (скорректированное отношение шансов (сОШ) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–2,1), так и отдельно сосудистой деменции (сОШ 1,7; 95% ДИ 1,2–2,3) и деменции при болезни Альцгеймера (сОШ 1,4; 95% ДИ 1,2–1,6). В этом же метаанализе ФП служила предиктором наступления конечной точки в виде КН или деменции (скорректированное отношение рисков (сОР) 1,5; 95% ДИ 1,4–1,8), причем взаимосвязь осталась статистически значимой и после того, как из анализа исключили пациентов с наличием инсульта в анамнезе (сОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,7) [16].

Предпринимались попытки изучения влияния формы ФП (пароксизмальная или постоянная) на выраженность КН у больных, у которых отсутствовали инсульт и деменция в анамнезе [17, 18], однако в научной литературе имеются лишь единичные исследования, посвященные данной проблеме, а результаты их неоднозначны. 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 [17]. В другом исследовании [18] у пациентов, имевших ФП в течение всей регистрации ЭКГ (согласно дизайну исследования подобный вариант трактовался как персистирующая ФП), после поправки на дополнительные факторы риска, включая наличие инсульта в анамнезе, данная форма аритмии статистически значимо ассоциировалась с более низким уровнем когнитивного функционирования (рассчитывались Z-показатели) по сравнению с пациентами без ФП (по данным теста повторения цифр в обратном порядке, теста построения маршрута (часть В) и теста категориальных ассоциаций). При этом не было выявлено взаимосвязи пароксизмальной ФП (согласно дизайну исследования это вариант, когда аритмия регистрировалась на протяжении 1–6% времени в течение непрерывного мониторинга ЭКГ) со снижением когнитивных функций [18].

Таким образом, в настоящее время литературные данные о структурно-функциональных особенностях сердца и когнитивном статусе пациентов с ФП в зависимости от ее формы (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) 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 эхокардиографических параметров фиброза и ремоделирования ЛП и ЛЖ во взаимосвязи с сывороточными маркерами соединительнотканной перестройки миокарда у пациентов с различными формами ФП. Имеющиеся в научной 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 практически не изучены, поскольку результаты имеющихся единичных исследований носят неоднозначный характер с пограничной статистической значимостью.

Данные факты диктуют 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 (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 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 исследования

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

В диссертационной работе использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Исследование состояло из двух этапов. На 1-ом этапе были проанализированы 147 историй болезни кардиологического отделения ГКБ 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, в том числе индекса коморбидности Чарлсон, и изучения фармакотерапии.

Второй этап исследования состоял во включении 124 пациентов с различными формами ФП, из них 70 с пароксизмальной и 54 - с персистирующей или постоянной 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, фармакотерапия, результаты когнитивного тестирования, результаты лабораторных исследований (клинический анализ крови, клинический 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 - P1CP, 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 (MoCA), 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 креатинин с расчетом СКФ, уровень циркулирующих маркеров фиброза миокарда (С-концевой пропептид проколлагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена III типа, трансформирующий фактор роста бета 1, галектин-3)), общий анализ мочи, ЭКГ, ЭхоКГ с применением методики Speckle Tracking.

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, "Этические принципы" проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013 г. и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 9 от 12.09. 2023). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета РМАНПО (протокол №8 от 12.10.2023).

Основные 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 и апробация результатов

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 шкалы 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 С-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, procollagen type I carboxy-terminal propeptide, PICP; N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, procollagen type III N-terminal peptide, P3NP; галектина 3; трансформирующего фактора роста бета 1, transforming growth factor beta 1, TGF- β 1 в сыворотке крови) и инструментальных (ЭхоКГ с применением методики Speckle tracking) методов исследований, соответствующих поставленным цели и задачам). Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования.

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 и адекватных поставленным задачам статистических методов.

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.).

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК: Медицинский алфавит (ВАК, специальность - 3.1.20. кардиология (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); Эффективная фармакотерапия (ВАК, специальность - 3.1.20. кардиология (медицинские науки), коэффициент научной значимости до декабря 2023 г. - К1, с декабря 2023 г. - К2); Фарматека (ВАК, специальность - 3.1.20. кардиология (медицинские науки), коэффициент научной значимости – К2); Терапия (ВАК, специальность - 3.1.20. кардиология (медицинские науки), коэффициент научной значимости – до декабря 2023 г. - К1, с декабря 2023 г. - К2); Рациональная фармакотерапия в кардиологии (ВАК, специальность на момент публикации - 14.01.00 - клиническая медицина, с 01.02.2022 года №2299 - 3.1.20. кардиология (медицинские науки), коэффициент научной значимости - с декабря 2023 г. - К1).

Результаты работы 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 22.02.2023 г. (г. Москва, РФ, 2023 г.); Межвузовская научно-практическая конференция молодых врачей – исследователей "Терапия и полиморбидная патология в практике врача клинических специальностей (памяти профессора А.А. Кириченко)" 19.09.2023 г. (г. Москва, РФ, 2023 г.); Научно-практическая конференция "Кардионеврология. Две столицы" 16.10.2023 г. (г. Москва, РФ, 2023 г.); 22-й европейский конгресс по внутренней медицине (22nd European Congress of Internal Medicine) 09.03.2024 г. (г. Стамбул, Турция, 06.03-09.03.2024 г.).

Личный вклад автора

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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 165 страницах, включает 20 рисунков и 35 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле. Диссертация состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов (2 главы) и обсуждения полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 6 приложений (опросники и шкалы) и библиографического списка использованной литературы, включающего 218 источников, в том числе 40 отечественных и 178 иностранных авторов.

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 данного 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 мая 2022 года; терапевтического и кардиологических отделений ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» (Акт внедрения в практику от 03.04.2024 г.) с 01 декабря 2023 года.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Структурно-функциональные изменения сердца у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Попытки сравнительного анализа структурно-функциональных изменений миокарда (в большей степени ЛП) в зависимости от формы ФП по данным рутинной и Speckle Tracking эхокардиографии предпринимались в ряде исследований [23 - 35].

Одним их характерных для ФП изменений в миокарде является дилатация ЛП, отражающая бремя воздействия на миокард множеством факторов, включая хроническую перегрузку давлением и/или объемом и изменения в структурном составе тканей предсердий с формированием функциональной митральной регургитации на фоне дилатации левого атриовентрикулярного кольца [23].

Толщина миокарда стенок ЛП может быть признаком компенсаторной гипертрофии, которая коррелирует со степенью ремоделирования при ФП [24]. Согласно результатам анализа данных компьютерной томографии, проведенной перед процедурой абляции у 100 пациентов с ФП, толщина стенок ЛП варьировала от 1,7 до 3,9 мм, и ее значение $>3,1$ мм выступало в качестве предиктора рецидива ФП и плохой ответ на проводимую изоляцию устьев легочных вен с целью восстановления синусового ритма (чувствительность 90,2%, специфичность 94,9%) [24]. Увеличение толщины стенки ЛП рассматривается как фактор к электрофизиологической диссоциации между субэндо- и субэпикардальными слоями миокарда и тем самым обеспечивает трехмерный субстрат для поддержания ФП [24]. При утолщении миокарда ЛП формирование волн электрической нестабильности на уровне эпикарда наблюдались при соответствующем картирования у трети пациентов даже на фоне синусового ритма, что приводило к эндо-эпикардиальной диссинхронии и представляло собой субстрат для дебюта ФП [24].

Помимо ЛП, при ФП также оценивались изменения геометрии и других структур предсердной области сердца. В частности, толщина межпредсердной перегородки коррелирует с параметрами, отражающими ремоделирование ЛП, однако ее предиктивная ценность в отношении риска рецидива ФП после абляции является невысокой [28]. Вклад ремоделирования правого предсердия в развитие ФП менее известен. Так, в исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [30] более высокие показатели объема правого предсердия, оценивавшиеся с помощью МРТ, независимо ассоциировались с ФП после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска и размеры ЛП.

В работе L.A. Moreno-Ruiz и соавт. [27] изучалась потенциальная роль глобального пикового продольного стрейна (ГППС) левого предсердия (ЛП) как предиктора срыва синусового ритма и рецидива ФП через 6 мес после электрической кардиоверсии. Пациенты были разделены на две группы – (1) с наличием персистирующей ФП ($n = 50$, возраст $68,4 \pm 10,2$ года, длительность ФП в среднем 6 месяцев) и (2) длительно персистирующей ФП ($n = 81$, возраст $66,5 \pm 13,1$ года, длительность ФП в среднем 18 месяцев). Среди прочего авторы не выявили статистически значимых различий на исходном визите в значениях ГППС ЛП. Вместе с тем у пациентов с персистирующей ФП, у которых в течение периода наблюдения возник срыв синусового ритма, ГППС ЛП был статистически значимо ниже по сравнению с теми, у кого рецидива ФП не возникло (соответственно, $7,8 \pm 2,0\%$ и $21,2 \pm 8,9\%$; $p < 0,001$), а скорость пика E статистически значимо выше (соответственно, $106,5 \pm 21,3$ и $85,4 \pm 18,4$ см/с; $p = 0,001$). Аналогичные результаты были получены и в группе пациентов с длительно персистирующей ФП у пациентов с рецидивом ФП и без такового: соответственно, ГППС ЛП $7,3 \pm 2,7\%$ против $20,7 \pm 7,6\%$ ($p < 0,001$), скорость пика E $95,7 \pm 20,1$ против $85,4 \pm 18,9$ см/с ($p = 0,02$); также у них наблюдались статистически значимые различия в соотношении E/e', свидетельствующие о более глубоком нарушении диастолической функции у больных со срывом синусового ритма при длительно персистирующей ФП [27].

В другом исследовании [26] оценивался продольный стрейн ЛП и его потенциальные детерминанты у пациентов с постоянной ($n=28$), персистирующей ($n=14$) и пароксизмальной ($n=16$) ФП. Обнаружено, что больные с пароксизмальной ФП имели более высокие показатели стрейна ЛП ($15,7 \pm 12,0$) по сравнению с больными с персистирующей ($4,3 \pm 7,9$) и постоянной формами ($5,8 \pm 7,8$; $p = 0,003$ в обоих случаях). При выполнении множественной линейной регрессии установлено, что независимыми детерминантами значений стрейна ЛП служат диастолическое АД в группе пациентов с пароксизмальной ФП; площадь левого предсердия и уровень креатинина в группе больных с персистирующей ФП; длительность анамнеза ФП в группе пациентов с постоянной формой ФП.

Показатели структурно-функционального ремоделирования ЛП у пациентов с различными формами ФП изучались также с применением внутрисердечной эхокардиографии [28], и в этой работе также оценивалась их динамика после радиочастотной аблации. В исследование было включено по 31 пациенту с пароксизмальной и персистирующей ФП и 34 пациента без ФП. Исходно у пациентов с персистирующей формой ФП обнаружено статистически значимо меньшие значения пикового стрейна ЛП и его скорости на уровне эндокарда и миокарда по сравнению с пациентами с пароксизмальным вариантом аритмии и синусовым ритмом ($p < 0,001$ для всех сравнений). Исходных различий в данных показателях

между группой пароксизмальной ФП и лицами с синусовым ритмом не обнаружено. В группе персистирующей ФП по сравнению с группой пароксизмальной ФП исходно были статистически значимо ниже по абсолютному значению показатели глобального пикового продольного и пикового систолического стрейна ЛЖ на уровне эндо- и миокарда ($p < 0,04$ во всех случаях). После успешной абляции только в группе пациентов с персистирующей ФП статистически значимо улучшились (возросли) эндо- и миокардиальные показатели пикового продольного стрейна ЛП и его скорости [28]. Сходные результаты в контексте продолжительности ФП и глобального продольного стрейна ЛЖ получены также и в другой работе [25]: в ней у пациентов с постоянной формой ФП по сравнению с прочими вариантами данной аритмии наблюдалось снижение продольной деформации левого желудочка и ее скорости ($p < 0,001$ во всех случаях).

Также изучалась [23] взаимосвязь между размерами ЛП, его функциональными параметрами, выраженностью фиброза, феноменом спонтанного эхоконтрастирования (как предиктора наличия тромбов в ЛП) у пациентов с пароксизмальной ($n=67$) и персистирующей ($n=72$) формами ФП. Структурно-функциональные показатели ЛП оценивались с помощью чреспищеводной эхокардиографии, выраженность его фиброза – посредством МРТ сердца с усилением гадолинием. Между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП отсутствовали статистически значимые различия в значении E/e' (мера давления наполнения ЛЖ, тесно взаимосвязанная с процессами расслабления миокарда и диастолической функцией), фракцией выброса и индексом массы миокарда ЛЖ. У пациентов с персистирующей формой ФП в сравнении с больными с пароксизмальной формой ФП, отмечены статистически значимо большие значения линейных и объемных характеристик ЛП (его диаметр – $p < 0,001$ и 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 ($p < 0,001$). При стратификации общей популяции пациентов в зависимости от выраженности фиброза ЛП (по перцентильям площади позднего усиления гадолинием) наблюдались статистически значимые различия в величине максимального объема ЛП и его фракции опорожнения (авторы не детализируют данные результаты). В отличие от этого, при выполнении подобного анализа отдельно в группах больных с пароксизмальной и персистирующей формами ФП статистическая значимость результатов терялась [23].

В 2023 г. было опубликовано исследование [31], в котором изучались характеристики ремоделирования ЛП и ЛЖ у пациентов с различными формами ФП на основании данных speckle tracking эхокардиографии. В исследование вошли 102 человека с синусовым ритмом (контрольная группа) и 463 пациентов с ФП, из которых 284 пациента имели пароксизмальную форму ФП и 179 пациентов - персистирующую. Авторы установили, что у пациентов с ФП, в

сравнении с лицами с синусовым ритмом, были ниже максимальный и минимальный объемы ЛП, снижена продольная деформация ЛП в фазу резервуара и фракция выброса, а также отмечались меньшие значения глобального продольного стрейна ЛП (для всех параметров $p < 0,001$ при сравнении групп с синусовым ритмом, пароксизмальной ФП и персистирующей ФП). У пациентов с персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой аритмии максимальный и минимальный объемы ЛП были больше, а его стрейн ниже (соответственно, 19% [14%; 28%] и 28% [21%; 33%], $p < 0,05$). Аналогичным образом в группе персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной отмечались статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие абсолютные значения глобального продольного стрейна ЛЖ (соответственно, $-14,1\% \pm 3,5\%$ и $-16,9\% \pm 3,3\%$). Пациенты с ФП вне зависимости от наличия дилатации ЛП имели меньший стрейн ЛП в фазу резервуара и более низкие показатели фракции выброса ЛЖ и его глобального продольного стрейна в сравнении с лицами с синусовым ритмом [31].

Имеются данные, что формы ФП (персистирующая, пароксизмальная) влияют не только на продольный и циркулярный стрейн ЛЖ, но и ассоциируются с диссинхронией миокарда ЛЖ [32]. В 2022 г. вышла в свет работа [32], в которой посредством векторного картирования скоростей по данным speckle tracking эхокардиографии анализировались изменения в характеристиках деформации ЛЖ, а также выраженность его диссинхронии у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП. В исследование были включены 168 пациентов с неклапанной ФП с нормальной фракцией выброса ЛЖ (из них 98 пациентов имели пароксизмальную ФП и 70 пациентов – персистирующую ФП) и 86 лиц с синусовым ритмом. Оценивалась региональная и глобальная продольная и циркулярная деформация ЛЖ, а качестве меры диссинхронии миокарда ЛЖ использовалось стандартное отклонение времени до региональной пиковой деформации в модели ЛЖ на 12 сегментов. В результате исследования было установлено, что в сравнении с лицами с синусовым ритмом пациенты с пароксизмальной и персистирующей ФП имели статистически значимо более низкие по абсолютному значению показатели глобального продольного стрейна ЛЖ (соответственно, $-18,71 \pm 3,00\%$; $-17,10 \pm 3,01\%$; $-12,23 \pm 3,25\%$; $p < 0,05$ между тремя группами) и циркулярного стрейна ЛЖ (соответственно, $-28,75 \pm 6,34\%$; $-24,43 \pm 6,86\%$; $-18,46 \pm 6,42\%$; $p < 0,01$). При этом указанные нарушения были статистически значимо более выражены в группе персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной ($p < 0,001$). Внутрижелудочковая диссинхрония обнаруживалась и у пациентов с персистирующей ФП, и у пациентов с пароксизмальной, имея при этом большую выраженность в подгруппе пациентов с персистирующей формой ФП (52 ± 18 мс в контрольной группе, 61 ± 17 мс при пароксизмальной форме ФП и 70 ± 28 мс при персистирующей форме ФП, $p < 0,05$ между тремя группами). Многомерный регрессионный анализ показал, что формы ФП представляют

собой независимые предикторы снижения глобального продольного и циркулярного стрейна ЛЖ, а также внутрижелудочковой диссинхронии [32].

Интересно отметить, что определенную роль в развитии ФП может иметь выраженность эпикардиальной жировой ткани [33, 34]: показана взаимосвязь между количеством эпикардиальной жировой ткани и риском развития ФП, независимо от общего количества жира в организме [33]. В метаанализе [34] 7 исследований обнаружены статистически значимые различия в количестве эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ФП по сравнению с контрольной группой с синусовым ритмом - разница 32,0 мл, 95% доверительный интервал 21,5-42,5 мл. При этом в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП у пациентов с персистирующим подтипом аритмии объем эпикардиальной жировой ткани был больше в среднем на 29,6 мл. В исследовании [33] с применением эхокардиографии и компьютерной томографии сердца (n=205) толщина эпикардиальной жировой ткани на уровне сердца в целом и левого предсердия в частности была выше у больных с ФП по сравнению с контрольной группой с синусовым ритмом: у пациентов с пароксизмальной ФП - $6,76 \pm 0,79$ мм, у больных с персистирующей ФП - $7,01 \pm 1,18$ мм, в контрольной группе - $6,31 \pm 0,63$ мм ($p < 0,001$ для всех сравнений). Выраженность эпикардиальной жировой ткани в зоне предсердий напрямую ассоциировалась с размером полостей последних, длительностью и дисперсией зубца Р и обратно коррелировала с фракцией выброса левого предсердия и пиковой скоростью деформации его миокарда [33].

Эпикардиальная жировая ткань может влиять на функцию и ремоделирование левого предсердия через паракринные и воспалительные эффекты [33-36]. В образцах эпикардиальной жировой ткани у пациентов с неклапанной персистирующей ФП в сравнении с лицами с синусовым ритмом обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,05$) в экспрессии 655 подтипов мРНК и 57 длинных некодирующих РНК [36]. Помимо паракринных и электрофизиологических эффектов избыток эпикардиального жира может также нарушать функционирование левого предсердия непосредственно в механическом и структурном аспекте с предпосылками к профибротическим сдвигам и миграции клеток воспаления (например, цитотоксических Т-лимфоцитов) в депозиты адипоцитов и ткань миокарда [33-36].

1.2 Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий

На сегодняшний день доказано, что фиброз миокарда предсердий является индуктором структурного ремоделирования сердца, приводящего к формированию аритмогенного субстрата ФП [37-39]. Так, было показано [39], что содержание коллагена в миокарде предсердий у пациентов с ФП статистически значимо выше в сравнении с пациентами с синусовым ритмом.

Увеличение количества коллагена в миокарде может усиливать гетерогенность проводимости миокарда и электрическую нестабильность сердца, облегчать формирование очагов re-entry и тем самым создавать субстрат для ФП, выполняя роль «матрицы», на которой развивается ФП [39-41]. В условиях фиброза миокарда, согласно экспериментальным данным, может отмечаться рост пиковой величины ионного тока через кальциевые каналы L-типа, что в свою очередь ассоциируется с чрезмерно выраженной экспрессией на уровне кардиомиоцитов молекулы FKBP12 (*англ.* 12-kDa FK506-binding protein – белок, подобный иммунофилинам, который способен связывать такролимус; последний имеет кодировку FK506), ведущей к подавлению экспрессии на уровне предсердий потенциал-зависимых натриевых канал подтипа Nav1.5 и снижению усредненного пикового значения входящего натриевого тока [39, 42].

В работах на лабораторных животных, где моделировалась застойная сердечная недостаточность посредством быстрой предсердно-желудочковой стимуляции, фиброз миокарда способствовал схожим электрофизиологическим нарушениям [39, 43, 44], вызывая, в частности, локально задержку предсердной проводимости и увеличивая ее гетерогенность, что приводило к возникновению полифокусных суправентрикулярных аритмий по механизму re-entry [39, 43, 44]. Роль фиброза миокарда в развитии ФП подтверждается и данными генетического тестирования: так, в рамках исследования проводилось полноэкзомное секвенирование в 24 семьях, в которых по крайней мере у трех членов была диагностирована ФП. Как удалось установить, у пациентов с ФП имела место экспрессия усеченных генетических вариантов белка титина [39, 45].

В условиях моделирования инфаркта миокарда на лабораторных грызунах обнаружена взаимосвязь между продолжительностью ФП и выраженностью фиброза миокарда [46]. У пожилых животных в сравнении с молодыми наблюдалось усиление интерстициального фиброза, а также нарушение баланса регуляторных факторов, поддерживающих постоянство состава экстрацеллюлярного матрикса [47].

В дополнение к этому выраженность фиброза миокарда при ФП может усугубляться и под влиянием самой аритмии – в таких условиях наблюдается тенденция к трансформации мезенхимальных стволовых клеток в тканях предсердий в фенотип, ассоциированный с продукцией соединительнотканного матрикса [39, 48], т.е. по сути на определенном этапе формируется порочный круг, когда ФП и фиброз миокарда взаимно потенцируют друг друга. В последующем нарушения в топической структуре расположения коллагена и его избыток могут в ещё большей степени дезорганизовывать взаимодействия между кардиомиоцитами, что приводит к нарушению электрической проводимости между последними и создает предпосылки для вовлечения в процесс становления ФП новых участков миокарда [39, 49].

Следует отметить, что точный механизм, приводящий к фиброзу миокарда предсердий, до настоящего времени остаётся предметом изучения, однако некоторые исследования показали, что определенную роль в патофизиологии данного процесса играют активация иммунной системы и воспалительная реакция [39, 40, 50, 51]. В этом аспекте галектин-3 рассматривается как одна из молекул, ведущих к фиброзу миокарда [52] за счет стимуляции рекрутирования в миокарде макрофагов и фибробластов с последующей пролиферацией клеточных элементов и формированием депозитов коллагена. Кроме, того галектин-3, вероятно, принимает участие в электрофизиологических процессах в миокарде предсердий и участвует в их структурном ремоделировании [38, 52]. Исследования показали, что повышение концентрации галектина-3 в крови ассоциируется с повышенным риском развития ФП [38, 52]. Несмотря на определенные выводы, указывающие на роль галектина-3 в возникновении фиброза миокарда предсердий и патогенезе ФП, все еще существует необходимость в дальнейшем изучении молекулярных основ и клинических ассоциаций этого маркера с рассматриваемым нарушением ритма сердца.

Другой молекулой, вероятно, принимающей участие в процессах фиброобразования миокарда является трансформирующий фактор роста β [53, 54], который представляет собой цитокин, выполняющий множество функций и участвующий в пролиферации, апоптозе и миграции клеток, а его избыточная экспрессия может вести к развитию фиброза миокарда. В частности, в исследованиях на грызунах продукция трансформирующего фактор роста β существенно увеличивалась после инфузии ангиотензина II [53].

Роль маркеров фиброза миокарда у пациентов с ФП изучалась в ряде работ [54-60]. Так, в кросс-секционном исследовании [55] по типу «случай-контроль» в группе пациентов с ФП и метаболическим синдромом (МС) в сравнении с больными с ФП без МС были статистически значимо выше концентрации всех профибротических маркеров, включая галектин-3 ($p=0,0001$), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ ($p=0,001$), N-концевой предшественник проколлагена III типа ($p<0,0001$) и N-концевой предшественник проколлагена I типа ($p<0,0001$). У пациентов с пароксизмальной формой ФП, в сравнении с пациентами с персистирующей и постоянной формами, выявлены статистически значимо более высокие концентрации трансформирующего фактор роста $\beta 1$, соединительнотканного фактора роста фибробластов и N-концевого предшественника проколлагена I типа. У больных с персистирующей ФП и МС концентрации галектина-3, альдостерона и N-концевого предшественника проколлагена III типа были статистически значимо выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП и МС, а у больных с постоянной формой ФП уровень этих маркеров, наоборот, был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с двумя другими формами ФП. Концентрация галектина-3 в плазме крови положительно коррелировала с концентрацией N-концевого предшественника

проколлагена I ($p < 0,0001$) и III типов ($p < 0,0001$), ростового фактора дифференцировки-15 ($p < 0,0001$), соединительнотканного фактора роста фибробластов ($p < 0,0001$). По данным многофакторного регрессионного анализа из всех изучаемых биомаркеров ростовой фактор дифференцировки-15 в наибольшей степени влиял на концентрацию N-концевого предшественника проколлагена III типа ($p = 0,038$), а галектин-3 - на концентрацию N-концевого предшественника проколлагена I типа ($p < 0,021$). Обнаружены положительные корреляции степени выраженности фиброза миокарда ЛП с концентрацией галектина-3 ($p < 0,0001$), N-концевого предшественника проколлагена I типа ($p < 0,0001$), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ ($p < 0,0001$) и соединительнотканного фактора роста фибробластов ($p < 0,0001$). Наиболее значимое влияние на протяженность (площадь) фиброза ЛП среди изучаемых биомаркеров оказывали галектин-3 ($\beta = 0,432$, $p < 0,0001$), N-концевой предшественник проколлагена I типа ($\beta = 0,343$, $p = 0,001$) и N-концевой предшественник проколлагена III типа ($\beta = 0,286$, $p = 0,008$) [55].

Сходные данные получены и в другом исследовании [54], где оценивалась степень выраженности фиброза миокарда ЛП по данным электроанатомического картирования и анализировалось значение трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и галектина-3 в развитии фиброза миокарда ЛП у пациентов ФП и МС. Процент площади фиброза ЛП у пациентов с ФП и МС был статистически значимо больше, чем у пациентов с ФП без МС (16,1% и 10,5%, соответственно, $p = 0,028$). Выявлены положительные корреляции уровней галектина-3 ($r = 0,410$, $p < 0,001$) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ ($r = 0,594$, $p < 0,001$) в сыворотке крови с процентом (распространенностью) фиброза ЛП у пациентов с ФП. По данным линейного регрессионного анализа установлено влияние уровней галектина-3 ($\beta = 0,549$, $p < 0,001$) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ ($\beta = 0,297$, $p = 0,025$) на площадь фиброза ЛП у пациентов с ФП [54].

К настоящему времени накоплено довольно большое количество данных о роли галектина-3 у пациентов с ФП: уровень галектина-3 статистически значимо ($p = 0,02$) взаимосвязан с гистологически верифицированной распространенностью фиброза миокарда ушка правого предсердия у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства (преимущественно по поводу ишемической болезни сердца и поражения аортального клапана), а протяженность фиброза в свою очередь являлась предиктором развития ФП ($p = 0,022$) [57]; у пациентов с пароксизмальной ФП уровень галектина-3 статистически значимо выше по сравнению с лицами с синусовым ритмом ($p < 0,001$) и в 89,7% случаев является предиктором развития пароксизмальной формы ФП ($p < 0,001$) [38]; наконец, у пациентов с ХСН и ФП повышенный уровень данного маркера является значимым фактором повышенного риска смертности от всех причин - ОР 1,29; 95% ДИ 1,03-1,61; $p = 0,029$ [56].

Имеются данные о значимости для пациентов с ФП и трансформирующего фактора роста $\beta 1$. Так, согласно метаанализу [60] (13 клинических исследований, 3354 пациента) более высокий уровень этого маркера в плазме крови ассоциируется с повышенным риском развития ФП как при рассмотрении его в качестве непрерывной (стандартизованная разность средних 0,67; 95% ДИ 0,29-1,05), так и категориальной переменной (ОШ 1,01; 95% ДИ 1,01-1,02). В то же время в доступной литературе отсутствуют данные о концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у пациентов с различными формами ФП.

В одной из работ [58] изучалась возможная взаимосвязь между содержанием в крови маркеров синтеза коллагена I и III (С-концевой пептид проколлагена I типа и N-концевой пропептид проколлагена III типа) и выраженностью фиброза миокарда ЛП по данным биопсии и развитием ФП после кардиохирургических вмешательств. Согласно результатам гистологического исследования выраженность фиброза миокарда ЛП была статистически значимо выше у пациентов с ФП по сравнению с лицами с синусовым ритмом ($p=0,03$). Среди прочего в данной работе выполнялась полимеразная цепная реакция в режиме реального времени в биоптатах ткани предсердий, которая показала статистически значимо большее содержание (в 1,5-2,0 раза, конкретные уровни равно как и значение достоверностей в публикации не приводятся) коллагена I и III типов, трансформирующего фактора роста β и ангиотензина (его тип авторы не указывают) у пациентов с впервые возникшей ФП после кардиохирургической интервенции по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Кроме того, у больных с возникшей ФП, в сравнении с пациентами с синусовым ритмом, отмечалось статистически значимо большее содержание в крови С-концевого пептида проколлагена I типа (соответственно, $451,7 \pm 200$ нг/мл против $293,3 \pm 114$ нг/мл, $p=0,006$) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (соответственно, 379 ± 286 пг/мл против $191,6 \pm 162$ пг/мл, $p=0,01$). В дополнение к этому, наблюдалась линейная корреляция между выраженностью фиброза ЛП и уровнем С-концевого пептида проколлагена I типа в сыворотке крови ($p=0,01$), и именно он, единственный из всех анализируемых маркеров, был независимо ассоциирован с возникновением ФП [58].

В единичных работах изучалась **взаимосвязь между эхокардиографическими параметрами, косвенно характеризующими жесткость и фиброз миокарда, и уровнем циркулирующих профибротических факторов**. Так, в одном из исследований [61] анализировалась взаимосвязь биохимических маркеров фиброза с параметрами диастолической функции, глобальной продольной деформации миокарда у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохраненной фракцией выброса ЛЖ ($n=50$). На 12 суток после коронарного события и через 1 год после него в крови определялась концентрация С-терминальный пропептида проколлагена I типа и N-концевого пропептида проколлагена III типа,

галектина-3 и выполнялась эхокардиография. Среди прочих результатов в исследовании обнаружена статистически значимая взаимосвязь между продольным стрейном ЛЖ через 1 год после коронарного события и уровнем галектина-3 на 12 сутки ($r=-0,32$; $p=0,048$). Пограничную со статистической значимостью взаимосвязь также демонстрировал глобальный продольный стрейн ЛЖ через 1 год после коронарного события с уровнем N-концевого пропептида проколлагена III типа на 12 сутки ($r=-0,34$; $p=0,058$) [61].

Изучалась взаимосвязь между уровнем галектина-3 и растворимого ST2 (*англ.* growth stimulation expressed gene 2; *русс.* стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2) с функциональными эхокардиографическими параметрами работы ЛП и ЛЖ у пациентов с системном склеродермией [62]. В исследование вошло 40 пациентов (средний возраст $57,3 \pm 13,7$ года, 36 женщин). После поправки на возраст уровень галектина-3 демонстрировал статистически значимые корреляции с глобальной продольной деформацией (стрейном) ЛЖ ($r=0,460$, $p=0,005$), градацией диастолической дисфункции ЛЖ ($r=0,394$, $p=0,013$), скоростью септального пика e' ($r=-0,369$, $p=0,021$), отношением $E/e'_{\text{септ.}}$ ($r=0,380$, $p=0,017$) и степенью митральной регургитации ($r=0,323$, $p=0,048$). В отличие от этого статистически значимых взаимосвязей между уровнем растворимого ST2 и эхокардиографическими показателями обнаружено не было [62].

Взаимосвязь маркеров фиброза миокарда (С-концевой пропептид проколлагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена III типа, галектин-3) с эхокардиографическими параметрами (глобальный продольный стрейн ЛЖ, $E/e'_{\text{сред.}}$, индекс объема ЛП, фракция выброса ЛЖ) изучалась также у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек ($n=140$) [63]. По результатам регрессионного анализа уровень С-концевого пропептида проколлагена I типа статистически значимо ассоциировался со всеми четырьмя эхокардиографическими параметрами (глобальным продольным стрейном ЛЖ: $p=0,00001$, $R^2=0,81$; $E/e'_{\text{среднее}}$: $p=0,00002$, $R^2=0,89$; индексом объема ЛП: $p=0,003$; $R^2=0,73$; фракцией выброса ЛЖ: $p=0,0002$, $R^2=0,69$). N-концевой пропептид проколлагена III типа и галектин-3 коррелировали только с фракцией выброса ЛЖ (соответственно, $p=0,01$, $R^2=0,31$ и $p=0,02$; $R^2=0,35$) [63].

В доступной научной литературе на момент подготовки литературного обзора нашего диссертационного исследования данные о взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами, отражающими косвенно фиброз миокарда, и уровнем профибротических факторов в крови у пациентов с различными формами ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная) отсутствуют.

1.3 Когнитивные функции, когнитивные нарушения и методы их выявления

Согласно классификации DSM V (англ. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, пятый пересмотр) [64] выделяют семь когнитивных доменов: **исполнительные функции** (син.: управляющие функции; способность к планированию, целеполаганию, формированию пути достижения цели, коррекции последнего в соответствии с соответствующими изменениями в окружающей обстановке, соотнесение полученного результата с исходной целью и завершение процесса при достижении последней), **гнозис** (восприятие, способность создавать целостные образы), **интеллект** (анализ информации, построение логических умозаключений), **праксис** (способность усваивать двигательные навыки; например, как держать ложку), **речь** (понимание обращенной речи, способность выражать свои мысли словами), **память** (способность запечатлевать, сохранять и воспроизводить информацию), **социальный интеллект** (совокупность способностей, определяющая успешность социального взаимодействия человека; включает в себя способность понимать поведение другого человека, своё собственное поведение, а также способность действовать в ситуации сообразно).

В плане когнитивных нарушений (КН) согласно классификации академика Н.Н. Яхно [65] выделяют легкие, умеренные и тяжелые КН. Легкие КН — снижение одной или нескольких когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем, не влияющее на бытовую, профессиональную и социальную деятельность пациента. Умеренные КН — это расстройства одной или нескольких когнитивных функций, выходящие за пределы среднестатистической возрастной нормы, но не приводящие к дезадаптации; вместе с тем, они могут вызывать трудности в сложных и необычных для пациента ситуациях. Тяжелые КН ведут к полной или частичной утрате независимости и самостоятельности больного, вызывая профессиональную и/или социальную и/или бытовую дезадаптацию, и относятся уже к дементным нарушениям когнитивных функций [65]. Также выделяют субъективные КН, которые проявляются только жалобами пациентов на стойкое снижение того или иного аспекта когнитивного функционирования, без явных причин, т.е. прежде всего в отсутствие острых/хронических стрессовых и психотравмирующих ситуаций [66].

КН представляют собой прогрессирующее расстройство, которое со временем трансформируется в деменцию. Так, через год у 5–15% больных с умеренными КН развивается деменция, а через 4 года количество таких пациентов может достигать уже 70%, через 5 лет деменцию будут иметь уже 100% пациентов с умеренными КН в анамнезе [67]. В свете вышеизложенного принципиально важно понимать, что под влиянием соответствующей терапии прогрессирование додементных КН (субъективных, легких, умеренных) можно замедлить,

остановить, а иногда даже добиться улучшения когнитивного функционирования, в то время как деменция (тяжёлые КН) представляют собой необратимый финал снижения когнитивных функций, регресс которого невозможен [68]. В связи с этим терапию КН необходимо начинать на додементной стадии, а в идеале как можно раньше [65, 66].

В целях объективной диагностики КН применяются определенные шкалы и тесты, которые кроме характеристики непосредственно когнитивных функций помогают понять и генез их нарушений (например, нейродегенеративные, сосудистые или смешанные) [65, 66]. В рутинной практике чаще всего применяют тест пяти слов, тест рисования часов (последние 2 теста часто объединяются в тест Мини-Ког, используемый в скрининге на деменцию), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (*англ.* Montreal Cognitive Assessment, MoCA), краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС; *англ.* Mini Mental State Examination, MMSE), тест вербальных ассоциаций [69-76].

Тест пяти слов и тест рисования часов позволяют на уровне скрининга оценить наличие или отсутствия когнитивного поражения, особенно удобно их использовать в рамках первичного звена здравоохранения, поскольку на выполнение данных тестов требуется всего несколько минут [71, 72]. Эти тесты, а также тест Мини-Ког разработаны для скрининга тяжелых КН, т.е. [71-73].

Для более детальной оценки когнитивного профиля может использоваться Монреальская шкала (MoCA-тест) оценки когнитивных функций [70], КШОПС [69] и тест вербальных ассоциаций [74]. MoCA-тест является валидизированной шкалой выявления прежде всего умеренных КН, причем в основном сосудистого генеза и характеризует состояние различных когнитивных доменов – управляющие функции, внимание, память, зрительно-конструктивные навыки, речевое функционирование, способность к счету и абстрактное мышление [68, 70, 75, 76]. Максимально возможное количество баллов, которое возможно набрать по этому тесту, составляет 30, а нормой считается результат ≥ 26 баллов [68, 69, 75, 76]. КШОПС представляет собой шкалу, первоначально разработанную для пациентов с болезнью Альцгеймера, ввиду этого КШОПС позволяет диагностировать КН преимущественно нейродегенеративного генеза, причем достигающих в основном тяжелой степени [69, 76, 78]. Тест вербальных ассоциаций состоит из 2 частей [74]: на первом этапе (первая часть) больного просят назвать наибольшее количество слов на определенную букву, при этом имена собственные не считаются; на втором этапе (вторая часть) пациент должен назвать максимальное число слов на любую букву из какой-либо конкретной категории (например, «одежда») аналогичным образом за 1 минуту. За норму принято название на первом этапе >12 слов, на 2-м этапе - >15 слов [74, 76, 78]. В случае, если пациент называет меньшее количество слов, результаты трактуются как нарушение

семантической памяти, чаще всего это встречается при болезни Альцгеймера [74, 76, 78]. Тест вербальных ассоциаций позволяет также оценить качество речи и скорость нервно-психических процессов [74, 76, 78].

Кроме вышеуказанных тестов, имеются и другие тесты для оценки когнитивного статуса: в частности, тест замены цифровых символов (*англ.* The Symbol Digit Modalities Test; оценка зрительно-пространственного восприятия, внимания и его концентрации), Бостонский тест называния (*англ.* Boston Naming Test; оценка речи и запоминания), батарея тестов для оценки лобной дисфункции (*англ.* The Frontal Assessment Battery; позволяет сформировать представление о доменах внимания, памяти, речи), тест повторения цифр в прямом и обратном порядке (*англ.* Digit span test; характеризует память), тест построения маршрута (*англ.* Trail Making Test; прежде всего служит мерой оценки состояния исполнительных функций, а также внимания и скорости когнитивных процессов), тест словесно-цветовой интерференции (*син.* теста Струпа, *англ.* Stroop color-word conflict; предназначен для диагностики гибкости/ригидности когнитивного контроля), модифицированная шкала Мини-Ког (*англ.* Mini-Cog; скрининговая оценка наличия выраженных КН) [76, 78-85].

В дополнение у пациентов с КН рекомендовано анализировать уровень депрессии и тревожности [86, 87]: 'то позволяет дифференцировать истинную деменцию от «депрессивной псевдодеменции» и в целом понять, насколько выявленные КН обусловлены эмоциональным фоном. Для этих целей применяются различные шкалы оценки тревоги и/или депрессии, в частности шкала депрессии Гамильтона [88], шкала тревоги Бека [89].

1.4 Когнитивные нарушения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Взаимосвязь ФП с развитием КН изучалась в ряде работ и метаанализов [1, 2, 14-18]. Так, в метаанализе 2021 г. (43 клинических исследований) [16] оценивали возможную взаимосвязь между наличием ФП и развитием КН и деменции без ограничений по степени тяжести и этиологии последних: авторы установили, что ФП статистически значимо повышает риск развития деменции (скорректированное ОШ (сОШ) 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–2,1) и наступления комбинированной конечной точки в виде КН или деменции (сОШ 1,5; 95% ДИ 1,4–1,8). Риск наступления указанной комбинированной конечной точки оставался на статистически значимом уровне даже при анализе исследований, включавших только пациентов без инсульта (нескорректированное ОШ 2,2; 95% ДИ 1,4-3,5; скорректированное отношение рисков (сОР) 1,4; 95% ДИ 1,1-1,7). Кроме того, согласно результатам данного метаанализа наличие ФП статистически значимо ассоциируется с повышенным риском возникновения как

сосудистой деменции (сОШ 1,7; 95% ДИ 1,2–2,3), так и деменции при болезни Альцгеймера (сОР 1,4; 95% ДИ 1,2–1,6) [16].

Также опубликованы результаты метаанализа [15] 8 проспективных исследований, оценивающих взаимосвязь между ФП и возникновением деменции у пациентов без инсульта в анамнезе и с нормальными когнитивными функциями на этапе включения, - в общей сложности 77 668 пациентов, из которых 15 % имели ФП: в конце периода наблюдения (около 8 лет) у 6,5% пациентов развилась деменция [15]. Авторы установили, что ФП была независимо ассоциирована с повышенным риском возникновения деменции (ОР 1,42; 95% ДИ 1,17-1,72; $p < 0,001$) [15].

Установлена связь ФП с прогрессированием КН у 6514 участников без деменции в проспективном популяционном Роттердамском исследовании [90] в течение 20-летнего периода наблюдения. Было показано, что исходное наличие ФП (на визите включения в исследование) статистически значимо взаимосвязано с повышенным риском развития деменции (ОР 1,33; 95% ДИ 1,02–1,73) [90]. У 723 участников (11,7%) исследования в течение 79003 человеко-лет наблюдения возникла ФП, а у 932 человек (15,0%) дебютировала деменция. Возникновение ФП за период наблюдения также статистически значимо ассоциировалось с повышенным риском деменции как у лиц в возрасте до 67 лет (ОР 1,81; 95% ДИ 1,11–2,94), так и у участников в возрасте 67 лет и старше (ОР 1,12; 95% ДИ 0,85–1,46). Риск деменции был статистически значимо взаимосвязан с продолжительностью ФП в анамнезе только у лиц в возрасте до 67 лет (ОР 3,30; 95% ДИ 1,16–9,38; $P = 0,03$) [90].

В 2008 г. были опубликованы очень важные результаты одного исследования, в котором среди прочего анализировалась роль формы ФП (пароксизмальная и постоянная) в выраженности КН у пациентов без инсульта и деменции в анамнезе [17]. В рамках данной работы было сформировано две группы пациентов: с наличием ФП ($n=122$) и без таковой ($n=563$) в возрасте 37–84 лет. Для выявления структурных изменений вещества головного мозга всем участникам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) (сила магнитного поля 3 Тл). Когнитивное функционирование оценивалось с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС). В результате у пациентов с постоянной формой ФП в сравнении с пароксизмальной авторы выявили тенденцию ($p=0,062$) к худшему выполнению тестов, оценивающих состояние домена памяти [17]. Аналогично нарушению памяти, у пациентов с ФП был статистически значимо ($p < 0,01$) меньше объем гиппокампа. Прием антиаритмических препаратов, включая бета-блокаторы, и кардиоверсия в анамнезе статистически значимо не ассоциировались с уровнем когнитивного функционирования. В отличие от этого прием оральных антикоагулянтов статистически значимо обратно коррелировал с состоянием памяти ($\beta = -0,282$, $SE = 0,186$, $p < 0,01$) [17].

Возможная взаимосвязь между формами ФП (постоянная и иные варианты) изучалась также в субанализе исследования *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)* [18]. В данной работе авторы отошли от классического определения форм ФП, а использовали показатель «нагрузки» этой аритмией, представлявший собой процент времени, в течение которого на имевшейся записи электрокардиограммы (ЭКГ) определялась ФП. ЭКГ регистрировалась у 325 участников (средний возраст 76,9 лет) в непрерывном режиме до 14 суток посредством портативного монитора, конструктивно не имевшего электродов для закрепления на поверхности тела. В этой работе после поправки на наличие в анамнезе инсульта с клиническими проявлениями, наличие ФП *per se* статистически значимо не ассоциировалось с КН. В отличие от этого среди пациентов, имевших ФП в течение всей регистрации ЭКГ (100%; в исследовании данный вариант трактуется как персистирующая ФП) и после поправки на дополнительные факторы риска, включая инсульт (как с наличием симптоматики, так без таковой), артериальную гипертензию, ХСН, фракцию выброса ЛЖ, рассматриваемое нарушение ритма сердца статистически значимо ассоциировалось с более низким уровнем когнитивного функционирования (рассчитывались Z-показатели) по сравнению с пациентами без ФП по данным теста повторения цифр в обратном порядке, теста построения маршрута (часть В) и теста категориальных ассоциаций. Авторы пришли к выводу, что у пожилых больных со 100% бременем ФП (персистирующая ФП), были хуже исполнительные функции и результаты вербальных когнитивных тестов, оценивающих речевое функционирование, в сравнении с участниками без ФП. Кроме того, не было получено доказательств взаимосвязи пароксизмальной ФП (в данной работе бремя ФП в виде 1–6% времени регистрации ЭКГ) со снижением когнитивных функций [18].

Одним из факторов риска КН также является церебральные микрокровоизлияния, которые в свою очередь могут возникать в том числе на фоне антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП [91]. В Роттердамском исследовании оценивали взаимосвязь с КН наличия, количества и локализации церебральных микрокровоизлияний на исходном уровне (2005–2011 гг.) по данным МРТ головного мозга у 4841 пациента в возрасте ≥ 45 лет [92]. Участники прошли нейропсихологическое тестирование в двух временных точках – исходно и в среднем через 5,9 года и наблюдались на предмет возникновения деменции на протяжении всего периода исследования до 2013 года. Распространенность микрокровоизлияний составила 15,3%. Наличие >4 микрокровоизлияний ассоциировалось со снижением когнитивных функций (ОР 1,83; 95% ДИ 1,00-3,33) [92]. Лобарные микрокровоизлияния (как с вовлечением мозжечка, так и без такового) были статистически значимо ассоциированы со снижением исполнительных функций, памяти и обработки информации (англ.: *information processing*), тогда как микрокровоизлияния в

других областях мозга коррелировали со снижением скорости обработки информации и моторики. В среднем по прошествии 4,8 лет периода наблюдения у 72 человек развилась деменция, из которых у 53 диагностировали болезнь Альцгеймера. Наличие микрокровоизлияний ассоциировалось с повышенным риском деменции (ОР 2,02; 95% ДИ 1,25-3,24), включая деменцию при болезни Альцгеймера (ОР 2,10; 95% ДИ 1,21-3,64) [92].

На сегодняшний день в доступной литературе имеются данные о результатах взаимосвязи увеличения размеров левого предсердия (ЛП) и развития КН [93]. Увеличенный размер ЛП представляет собой установленный фактор риска сердечно-сосудистых событий, включая ФП, инсульт и ХСН, и может сохранять свою значимость как при систолической, так и при диастолической дисфункции миокарда [92]. Данные, подтверждающие непосредственную взаимосвязь увеличения ЛП с КН, немногочисленны [94]. Так, в проспективном исследовании с участием пожилых пациентов из амбулаторных кардиологических медицинских учреждений было показано, что диаметр ЛП независимо ассоциируется со снижением когнитивных функций, особенно в доменах языковой коммуникации и памяти, но не было выявлено статистически значимых корреляций между диаметром ЛП и объемом вещества головного мозга [94].

Патофизиологические механизмы, объясняющие взаимосвязь ФП с КН, требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем, на сегодняшний день, согласно литературным данным, можно выделить ряд патогенетических звеньев, способных вести к КН на фоне рассматриваемого нарушения ритма сердца [95, 96]. Во-первых, поскольку ФП представляет собой установленный фактор риска кардиоэмболического подтипа инсульта [95, 96], КН при обсуждаемой аритмии, могут развиваться как последствия острого нарушения мозгового кровообращения. С другой стороны, повышенный риск развития КН отмечается у пациентов с ФП и в отсутствии клинически выраженных цереброваскулярных катастроф [17, 96]. В подобной ситуации, вероятно, играют роль общие факторы риска ФП и КН, одновременно сосуществующие у пациента, например, артериальная гипертензия и/или сахарный диабет [96]. Однако в таком варианте предполагаемых механизмов взаимосвязи остается большое количество нерешенных вопросов. В частности, в исследованиях, где применялась поправка на упомянутые общие факторы риска, ассоциированность ФП с КН продолжала демонстрировать статистически значимую взаимосвязь [17, 96]. В связи с этим, помимо вышеперечисленных аспектов, в развитии КН у пациентов с ФП важная роль отводится «немым» (т.е. не имеющим клинической симптоматики в момент возникновения) инфарктам головного мозга, микрокровоизлияниям, эпизодам церебральной гипоперфузии и системному воспалению [96]. Как известно, ФП может ассоциироваться со снижением мозгового кровотока [96], исходя из этого было высказано

предположение, что гипоперфузия, ассоциированная с рассматриваемым нарушением ритма, может являться одним из механизмов формирования КН у пациентов с ФП [96].

Как предполагается, в патогенезе одновременно и КН и ФП может участвовать системное воспаление [96, 97]. В связи с этим воспаление было предложено в качестве "кандидата" на роль патофизиологического механизма, связывающего эти два заболевания. Установлено, что у пациентов с болезнью Альцгеймера в веществе головного мозга [98] и ликворе [99] аккумулируются активированные иммунные клетки, способные потенциально вести к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера, а это в свою очередь уже способствует проникновению медиаторов воспаления в центральную нервную систему (ЦНС), запуская нейродегенеративные процессы, лежащие в основе болезни Альцгеймера [98, 99]. Как известно, ФП ассоциируется с повышением уровня ряда воспалительных цитокинов – С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 2 и 6, что, в свою очередь, ведет к протромботическому состоянию [100-105]. В связи с этим была выдвинута гипотеза, что воспаление, имеющее место при ФП, и последующее нарушение целостности гематоэнцефалического барьера могут объяснять взаимосвязь между ФП и КН, однако в настоящее время доказательства этой связи ограничены [96, 105].

В экспериментальных работах [106, 107] было показано, что потенциальным медиатором между воспалением и деменцией может являться сигнальный путь с участием сфингозин-1-фосфата, оказывающий провазоконстриктивные эффекты на уровне ЦНС. Центральное место здесь занимает сфингозинкиназа-1 и молекулы, повышающие её активность, среди которых фактор некроза опухоли альфа [108]. Сфингозинкиназа-1 фосфорилирует сфингозин в сфингозин-1-фосфат, последний способен индуцировать критическую гипоперфузию вещества головного мозга, сфингозин-1-фосфат также играет роль в развитии вазоспазм артерий головного мозга, нарушая нормальные механизмы миогенной ауторегуляции тонуса сосудов головного мозга [107, 109]. Провоспалительный шифт, характерный для ФП, способствует тромбообразованию также и через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию тромбоцитов и повышение экспрессии фибриногена [100-105].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить наше понимание роли воспаления в аспектах формирования КН при ФП, в том числе для поиска возможностей совершенствования стратегий терапии подобной категории пациентов.

Таким образом, ФП является актуальной проблемой современного здравоохранения как в силу своей высокой распространенности, так и в виду ассоциированных с данной аритмией неблагоприятных аспектов отдаленного прогноза, предрасполагающих к развитию и/или

прогрессированию ХСН, снижению качества жизни и повышению рисков фатальных событий. Следует отметить, что ФП можно назвать гетерогенным состоянием, поскольку существуют различные ее формы (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), для которых характерна различная степень ремоделирования миокарда, различный потенциал возможности восстановления синусового ритма и так или иначе различная величина сердечно-сосудистого риска. Другой проблемой современного здравоохранения являются КН, которые с одной стороны, усугубляют ассоциированные риски у пациентов, снижают качество жизни, негативно сказываются на приверженности больных к терапии, а с другой – имеют неуклонно прогрессирующее течение, в отсутствие терапии приводящее к возникновению тяжелых КН, или деменции, лишаящих пациента независимости во всех сферах жизни и вызывающих его дезадаптацию в социальном, бытовом, профессиональном плане и диктующих необходимость обязательной помощи посторонних лиц для поддержания жизнедеятельности. В этой связи в настоящее время активно изучается проблема КН у лиц с различной коморбидной патологией, в том числе у больных с ФП. На сегодняшний день имеющиеся сведения однозначно свидетельствуют о том, что ФП представляет собой фактор, приводящий к повышению риска развития КН и ускоряющий процесс их прогрессирования. Вместе с тем практически не изучена роль различных вариантов ФП как возможных предикторов КН, а результаты имеющихся единичных исследований носят неоднозначный характер с пограничной статистической значимостью. С точки зрения роли различных форм ФП в отношении ремоделирования и фиброза миокарда можно сделать вывод о том, что в большей степени изучались взаимосвязи с показателями нарушения структуры и функции левого предсердия, и в меньшей степени – левого желудочка. Вместе с тем, исследований, посвященных комплексному анализу эхокардиографических параметров фиброза и ремоделирования левого предсердия и левого желудочка во взаимосвязи с биохимическими показателями выраженности соединительнотканной перестройки миокарда у пациентов с различными формами ФП, найти в доступной литературе не удалось. Аналогичным образом отсутствуют исследования, в которых изучалась бы потенциальная взаимосвязь данных показателей с уровнем когнитивного функционирования. Подобные факты диктуют необходимость изучения аспектов поражения миокарда у пациентов с различными вариантами ФП, их возможной ассоциированности с КН, поскольку от подобных результатов может зависеть выбор стратегии терапии пациентов, а также разработка новых подходов, соответствующих принципам персонифицированной медицины, которые могли повысить эффективность терапевтических и интервенций и существенно снизить бремя ассоциированных рисков.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов. *Дизайн первого этапа* исследования - ретроспективный. Было проанализировано 147 историй болезни кардиологического отделения ГКБ имени Е. О. Мухина и терапевтического отделения госпиталя ветеранов войн №2 ДЗМ - пациентов с различными формами ФП, госпитализированных с июня 2021 г. по март 2022 г. (г. Москва). *Дизайн 2 этапа исследования (рисунок 2.1)* - ретроспективное, открытое, одномоментное (поперечное), в параллельных группах. На втором этапе в исследование были включены 124 пациента 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 проанализированных историй болезни всем пациентам выполнялись комплексное клиническое обследование, анализ медикаментозной терапии, сопутствующих заболеваний, оценка когнитивного статуса, анализ результатов проведенных лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ с применением методики Speckle Tracking). Из общей группы пациентов с ФП у 84 (50 с пароксизмальной формой ФП и у 34 с персистирующей/постоянной формами ФП) был определен уровень циркулирующих маркеров фиброза миокарда - С-концевой пропептид проколлагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена III типа, трансформирующий фактор роста бета 1, галектин-3.

Протокол исследования рассмотрен и одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 9 от 12 сентября 2023 г.).

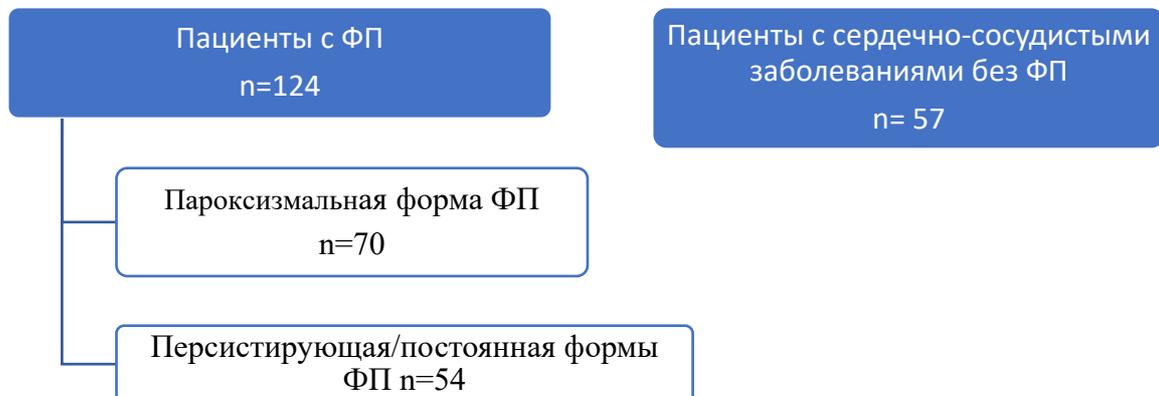


Рисунок 2.1. Схема дизайна 2 этапа исследования

2.2 Критерии включения, невключения и исключения из исследования

Критерии включения в исследуемые группы:

1 этап исследования.

1 группа

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше.
2. Пациенты с пароксизмальной формой ФП, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ и/или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, принимающие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

2 группа

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше.
2. Пациенты с персистирующей или постоянной формами ФП, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ и/или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, принимающие ПОАК.

2 этап исследования.

1 группа

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше.
2. Пациенты с пароксизмальной формой ФП, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ и/или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, принимающие ПОАК, у которых были выполнены рутинная трансторакальная и Speckle Tracking эхокардиография и когнитивное тестирование.

2 группа

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше.
2. Пациенты с постоянной или персистирующей формами ФП, подтвержденной при регистрации 12-канальной ЭКГ и/или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, принимающие ПОАК, у которых были выполнены рутинная трансторакальная и Speckle Tracking эхокардиография и когнитивное тестирование.

3 группа (группа сравнения)

1. Пациенты обоего пола 18 лет и старше с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП.

Критерии не включения в исследуемую группу:

1 этап исследования.

1. Возраст <18 лет.

2. Беременность, лактация.
3. Пациент не принимает ПОАК.

2 этап исследования.

Критерии не включения в исследуемые группы (1 и 2 группы - пациенты с различными формами ФП):

1. Возраст <18 лет.
2. Беременность, лактация.
3. Пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени.
4. СКФ <15 мл/мин/1,73м² по СКD-EPI
5. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин.
6. ФП, ассоциированная с оперативными вмешательствами на сердце, тиреотоксикозом, злоупотреблением алкоголя.
7. Клинически значимое кровотечение на момент включения.
8. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 месяцев.
9. 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, в т.ч. нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, аписабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ПОАК или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;
 - состояние после перенесенного геморрагического или ишемического инсульта в течение последних 12 месяцев.
 - анемия (Hb <100 г/л) или тромбоцитопенией (<100x10⁹/л) любой этиологии.
 - пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).
10. Наличие сопутствующей патологии:

- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза;
- пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз;
- пациенты с онкологическими заболеваниями (анамнестические данные);
- пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью) или почечной недостаточностью (КК <15 мл/мин);
- пациенты с тяжелыми психическими расстройствами.

11. Низкая приверженность к лечению.

12. Перенесённая новая коронавирусная инфекция с клиническими проявлениями в течение 12 месяцев перед включением.

Критерии не включения в группу сравнения:

1. Возраст <18 лет.
2. Беременность, лактация.
3. Пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени.
4. СКФ <15 мл/мин/1,73м² по СКD-EPI
5. Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин.
6. Наличие ФП любой этиологии.
7. Клинически значимое кровотечение на момент включения.
8. Острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 месяцев.
9. 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, в т.ч. нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (в т.ч. эноксапарин, далтепарин), производными гепарина (в т.ч. фондапаринукс), пероральными антикоагулянтами (в т.ч. варфарин, апиксабан, дабигатран), кроме случаев перехода с или на ПОАК или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера;

- состояние после перенесённого геморрагического или ишемического инсульта в течение последних 12 месяцев.
- анемия (Hb <100 г/л) или тромбоцитопенией (<100x10⁹/л) любой этиологии.
- пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза).

10. Наличие сопутствующей патологии:

- пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза;
- пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз;
- пациенты с онкологическими заболеваниями (анамнестические данные);
- пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью) или почечной недостаточностью (КК < 15 мл/мин);
- пациенты с тяжелыми психическими расстройствами.

11. Низкая приверженность к лечению.

12. Перенесённая новая коронавирусная инфекция с клиническими проявлениями в течение 12 месяцев перед включением.

Критерии исключения из исследования

Не применимо.

2.3 Общая характеристика обследованных пациентов

На 2 этапе исследования были проанализированы истории болезни пациентов ≥ 18 лет с различными формами ФП (124 пациента), у которых были выполнены рутинная трансторакальная и Speckle Tracking эхокардиография, определение в крови уровня маркеров фиброза (С-концевой пропептид проколлагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена III типа, трансформирующий фактор роста бета 1, галектин-3) и когнитивное тестирование (Монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCa; краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) – англ. Mini-mental State Examination, MMSE; тест последовательных соединений часть А, часть В - Trial Making Test, part A, B; тест вербальных ассоциаций (литеральные (буквы) и категориальные (животные) ассоциации) - Word fluency test; тест запоминания 10 слов - Word-List Recall; тест словесно-цветовой интерференции, тест Струпа - Stroop color-word conflict). Пациенты с ФП были разделены на 2 группы: 1 группа - пациенты с пароксизмальной формой ФП (70 пациентов), 2 группа – пациенты с постоянной или

персистирующей формой ФП (54 пациента). Группу сравнения составили 57 пациентов без ФП (по данным историй болезни пациентов, госпитализированных в те же отделения - см. выше). Характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе, представлена в Таблицах №№ 2.1–2.7. Пациенты в группах 1, 2 и 3 были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела (Таблицы №№ 2.1, 2.2).

В контрольной группе (пациенты без ФП) по сравнению с 1 и 2 группами САД при поступлении было статистически значимо выше (Таблица № 2.2).

Таблица № 2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе: данные физикального обследования и антикоагулянтная терапия

Параметр	Группа 1 Пароксиз- мальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персисти- рующая формы ФП n=54	Группа 3 Контроль (без ФП) n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Данные объективного обследования (Me [Q1; Q3])						
Индекс массы тела, кг/м ²	27 [24,3;31,5]	29 [25,36;33,7]	26,5 [24,9;31,6]	0,10	0,51	0,07
САД при поступлении, мм рт.ст.	130,0 [121,8;140]	132,5 [122;140]	153,1 [133,5;163]	0,45	<0,001*	<0,001*
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	80 [70;80,5]	80 [75;80]	79 [67;92]	0,64	0,98	0,84
ЧСС при поступлении, уд./мин	75 [64,8;88]	76 [69;83,3]	81 [55,5;92]	0,10	0,31	0,022*
Антикоагулянтная терапия (кол-во пациентов, абс. (%))						
Апиксабан: 2,5 мг х 2 раза в сут. / 5 мг х 2 раза в сут.	4 (5,7%) / 13 (18,6%)	2 (3,7%) / 7 (13,0%)	---	0,72	---	---
Ривароксабан: 10 мг в сут. / 15 мг в сут. / 20 мг в сут.	1 (1,4%) / 9 (12,9%) / 28 (40,0%)	0 (0%) / 16 (29,6%) / 13 (24,1%)	---	0,86	---	---
Дабигатран: 110 мг х 2 раза в сут. / 150 мг х 2 раза в сут.	1 (1,4%) / 14 (20,0%)	4 (7,4%) / 12 (22,2%)	---	0,31	---	---

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и контрольной группами, P2-3 - различия между 2 и контрольной группами; ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.

Таблица № 2.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 Пароксиз- мальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персисти- рующая формы ФП n=54	Группа 3 Без ФП n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Средний возраст, лет, 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
Длительность фибрилляции предсердий, риски ТЭО и кровотечений						
Средняя длительность ФП, месяцы, Me [Q1; Q3]	24 [2;42]	60 [2;120]	---	0,07	---	---
Длительность ФП <1 года, кол-во больных, абс. (%)	12 (17,1%)	14 (25,9%)	---	0,23	---	---
Длительность ФП 1- 5 лет, кол-во больных, абс. (%)	14 (20,0%)	3 (5,6%)	---	0,033*	---	---
Длительность ФП 5-10 лет, кол-во больных, абс. (%)	2 (2,9%)	2 (3,7%)	---	1,00	---	---
Длительность ФП ≥10 лет, кол-во больных, абс. (%)	5 (7,1%)	18 (33,3%)	---	0,001*	---	---
Средний балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	4 [3;5]	5 [4;6]	---	0,028*	---	---
Пациенты с высоким риском ТЭО [#] , абс. (%)	59 (84,3 %)	50 (93%)	---	0,16	---	---
Средний балл по HAS- BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	1 [1;2]	1 [1;2]	---	0,09	---	---
Высокий риск кровотечений ^{###} , абс. (%)	3 (4,3%)	2 (2,9%)	---	0,87	---	---
Статус курения (абс. (%))						
Курят в настоящее время	8 (11,4 %)	3 (5,6%)	5 (8,9%)	0,25	0,64	0,38
Не курит/никогда не курил	59 (84,3%)	45 (83,3%)	47 (82,5%)	0,89	0,78	0,94
Бросил >12 мес. назад	2 (2,9%)	3 (5,6%)	3 (5,3%)	0,45	0,53	0,88
Образование (абс. (%))						
Начальное	3 (4,3%)	1 (1,9%)	1 (1,8%)	0,63	0,61	0,98
Неполное среднее	0 (0%)	3 (5,6%)	0 (0%)	0,08	1,00	0,09
Среднее / среднее специальное	39 (55,7%)	25 (46,3%)	31 (54,4%)	0,37	0,99	0,41
Неполное высшее	2 (2,9%)	2 (3,7%)	0 (0%)	1,00	0,93	0,92
Высшее	25 (35,7%)	18 (33,3%)	19 (33,3%)	0,85	0,86	0,98

Примечания. * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и контрольной группами, P2-3 - различия между 2 и контрольной группами; [#] - 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); ТЭО – тромбоэмболические осложнения, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФП – фибрилляция предсердий.

Частота назначения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана в различных дозах статистически значимо не различалась между группами пациентов с персистирующей/постоянной формами ФП и больных с пароксизмальной формой ФП (Таблица № 2.2).

При сравнении структуры сопутствующих заболеваний пациентов в группах 1 и 2 обнаружено, что в группе 2 (постоянная/персистирующая формы ФП) оказалось статистически значимо больше ($p=0,001$ и $p=0,007$) пациентов с ХСН III ФК, чем в группе 1 (пароксизмальная форма ФП) и в группе 3 (Контроль) (Таблица № 2.3).

Таблица № 2.3. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n=54	Группа 3 Без ФП n=57	P1-2	P1-3	P2-3
АГ	66 (94,3%)	51 (94,4%)	57 (100%)	1,00	0,07	0,07
ИБС: ПИКС	11 (15,7%)	13 (24,1%)	9 (15,8%)	0,26	0,79	0,28
ИБС: стенокардия 1-3 ФК	15 (21,4%)	8 (14,8%)	19 (33%)	0,49	0,13	0,02*
1 ФК	2 (2,9%)	1 (1,9%)	1 (1,7%)	1,00	0,69	0,97
2 ФК	9 (12,9%)	5 (9,3%)	16 (28%)	0,58	0,010*	0,012*
3 ФК	3 (4,3%)	2 (3,7%)	2 (3,5%)	1,00	0,82	0,96
4 ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---
Трепетание предсердий	2 (2,9%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,72	0,20	0,30
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	7 (10%)	2 (3,7%)	2 (3,5%)	0,18	0,16	0,96
Атеросклероз периферических артерий с клиническими проявлениями	6 (8,6%)	3 (5,6%)	4 (7,0%)	0,52	0,75	0,75
ХСН I-III ФК	41 (58,6%)	41 (75,9%)	35 (61,4%)	0,043*	0,75	0,10
I ФК	7 (10%)	1 (1,9%)	6 (10,5%)	0,07	0,92	0,06
II ФК	24 (34,3%)	19 (35,2%)	24 (42,1%)	0,92	0,37	0,46
III ФК	5 (7,1%)	17 (31,5%)	6 (10,5%)	0,001*	0,50	0,007*
IV ФК	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	---	---	---
ОНМК в анамнезе	8 (11,4%)	9 (16,7%)	12 (21%)	0,44	0,14	0,56
ТИА в анамнезе	0	1 (1,9%)	0 (0%)	0,25	---	0,30
ТЭЛА в анамнезе	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,25	---	0,30
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	0 (0%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,25	---	0,30
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	9 (12,9%)	6 (11,1%)	22 (38,6%)	1,000	0,001*	0,001*

Примечание: * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и контрольной группами, P2-3 - различия между 2 и контрольной группами; АГ – артериальная гипертензия, АКШ - аортокоронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ТИА - транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЦВБ - церебро-вазкулярная болезнь.

Такие сопутствующие заболевания, как цереброваскулярная болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей, ХБП С2 стадии, остеопороз и остеохондроз, напротив, статистически значимо чаще встречались у пациентов контрольной группы (без ФП) по сравнению с больными в 1 и 2 группах (Таблицы №№ 2.3, 2.4.). Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний представлена в Таблицах № 2.3 и № 2.4.

Таблица № 2.4. Сопутствующие заболевания (кроме сердечно-сосудистых заболеваний) у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Параметр	Группа 1 Пароксиз- мальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	Группа 3 Без ФП n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Сахарный диабет 2 типа	15 (21,4%)	17 (31,5%)	14 (24,6%)	0,21	0,68	0,42
Избыточная масса тела	23 (32,9%)	19 (35,2%)	28 (49%)	0,85	0,83	0,14
Ожирение 1-3 степени	23 (32,9%)	23 (42,6%)	15 (26,3%)	0,35	0,43	0,07
1 степени	16 (22,9%)	13 (24%)	9 (15,8%)	1,00	0,32	0,13
2 степени	5 (7,14%)	5 (9,3%)	6 (10,5%)	0,67	0,50	0,82
3 степени	2 (2,9%)	5 (9,3%)	0	0,13	0,20	0,019*
Хронический гастрит	16 (22,9%)	8 (14,8%)	13 (22,8%)	0,36	0,99	0,29
Язвенная болезнь желудка или 12перстной кишки	9 (12,9%)	3 (5,6%)	7 (12,3%)	0,23	0,92	0,22
Хронический панкреатит	6 (8,6%)	3 (5,6%)	5 (8,8%)	0,73	0,97	0,51
Хронический холецистит	5 (7,1%)	2 (3,7%)	8 (14%)	0,70	0,20	0,06
Цирроз печени	0	1 (1,9%)	0 (0%)	0,73	---	0,30
Хронический пиелонефрит	5 (7,1%)	3 (5,6%)	5 (8,8%)	1,00	0,74	0,51
ХБП С2-С4	46 (64,4%)	38 (70,4)	55 (96,5%)	0,58	<0,001*	<0,001*
2 стадии	17 (23,8%)	8 (14,8%)	29 (50,8%)	0,19	0,002*	<0,001*
3а стадии	17 (23,8%)	20 (37%)	19 (33,3%)	0,12	0,26	0,68
3б стадии	8 (11,2%)	10 (18,6%)	7 (12,3%)	0,31	0,88	0,36
4 стадии	4 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,13	0,07	---
Хронический запор	3 (4,3%)	1 (1,9%)	1 (1,75%)	0,63	0,42	0,97
Недержание мочи	0 (0%)	1 (1,9%)	2 (7,4%)	0,44	0,12	0,59
ДГПЖ и/или аденома предстательной железы	3 (4,3%)	3 (5,6%)	9 (15,8%)	1,00	0,028*	0,08
Остеохондроз	5 (7,1%)	5 (9,3%)	44 (77,2%)	0,75	<0,001*	<0,001*
Остеопороз	2 (2,9%)	2 (3,7%)	20 (35%)	1,00	<0,001*	<0,001*
Анемия	9 (12,8%)	3 (5,6%)	5 (8,8%)	0,23	0,47	0,51
Бронхиальная астма	3 (4,3%)	2 (3,7%)	7 (12,3%)	1,00	0,10	0,10
ХОБЛ	2 (2,9%)	2 (3,7%)	9 (15,8%)	1,00	0,01*	0,03*
Заболевания щитовидной железы	16 (22,9%)	7 (13%)	12 (21%)	0,17	0,81	0,26

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и контрольной группами, P2-3 - различия между 2 и контрольной группами; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

При анализе имеющихся в истории болезни лабораторных данных (при поступлении) обнаружено, что АсАТ и количество тромбоцитов были статистически значимо ниже у

пациентов контрольной группе по сравнению с больными в группах 1 и 2, однако значения обоих показателей находились в пределах референсных значений во всех трех группах (Таблица № 2.5).

Между 1 и 2 группами статистически значимых различий не выявлено (Таблица № 2.5).

Таблица № 2.5. Данные лабораторных методов исследования пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмаль- ная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	Группа 3 Без ФП n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Гемоглобин, г/л	134,1 [121,1;143,6]	132,3 [121,2;147,5]	132,5 [121,3;141,8]	0,36	0,97	0,43
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	219,3 [174,2;256,4]	193,5 [143,3;235,3]	240,5 [199,8;304,8]	0,39	0,010*	0,042*
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,1;6,9]	5,4 [5,0;6,4]	5,5 [5,2;6,25]	0,09	0,31	0,22
Креатинин, ммоль/л	86,7 [79,8;103,9]	97,1 [83,1;113,2]	87,0 [75,5;99,5]	0,36	0,34	0,12
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	59,4 [49,9;68,0]	58,9 [46,2;68,9]	61,7 [52,5;73,6]	0,28	0,42	0,11
Калий, ммоль/л	4,4 [4,0;4,8]	4,3 [3,8;4,7]	4,5 [4,2;4,74]	0,32	0,13	0,45
Общий белок, г/л	66,7 [63,2;72,0]	69,7 [64,1;73,4]	71,5 [66,8;75,0]	0,62	0,002*	0,30
Альбумин, г/л	38,0 [34,8;39,5]	41,5 [35,6;69,3]	---	0,33	---	---
АлАТ, Ед/л	18,1 [14,3;26,3]	24,0 [15,2;56,1]	16,1 [11,1;24,8]	0,60	0,20	0,013*
АсАТ, Ед/л	22,2 [16,5;30,6]	25,5 [19,2;31,7]	18,0 [15,1;20,8]	0,49	0,031*	<0,001*
Билирубин общий, мкмоль/л	11,0 [8,9;14,1]	16,7 [12,1;24,1]	11,5 [8,1;16,3]	0,53	0,96	0,011*
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,0 [1,5;3,4]	3,1 [2,5;4,6]	2,6 [1,1;3,8]	0,18	0,88	0,09
Билирубин непрямой, мкмоль/л	8,3 [6,6;9,9]	9,8 [7,6;14,2]	8,8 [6,5;12,0]	0,35	0,84	0,11
ЩФ, Ед/л	73,7 [60,2;85,0]	74,7 [54,8;97,5]	---	0,57	---	---

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ - аспаратаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ - С-реактивный белок, ЩФ - щелочная фосфатаза.

При анализе структуры лекарственных назначений в 3-х группах оказалось, что в группе с постоянной и персистирующей формами ФП 52 (96,3%) пациента принимали бета-адреноблокаторы, в группе с пароксизмальной формой ФП их получали 48 (68,6%), в 3-й группе - 24 (42%) пациентов, разница между группами статистически значима (Таблица № 2.6).

Таблица № 2.6. Лекарственные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, назначенные пациентам, включенным в исследование на 2 этапе

ЛС/группа ЛС	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	Группа 3 Без ФП n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Антиаритмические препараты						
Амиодарон	3 (4,3%)	1 (1,9%)	0 (0%)	0,45	0,12	0,30
Лапπαкотина гидробромид	5 (7,4%)	0 (0%)	2 (3,5%)	0,046*	0,37	0,17
Соталол	13 (18,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,001*	0,003*	0,33
Пропафенон	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,38	0,37	1,00
Антигипертензивные препараты						
иАПФ/БРА	60 (85,7%)	43 (79,6%)	53 (93,0%)	0,37	0,20	0,041*
β-адреноблокаторы	48 (68,6%)	52 (96,3%)	24 (42,0%)	<0,001*	0,003*	<0,001*
Моксонидин	5 (7,1%)	1 (1,9%)	7 (12,3%)	0,18	0,33	0,035*
Диуретики						
Петлевые	11 (15,7%)	34 (63%)	17 (30,0%)	<0,001*	0,06	<0,001*
Тиазидные	2 (2,9%)	3 (5,6%)	10 (17,5%)	0,45	0,005*	0,051
Тиазидоподобные	9 (12,9%)	4 (7,4%)	9 (15,8%)	0,33	0,64	0,17
АМКР	8 (11,4%)	21 (38,9%)	12 (21,0%)	<0,001*	0,14	0,041*
Блокаторы кальциевых каналов						
Дигидропиридиновые	19 (27,0%)	9 (17,0%)	24 (42,0%)	0,17	0,08	0,004*
Верапамил	1 (1,4%)	2 (3,7%)	1 (1,75%)	0,42	0,88	0,53
Другие препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы						
Статины	38 (54,3%)	26 (48,0%)	24 (42,0%)	0,50	0,17	0,52
Нитраты	1 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0,38	0,37	1,00
Дигоксин	0 (0%)	6 (11%)	0 (0%)	0,004*	1,00	0,010*
α-адреноблокаторы	1 (1,4%)	1 (1,8%)	5 (8,8%)	0,85	0,053	0,11

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а).

Соталол статистически значимо чаще назначался в группе с пароксизмальной формой ФП (13 (18,6%) пациентов; $p=0,001$ и $p=0,003$ по сравнению со 2 и 3 группами соответственно). При анализе диуретической терапии обнаружено, что во 2 группе статистически значимо чаще назначалась терапия петлевыми диуретиками и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР), чем в 1-й и 3-й группах, тогда как тиазидные диуретики, напротив, чаще назначались пациентам 3-й группы (Таблица № 2.6). Шесть пациентов 2-й группы получали дигоксин, тогда как в 1-й и 3-й никто из больных не принимал сердечные гликозиды (Таблица № 2.6).

При сравнении лекарственной терапии для лечения сопутствующих заболеваний выявлено, что такие группы препаратов, как НПВС и противоэпилептические средства статистически значимо чаще назначались пациентам 3-й группы (Таблица № 2.7).

Таблица № 2.7. Сравнительная характеристика медикаментозной терапии для лечения сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 2 этапе (абс. (%))

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персисти- рующая формы ФП n=54	Группа 3 Без ФП n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Сахароснижающие препараты						
Сахароснижающие препараты	9 (12,9%)	14 (26,0%)	11 (19,3%)	0,06	0,32	0,41
Инсулинотерапия	3 (4,3%)	5 (9,3%)	2 (3,5%)	0,27	0,82	0,27
Пероральные сахароснижающие препараты	9 (12,9%)	11 (20,4%)	11 (19,3%)	0,26	0,32	0,89
Препараты сульфонилмочевины	4 (5,7%)	6 (11,0%)	4 (7,0%)	0,28	0,77	0,45
Метформин	4 (5,7%)	8 (14,8%)	8 (14%)	0,09	0,11	0,91
Ингибиторы ДПП-4	2 (2,9%)	3 (5,5%)	3 (5,3%)	0,45	0,49	0,95
Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа	0 (0%)	1 (1,8%)	2 (3,5%)	0,26	0,12	0,59
Другие лекарственные средства						
Аллопуринол	1 (1,4%)	1 (1,8%)	2 (3,5%)	0,85	0,44	0,59
ИПП	20 (28,8%)	9 (16,7%)	13 (22,8%)	0,12	0,46	0,42
НПВС	3 (4,3%)	0 (0%)	9 (15,8%)	0,13	0,028*	0,002*
Противоэпилептические средства	0 (0%)	2 (3,7%)	7 (12,3%)	0,11	0,003*	0,10
Гормональные препараты	5 (7,1%)	7 (12,9%)	12 (21%)	0,28	0,023*	0,26

Примечания: * – различия между группами статистически значимы; ДПП – дипептидилпептидаза, ИПП – ингибиторы протонной помпы, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

2.4 Методы исследования

Клинические методы обследования

Все пациентам проводилось клиническое обследование, а именно: у пациентов проводился сбор жалоб, характеристика сопутствующих патологий и их осложнений, информация о вредных привычках.

Клинические методы исследования включали также рутинное измерение АД посредством тонометра Omron M3 Expert (Япония): АД измеряли согласно действующим рекомендациям Минздрава России по АГ 2020 г. [110]: 3 раза с 10-минутным перерывом после каждого измерения, перед первым измерением пациент отдыхал в течение не менее 5 мин. Также в клинические методы исследования входило измерение роста и массы тела, данные параметры измерялись при помощи весов ВМЭН-150-50/100-Д1-А с механическим ростомером. Расчет индекс массы тела (ИМТ) проводили по формуле Кетле как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат [110].

Оценка риска развития инсульта и системных тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc

Прогноз ишемического инсульта и системных ТЭО рассчитывался посредством CHA₂DS₂-VASc (приложение № 1), в которой максимальное число баллов равно 9 [111]. Высокий риск ТЭО констатировался при итоговом балле по данной шкале ≥ 3 баллов у женщин и ≥ 2 баллов у мужчин [111].

Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED

Для прогнозирования риска кровотечений использовалась шкала HAS-BLED (приложение № 2), где максимальное число баллов равно 8 [111]. Высокий риск кровотечения определялся в том случае, если итоговое количество баллов составляло ≥ 3 баллов [111].

Оценка когнитивного статуса

Оценка когнитивных функций включала в себя ряд нейропсихологических тестов (приложение № 3): Монреальская шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [70], Краткая шкалы оценки психического статуса (КШОПС; англ. Minimal State Examination, MMSE) [69], тест построения маршрута (син. тест последовательных соединений) - часть А, часть В (Trial Making Test, part A, B) [84], тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации) [74, 112], тест запоминания слов (Word-List Recall) [71, 113], тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа, Stroop color-word conflict) [85].

Оценка психического статуса

При оценке психического статуса анализировались два показателя: уровень депрессии и уровень тревоги. Уровень депрессии оценивали при помощи шкалы Гамильтона (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, сокр. HDRS) [88]. При помощи данной шкалы можно оценить состояние пациента с депрессивными расстройствами. Шкала Гамильтона представляет собой опрос, состоящий из 21 пункта. Результат 7 и менее баллов расценивается как норма, при наборе 8–13 баллов диагностируется лёгкое депрессивное расстройство, 14–18 баллов - депрессивное расстройство средней степени тяжести, и у пациентов набравшим более 23 баллов диагностируется депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени (приложение № 4).

Оценка тревоги проводилась при помощи шкалы тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI) [89]. Шкала также представляет собой опрос из 21 пункта, которые пациент заполняет самостоятельно. 21 балл и менее расценивается как низкий уровень тревоги, результат от 22 до 35 баллов говорит о среднем уровне тревоги, результат выше 36 баллов свидетельствует об опасном уровне беспокойства и тревоги (приложение № 5).

Оценка полиморбидности

При оценке полиморбидности использовался индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index) (приложение № 6) [114]. Индекс коморбидности Чарлсон прогнозируется 10-летняя выживаемость. Расчет индекса коморбидности Чарлсон включает в себя возраст пациента (добавляется 1 балл на каждые 10 лет при возрасте старше 40 лет), сопутствующие заболевания (СД, бронхиальная астма, цирроз, коллагенозы, злокачественные новообразования и др.) и их осложнения (поражение органов-мишеней при сахарном диабете, наличие метастазов, и др.).

Трансторакальная эхокардиография, в том числе с использованием методики Speckle Tracking и расчетом стрейна левого предсердия и левого желудочка и их скоростей

Рутинная трансторакальная эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось при помощи ультразвукового сканера Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) и широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц) в положении пациента лежа на левом боку. Посредством модуля анализа физиологических показателей ультразвукового сканера синхронно с получением эхокардиографических данных производилась регистрация электрокардиографического отведения от конечностей. Изображения и видеопетли для последующего анализа и интерпретации сохраняли в момент

задержки дыхания пациентом на выдохе. Измерение и трактовка структурно-функциональных показателей сердца выполнялись в соответствии с Рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке структуры и функций камер сердца (2015 г.) [115], Консенсуса экспертов Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по стандартизации протокола трансторакальной эхокардиографии (2017 г.) [116], Рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по оценке диастолической функции (2016 г.) [117] и Консенсуса Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с ФП (2016 г.) [118].

Измерения производили из стандартных доступов – парастернального (по длинной и короткой оси левого желудочка (ЛЖ)), апикального (длинная ось ЛЖ, апикальные четырех- и двухкамерная позиции), субкостального, а также при необходимости из супрастернального доступа. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), его объем и объем левого предсердия (ЛП) рассчитывалась согласно модифицированному биплановому методу по Simpson. Для ЛЖ и ЛП рассчитывались индексы их объема путем деления объема данных камер на площадь поверхности тела. Площадь поверхности тела вычисляли с помощью формулы DuBois [119].

Толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ определяли в диастолу в М-режиме с позиционированием М-линии на уровне концов створок митрального клапана и одновременно перпендикулярно стенкам ЛЖ. При необходимости использовался анатомический М-режим, позволяющий осуществлять сводное позиционирование М-линии вне зависимости от угла сектора ультразвукового В-изображения. Для диагностики гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) рассчитывался индекс массы его миокарда (иММЛЖ) по формуле Американского эхокардиографического общества [115], индексация производилась по росту (в метрах), возведенному в степень 2,7. Критерием наличия гипертрофии миокарда левого желудочка для мужчин и женщин являлось значение индекса массы миокарда левого желудочка, соответственно, более 50 г/м^{2,7} и более 47 г/м^{2,7} [110].

Для характеристики диастолической функции миокарда ЛЖ [117] из апикальной четырехкамерной позиции определяли скорость пика E трансмитрального кровотока, скорость пика e' на уровне латеральной (в норме ≥ 10 см/сек) и медиальной части (в норме ≥ 7 см/сек) левого атриовентрикулярного кольца, соотношение E/e' (в норме ≤ 14), где e' – представляло собой среднее значение пика в области латеральной и медиальной части левого атриовентрикулярного кольца. Кроме того, регистрировали скорость струи трикуспидальной регургитации (в норме $\leq 2,8$ м/сек) и принимали во внимание индексированный объем ЛП (в норме ≤ 34 мл/м²). В условиях

регулярного (синусового) ритма оценивали скорость пика А трансмитрального кровотока и рассчитывали соотношение E/A .

В условиях ФП, а также дополнительно при синусовом ритме, для выявления признаков, указывающих на повышение давления наполнения левого желудочка, как одной из составляющих диастолической дисфункции определяли [117, 118] ускорение пика E (в норме $<1900 \text{ см/сек}^2$), время изоволюмического расслабления ЛЖ как время на доплерограмме между окончанием кровотока через аортальный клапана и моментом начала трансмитрального кровотока (в норме >65 мсек), время замедления диастолического пика кровотока в легочных венах (в норме >220 мсек), а также соотношение E/V_p , где V_p (*англ.* velocity propagation) - скорость распространения потока раннего наполнения в цветовом M-режиме (в норме $E/V_p < 1,4$).

Speckle Tracking эхокардиография

Исследование выполняли на ультразвуковом сканере Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц) в соответствии с 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 (2018 г.) [120], Консенсусом Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (2016 г.) [118] и Консенсусом по использованию существующих и внедряемых методик количественной оценки механики сердца (2011 г.) [121]. Изображения и видеопетли для последующего анализа и интерпретации сохраняли в момент задержки дыхания пациентом на выдохе. Посредством модуля анализа физиологических показателей ультразвукового сканера синхронно с получением эхокардиографических данных производилась регистрация электрокардиографического отведения от конечностей. В качестве референсного стрейна (нулевой точки отсчета) и для ЛП, и для ЛЖ использовался стрейн, соответствующий по времени моменту возникновения на электрокардиограмме восходящего колена зубца R, то есть конец диастолы желудочков. Анализ стрейна и скорости стрейна на базе технологии Speckle Tracking производился в полуавтоматическом режиме с помощью программного инструмента аСМQ (*англ.* Automated Cardiac Motion Quantification, автоматический количественный анализ движения миокарда), инсталлированного непосредственно в ультразвуковом сканере.

Для ЛЖ анализировали циркулярный и продольный стрейн, а также их скорости [118, 120, 121]. Для анализа циркулярной механики последовательно получали кинопетли из парастернального доступа на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ.

Затем в каждой из кинопетель указывали две опорные точки – в центре ЛЖ и на границе эндокард-кровь в области нижне-/передне-перегородочного сегмента, после чего программный алгоритм генерировал зону интереса, которая при необходимости корректировалась вручную с последующим запуском автоматического количественного анализа. В дальнейшем в каждой из кинопетель программно рассчитывалось значение пикового систолического циркулярного стрейна, а также в ручном режиме по кривой усредненной скорости циркулярного стрейна определялась пиковая систолическая скорость последнего. Итоговое значение циркулярного стрейна и его скорости рассчитывалось как среднее из их значений на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки левого желудочка.

Для расчёта продольного пикового систолического стрейна ЛЖ записывались три кинопетли – из апикальной трехкамерной позиции, апикальной четырехкамерной позиции и апикальной двухкамерной позиции [118, 120, 121]. В последующем в каждой из кинопетель в ручном режиме указывали три опорные точки – по одной в области латеральной и медиальной части левого атриовентрикулярного кольца и одну в области верхушки ЛЖ на границе эндокард-кровь с последующим формированием зоны интереса в автоматическом режиме. Из апикальной трехкамерной позиции под визуальным контролем подтверждался временной момент закрытия аортального клапана. В дальнейшем в каждой из кинопетель программно рассчитывалось значение пикового систолического продольного стрейна ЛЖ, а также в ручном режиме по кривой усредненной скорости продольного стрейна определялась пиковая систолическая скорость последнего. Итоговое значение продольного стрейна и его скорости рассчитывалось как среднее из их значений в каждой из трех кинопетель [118, 120, 121].

Для миокарда ЛП рассчитывался продольный стрейн и его скорость скорости [118, 120, 121]. Для этого анализировались кинопетли, полученные из апикальной четырех- и двухкамерной позиций. Зона интереса в каждой из них формировалась в полуавтоматическом режиме на основании трех точек, выставленных вручную – двух в области латеральной и медиальной частей левого атриовентрикулярного кольца и третьей – в области нижней стенки ЛП. При необходимости расположение зоны интереса корректировалось в ручном режиме. В дальнейшем в каждой из кинопетель программно рассчитывалось значение пикового систолического продольного стрейна ЛП (соответствующего фазе резервуара в предсердном сердечном цикле), а также в ручном режиме по кривой усредненной скорости продольного стрейна определялась пиковая систолическая скорость последнего. Итоговое значение продольного стрейна и его скорости рассчитывалось как среднее из их значений на в каждой из двух кинопетель [118, 120, 121].

Расчетные показатели жесткости и деформации миокарда левого предсердия, левого желудочка и сопряжения из механики с функциональным статусом системной гемодинамики

В дальнейшем на основании полученных при эхокардиографии данных для миокарда ЛЖ были рассчитаны следующие показатели - конечно-систолическая эластичность левого желудочка [122], коэффициент диастолической эластичности ЛЖ [122] и конечно-диастолическая жёсткость ЛЖ [123]. Для их расчета использовали следующие формулы:

Конечно-систолическая эластичность левого желудочка [мм рт. ст./мл] = $(0,9 \times \text{САД}) / \text{КСО ЛЖ}$, [122]

где САД – систолическое АД, мм рт.ст.;

КСО – конечно-систолический объём ЛЖ (мл) по модифицированному биплановому методу Simpson

Коэффициент диастолической эластичности левого желудочка [безразмерный] = $(E/e'_{\text{лат.}}) / \text{УО}$, [122]

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока, м/с;

e' – скорость пика e' в латеральной части левого атриовентрикулярного кольца, м/с;

УО – ударный объём ЛЖ, мл.

Конечно – диастолическая жёсткость левого желудочка [мм рт. ст./мл] = $\frac{11,96 + 0,596 \times (E/e'_{\text{septal}})}{\text{КДОЛЖ}_{\text{simp}}}$, [123]

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока, м/с;

e' – скорость пика e' в септальной части митрального кольца, м/с;

КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём ЛЖ, мл

Для ЛП рассчитывали индекс жесткости и индекс его растяжимости по следующим формулам [124-126]:

Индекс жесткости левого предсердия [безразмерный] = (E/e') / Стрейн левого предсердия [124-126],

где E – скорость пика E трансмитрального кровотока, м/с;

e' – усреднённая скорость пиков e' в латеральной и септальной части левого атриовентрикулярного кольца, м/с.

Индекс растяжимости левого предсердия [безразмерный] = $\frac{\text{ОбъёмЛП}_{\text{max}} - \text{ОбъёмЛП}_{\text{min}}}{\text{ОбъёмЛП}_{\text{min}}}$,

[124-126],

где Объём ЛП $_{\text{max}}$ – максимальный объём ЛП, мл;

Объём ЛП $_{\text{min}}$ – минимальный объём ЛП, мл.

Для характеристики сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики вычисляли эффективную артериальную эластичность и артериальный комплаенс [122, 127]:

Эффективная артериальная эластичность [127] [мм рт.ст./мл] = $(0,9 * САД) / УО$,

где САД – систолическое АД, мм рт.ст., УО – ударный объем ЛЖ, мл.

Артериальный комплаенс [122] [мл /мм рт.ст.] = $УО / ПД$,

где УО – ударный объем ЛЖ, мл, ПД – пульсовое АД, равное САД-ДАД, мм рт.ст.

Лабораторные методы исследования

Всем пациентам во время стационарного лечения проводили рутинное клиническое обследование, включающие в себя общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови (при поступлении). На основании уровня креатинина проводилась оценка фильтрационной способности почек по формуле СКД-ЕРІ [128].

Оценка концентрации маркеров фиброза в крови

У всех пациентов в сыворотке крови анализировали концентрацию маркеров, ассоциированных с фиброзом миокарда с использованием коммерчески доступных наборов реактивов - С-концевой пропептид проколлагена I типа (набор производителя Cloud-Clone Corporation, США, минимальная определяемая концентрация менее 25,3 пг/мл), N-концевой пропептид проколлагена III типа (набор производителя Cloud-Clone Corporation, США, минимальная определяемая концентрация мен 2,14 пг/мл), галектин-3 (набор производителя Ray Biotech Inc., Китай, минимальная определяемая концентрация мен 0,6 нг/мл), трансформирующий фактор роста-бета-1 (набор производителя Ray Biotech Inc., Китай, минимальная определяемая концентрация мен 18 пг/мл). Концентрация всех четырех показателей определялись методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови в соответствии с протоколом и рекомендациями, изложенными в инструкциях производителя к наборам [129-132]. Все образцы сыворотки крови были центрифугированы, аликвотированы с последующей заморозкой при -80 °С с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью вышеуказанных наборов иммуноферментного анализа (ELISA-Kit). После взятия крови в пробирку с красной или желтой крышкой пробирку выдерживали 30 мин при комнатной температуре, а затем центрифугировали 10 минут при 3000 об/минуту. После центрифугирования одноразовой пипеткой отбирали не менее 500 мкл сыворотки (без следов гемолиза, то есть образец должен был быть прозрачно-янтарного цвета; мутные хилезные и гемолизированные образцы не допускались к взятию) в пробирку типа Эппендорф. Наполняли 4 пробирки типа Эппендорф, после чего закрывали, помещали в штатив и штатив поместить в

морозильную камеру при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Повторное размораживание-замораживание не допускалось.

Методы статистической обработки

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 перцентилей. 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

На первом этапе исследования [133] было проанализировано 147 историй болезней пациентов возрасте от 38 лет и старше, проходивших обследование и лечение в стационаре г. Москвы (на базе отделений терапевтического профиля ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ», ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина ДЗМ») в период с июня 2021 г. по март 2022 г., из них 92 (62,6) женщин и 55 (37,4) мужчин в возрасте от 38 до 94 лет, средний возраст 75 [68;84] лет. Включенные в настоящее исследование пациенты (n=147) были поделены на 2 группы (Таблица № 3.1).

Таблица № 3.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 1 этапе

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Женщины, абс. (%) / Мужчины, абс. (%)	61 (64,9%) / 33 (35,1%)	31 (58,5%) / 22 (41,5%)	0,43
Средний возраст, лет Me [Q1;Q3]	75 [66;83]	78 [71,5;85,5]	0,06
Средний балл по CHA(2)DS(2)-VASc, баллы, Me [Q1; Q3]	5 [3;6]	5 [4;6,5]	0,009*
Пациенты с высоким риском тромбоэмболических осложнений, абс. (%)	78 (83%)	50 (94,3%)	0,07
Средний балл по HAS-BLED, баллы, Me [Q1; Q3]	1 [1;2]	2 [1;2]	0,023*
Пациенты с высоким риском кровотечений, абс. (%)	9 (9,6%)	11 (20,8%)	0,08
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q1; Q3]	28,03 [23,8;32,1]	28,1 [22,7;33]	0,78
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	130 [123,25;140]	130 [121;140]	0,98
Диастолическое АД при поступлении, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [70;80]	80 [70;80]	0,98
ЧСС при поступлении, уд. /мин, Me [Q1; Q3]	80,5 [63,75;107]	72 [72;94,5]	0,008*
Систолическое АД при выписке, мм рт.ст., Me [Q1; Q3]	120 [120;125]	120 [120;130]	0,10
Диастолическое АД при выписке, мм рт. ст., Me [Q1; Q3]	80 [70;80]	80 [70;80]	0,97

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 шкале HAS-BLED; АД - артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений.

В первую группу включены пациенты с пароксизмальной формой ФП (n=94; из них мужчин 33 человека (35,1%); средний возраст больных 75 [66;83] лет), во вторую – пациенты с постоянной и персистирующей формами ФП (n=53; из них мужчин 22 человека (41,5%); средний возраст 78 [71,5;85,5] лет). Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту включенных пациентов выявлено не было (Таблица № 3.1).

При сравнении групп обнаружены следующие статистически значимые различия: пациенты 2 группы имели более высокий индекс коморбидности Чарльсон, более высокую ЧСС при поступлении, у них также был выше средний балл по шкалам CHA(2)DS(2)-VASc и HAS-BLED по сравнению с пациентами 1 группы (Таблица № 3.1).

При сравнении лабораторных показателей статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица № 3.2. Характеристика оцениваемых данных лабораторных методов исследования у пациентов, включенных в исследование на 1 этапе (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Креатинин, мкмоль/л	97,9 [84,9;115,2]	98,0 [82,2;116,2]	0,74
СКФ, мл/мин/1,73м ²	56,2 [42,88;65,90]	56,7 [46,9;67,1]	0,84
Гемоглобин, г/л	133,2 [124,1;148,3]	128 [116,2;137]	0,08

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

При анализе структуры сопутствующих заболеваний обнаружено, что пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП статистически значимо чаще страдали ХСН, в том числе тяжелой ХСН (III и ФК по NYHA), других статистически значимых различий между группами обнаружено не было [133] (Таблица №3.3). Подробно структура сопутствующих заболеваний представлена в Таблицах № 3.3 и № 3.4.

Таблица № 3.3. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование на 1 этапе (кроме заболеваний органов пищеварения) (абс. (%))

Заболевание/состояние/осложнение	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Тромбоз глубоких вен в анамнезе	1 (1,1%)	4 (7,5%)	0,06
Эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава в анамнезе	1 (1,1%)	3 (5,7%)	0,13
АГ	84 (89,4%)	51 (96,2%)	0,21
ХСН I-IV ФК по NYHA	60 (63,8%)	50 (94,3%)	<0,001*
I ФК по NYHA	7 (7,4%)	4 (7,5%)	1
II ФК по NYHA	37 (39,4%)	20 (37,7%)	0,85
III ФК по NYHA	15 (16%)	24 (45,3%)	<0,001*
IV ФК по NYHA	1 (1,1%)	2 (3,8%)	0,3
III/IV ФК по NYHA	16 (17,1%)	26 (49,1%)	<0,001*
ИБС: стабильная стенокардия напряжения	35 (37,2%)	21 (39,6%)	0,78
1 ФК / 2 ФК / 3 ФК	1 (1,1%) / 28 (29,8%) / 6 (6,4%)	0 (0%) / 18 (34%) / 3 (5,7%)	1 / 0,6 / 0,86
ИБС: перенесенный ИМ	17 (18,1%)	16 (30,2%)	0,09
1 / 2 / ≥ 3 ИМ в анамнезе	14 (14,9%) / 2 (2,1%) / 1 (1,1%)	12 (22,6%) / 4 (7,5%) / 0 (0%)	0,27 / 0,19 / 1
ИМ менее 1 года назад	2 (2%)	1 (1,9%)	1
ИМ 1-5 лет назад	5 (5,3%)	4 (7,5%)	0,72
ИМ более 5 лет назад	8 (8,5%)	8 (15,1%)	0,27
Стентирование и/или АКШ в анамнезе	15 (16%)	6 (11,3%)	0,62
Инсульты в анамнезе	24 (25,5%)	14 (26,4%)	0,91
Ишемический инсульт в анамнезе	23 (24,5%)	14 (26,4%)	0,79
Геморрагический инсульт в анамнезе	1 (1,1%)	0 (0%)	1
ХБП С2-4	67 (71,3%)	38(71,7%)	0,96
ХБП 2 / 3а / 3б / 4 стадий	10 (10,6%) / 29 (30,9%) / 22 (24,4%) / 6 (6,4%)	8 (15,1%) / 20 (37,7%) / 10 (18,9%) / 0 (0%)	0,44 / 0,4 / 0,52
Сахарный диабет 2 типа	25 (27%)	21 (39,6%)	0,14
Анемия	20 (21,3%)	17 (32%)	0,15
Заболевания органов дыхания	15 (16%)	12 (22,6%)	0,38
Хронический бронхит	6 (6,4%)	2 (3,8%)	0,71
Бронхиальная астма	4 (4,3%)	5 (9,4%)	0,28
ХОБЛ	4 (4,1%)	5 (9,4%)	0,28
Бронхоэктатическая болезнь	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Онкологические заболевания	10 (10,6%)	3 (5,7%)	0,38

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); АГ – артериальная гипертензия; АКШ - аортокоронарное шунтирование; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Сопутствующие заболевания органов пищеварения выявлены у 41 (43,6%) пациентов 1 группы и у 30 (64,2%) больных 2 группы (71 человек (48,3%) в целом среди всех включенных на 1 этапе пациентов). При анализе структуры сопутствующих заболеваний органов пищеварения обнаружено, что в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП в сравнении с пациентами с постоянной и персистирующей формами статистически значимо чаще встречался хронический гастрит неуточненной этиологии ($p=0,001$), других статистически значимых различий между группами не отмечено [133].

Таблица № 3.4. Сравнительная характеристика сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Эзофагит	3 (3,2%)	2 (3,8%)	1
ГЭРБ	11 (11,7%)	3 (5,7%)	0,38
Язва/эрозия пищевода	2 (2,1%)	0 (0%)	0,54
Острый гастрит	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Острый алкогольный гастрит	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Хронический гастрит и/или дуоденит	29 (30,9%)	9 (17%)	0,7
Хронический атрофический гастрит	8 (8,5%)	6 (11,3%)	0,57
Хронический гастрит неуточненный	17 (18,1%)	0 (0%)	0,001*
Дуоденит	2 (2,1%)	1 (1,9%)	1
Гастродуоденит	2 (2,1%)	2 (3,8%)	0,62
Язвенная болезнь желудка/12 п. кишки	13 (13,8%)	6 (11,3%)	0,8
Язвенный колит	2 (2,1%)	1 (1,9%)	1
Дивертикулярная болезнь	4 (4,3%)	3 (5,7%)	0,7
Запор гипо- и атонический	7 (7,4%)	7 (13,2%)	0,26
Запор спастический	5 (5,3%)	0 (0%)	0,16
Трещина и/или свищ заднего прохода	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Полип анального канала/прямой кишки	1 (1,1%)	2 (3,8%)	0,3
Комбинированный геморрой	3 (3,2%)	4 (7,5%)	0,25
Хронический персистирующий гепатит	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Цирроз печени	0 (0%)	1 (1,9%)	0,36
Алкогольный цирроз печени	1 (1,1%)	1 (1,9%)	1
Портальная гипертензия	0 (0%)	1 (1,9%)	0,36
Острый холецистит	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Хронический холецистит	2 (2,1%)	5 (9,4%)	0,1
ЖКБ	9 (9,6%)	11 (20,8)	0,08
Постхолецистэктомический синдром	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Хронический панкреатит	1 (1,1%)	2 (3,8%)	0,3

Примечания: * - различия между группами статистически значимы ($p<0,05$); ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

При сравнительном анализе сопутствующих заболеваний по индексу коморбидности Чарлсон обнаружено, что в группе с персистирующей и постоянной формами ФП статистически значимо чаще встречались пациенты с наличием 8 и более сопутствующих заболеваний (Таблица № 3.5).

Таблица № 3.5. Индекса коморбидности Чарлсон и количество сопутствующих заболеваний у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 1 этапе

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Индекс коморбидности Чарлсон баллы, Me [Q1; Q3]	5 [4; 6]	6 [5; 7]	<0,001*
3–6 баллов, абс., %	71 (75,5%)	33 (62,3%)	0,21
7–10 баллов, абс., %	13 (13,8%)	16 (30,2%)	0,017*
11–13 баллов, абс., %	1 (1,1%)	2 (3,8%)	0,3
Количество сопутствующих заболеваний, Me [Q1; Q3]	5 [3;6]	6 [4;8]	0,002*
Количество пациентов, с одновременным наличием определенного количества сопутствующих заболеваний (абс. (%))			
1 сопутствующее заболевание	3 (3,2%)	1 (1,9%)	0,64
2 сопутствующих заболевания	6 (6,4%)	2 (3,8%)	0,5
3 сопутствующих заболеваний	15 (16%)	5 (9,4%)	0,27
4 сопутствующих заболеваний	16 (17%)	5 (9,4%)	0,21
5 сопутствующих заболеваний	20 (20,1%)	7 (13,2%)	0,23
6 сопутствующих заболеваний	12 (12,8%)	8 (15,1%)	0,69
7 сопутствующих заболеваний	10 (10,6%)	6 (11,3%)	0,9
8 сопутствующих заболеваний	5 (5,3%)	7 (13,2%)	0,09
9 сопутствующих заболеваний	2 (2,1%)	7 (13,2%)	0,007*
10 сопутствующих заболеваний	3 (3,2%)	3 (5,7%)	0,47
11 сопутствующих заболеваний	1 (1,1%)	2 (3,8%)	0,27
12 сопутствующих заболеваний	1 (1,1%)	0 (0%)	0,45
≥8 и более сопутствующих заболеваний	12 (12,8%)	19 (22,7%)	0,001*

Примечание: * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$);
ФП - фибрилляция предсердий.

Также был проведен анализ фармакотерапии в группах пациентов с ФП, включенных в исследование на 1 этапе (Таблицы №№ 3.6–3.8).

Таблица № 3.6. Сравнительная характеристика антикоагулянтной терапии у пациентов, включенных в исследование на 1 этапе (абс. (%))

Препарат и доза	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Ривароксабан, из них	65 (69,2%)	35 (66%)	0,7
Ривароксабан 10 мг/сут.	1 (1,5%)	1 (2,9%)	1
Ривароксабан 15 мг/сут.	34 (52,3%)	21 (60,0%)	0,68
Ривароксабан 20 мг/сут.	30 (46,1%)	13 (37,1%)	0,35
Дабигатран этексилат, из них	16 (17,0%)	9 (17,0%)	1
Дабигатран этексилат 220 мг/сут.	2 (12,5%)	3 (33,4%)	0,35
Дабигатран этексилат 300 мг/сут.	14 (87,5%)	6 (66,6%)	0,62
Апиксабан, из них	13 (13,8%)	9 (17,0%)	0,64
Апиксабан 5 мг/сут.	7 (53,8%)	4 (44,5%)	1
Апиксабан 10 мг/сут.	6 (46,2%)	5 (55,5%)	0,53

Примечание: различия между группами статистически не значимы.

При сравнении схем антикоагулянтной терапии статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица № 3.6). Однако хотелось бы отметить, что в обеих группах наиболее часто использовался ривароксабан в дозе 15 мг в сутки. Также обращает на себя внимание тот факт, что по одному пациенту в каждой группе ривароксабан был назначен в нерекомендуемой согласно инструкции дозе в 10 мг [133].

Из 100 пациентов обеих групп, получавших ривароксабан, 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. У 13 (13%) пациентов в связи с отсутствием данных о значении клиренса креатинина оценить правильность назначения дозы ривароксабана не представлялось возможным [133].

Из 22 пациентов обеих групп, получавших апиксабан, 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) [133].

В отличие от пациентов, принимавших ривароксабан и апиксабан, больные, лечившиеся дабигатраном этексилатом все 25 человек (100%) получали его в дозе согласно инструкции по медицинскому применению [133].

Что касается других лекарственных средств, то статистически значимые различия в частоте принимаемых препаратов между группами были зарегистрированы в отношении бета-блокаторов ($p=0,03$), в том числе некардиоселективных ($p=0,026$), петлевых диуретиков

($p=0,002$), антагонистов альдостерона ($p<0,001$) и сахароснижающих препаратов ($p=0,003$), в том числе пероральных сахароснижающих средств в целом ($p<0,001$) и, в частности, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа ($p=0,005$) [133]: эти назначения были выявлены чаще у пациентов второй группы по сравнению с больными из первой группы (Таблицы №№ 3.7 и 3.8). С другой стороны, в первой группе пациенты статистически значимо чаще получали антиаритмическую терапию ($p<0,001$) [133] (Таблица № 3.7).

Таблица № 3.7. Анализ лекарственных средств, назначенных для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы пациентам, включенным в исследование на первом этапе (абс. (%))

Группа ЛС/ЛС	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Блокаторы РААС	82 (87,2%)	45 (84,9%)	0,56
иАПФ	35 (37,2%)	18 (34%)	0,69
Лизиноприл	6 (6,4%)	6 (11,3%)	0,35
Фозиноприл	12 (12,8%)	2 (3,8%)	0,09
Эналаприл	17 (18,1%)	10 (18,9%)	1
БРА	47 (50%)	27 (50,9%)	0,91
Азилсартана медоксомил	1 (1,1%)	0 (0%)	1
Телмисартан	7 (7,4%)	5 (9,4%)	0,76
Лозартан	35 (37,2%)	15 (28,3%)	0,27
Валсартан+сакубитрил	4 (4,3%)	7 (13,2%)	0,06
β-блокаторы	70 (74,4%)	48 (90,5%)	0,03
β-блокаторы кардиоселективные	68 (72,3%)	42 (79,2%)	0,35
β-блокаторы некардиоселективные	2 (2,1%)	6 (11,3%)	0,026
Антигипертензивные препараты центрального действия	7 (7,4%)	2 (3,8%)	0,49
Антиаритмические препараты	28 (29,8%)	1 (1,9%)	<0,001*
Петлевые диуретики	42 (44,7%)	38 (71,7%)	0,002
Тиазидные диуретики	2 (2,1%)	2 (3,8%)	0,62
Тиазидоподобные диуретики	7 (7,4%)	1 (1,9%)	0,26
Антагонисты альдостерона	22 (23,4%)	32 (60,4%)	<0,001*
Статины	57 (60,6%)	27 (50,9%)	0,25
Амлодипин	12 (12,8%)	4 (7,5%)	0,42
Верапамил	5 (5,3%)	0 (0%)	0,16
Лерканидипин	10 (10,6%)	4 (7,5%)	0,77
Нитраты	7 (7,4%)	1 (1,9%)	0,26
Дигоксин	5 (5,3%)	7 (13,2%)	0,12
Клопидогрел 75 мг	6 (6,4%)	1 (1,9%)	0,42
Ацетилсалициловая кислота 75 мг	5 (5,3%)	3 (5,7%)	1

Примечания: * - различия между группами статистически значимы; БРА - блокаторы рецептора ангиотензина II; иАПФ - ингибиторы ангиотензин превращающего фермента.

Таблица № 3.8. Лекарственные средства, назначенные пациентам, включенным в исследование на первом этапе, для лечения или профилактики сопутствующих заболеваний (абс. (%))

Группа лекарственных средств / лекарственное средство	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=94	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	P
Нестероидные противовоспалительные средства	11 (11,7%)	9 (17%)	0,45
Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2	3 (3,2%)	1 (1,9%)	0,64
Неселективные ингибиторы циклооксигеназы	8 (8,5%)	7 (13,2%)	0,37
Глюкокортикостероиды	3 (3,2%)	3 (5,7%)	0,67
Ингибиторы протонной помпы	31 (33,0%)	14 (26,4%)	0,41
Омепразол, абс. (%)	30 (31,9%)	14 (26,4%)	0,48
Рабепразол, абс. (%)	1 (1,1%)	0 (0%)	1
H2-блокаторы	0 (0%)	0 (0%)	---
Ребамипид, абс. (%)	0 (0%)	1 (1,9%)	0,36
Сахароснижающие препараты	25 (26,6 %)	27 (51,0%)	0,003*
Инсулин	8 (8,5%)	3 (5,7%)	0,75
Пероральные сахароснижающие средства	17 (18,1%)	24 (45,3%)	<0,001*
Препараты сульфонилмочевины 2 поколения	3 (3,2%)	2 (3,8%)	1
Препараты сульфонилмочевины 3 поколения	1 (1,1%)	2 (3,8%)	0,3
Метформин	13 (13,8%)	14 (26,4%)	0,08
Ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа	0 (0%)	5 (9,4%)	0,005*
Ингибиторы дипептидилпептидаза 4-го типа	0 (0%)	1 (1,9%)	0,36

Примечание: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05);

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Результаты эхокардиографического исследования с применением методики Speckle tracking у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Всем пациентам, данные которых были включены во второй этап исследования, была выполнена ЭхоКГ с применением методики speckle tracking. Результаты суммированы в Таблицах №№ 4.1.1–4.1.6.

Таблица № 4.1.1. Сравнительный анализ линейных размеров сердца и объемных характеристик левых отделов сердца по данным трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Линейные размеры сердца			
Диаметр корня аорты, см	3,4 [3,12;3,65]	3,3 [3,09;3,64]	0,68
Сепарация АК, см	1,9 [1,78;2,11]	1,9 [1,69;2,10]	0,22
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
Кол-во больных с индексом КДО больше нормы (норма для муж. ≥75 мл/м ² , для жен. ≥62 мл/м ²)	3 (4,3%)	4 (7,4%)	0,47
КСО, мл	29,0 [21,55; 36,88]	29,7 [25,44; 43,03]	0,06

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); АК – аортальный клапан; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

При анализе линейных размеров сердца и объемных характеристик левых камер сердца между больными с постоянной/персистирующей формами ФП и пациентами с

пароксизмальной формой ФП обнаружены следующие статистически значимые различия (Таблица № 4.1.1):

1) у них были статистически значимо больше передне-задний размер ЛП, максимальный и минимальный объемы ЛП, индекс объема ЛП;

2) в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП было статистически значимо больше больных с передне-задним размером ЛП >4 см и количество пациентов с индексом объема ЛП > 34,0 мл/м² по сравнению с таковыми в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП.

При анализе параметров **систолической функции ЛЖ и толщины миокарда ЛЖ** между больными с постоянной/персистирующей формами ФП и пациентами с пароксизмальной формой ФП выявлены следующие статистически значимые различия (Таблица № 4.1.2):

Таблица № 4.1.2. Сравнительный анализ параметров систолической функции левого желудочка и толщины миокарда левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
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
Толщина миокарда левого желудочка			
ТМЖП, см	1,3 [1,11;1,43]	1,3 [1,19;1,49]	0,23
ТЗС, см	0,9 [0,81; 1,04]	1,0 [0,88;1,12]	0,013*
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	50,9 [41,67;59,85]	57,0 [44,49;67,16]	0,054
Количество пациентов с ГМЛЖ, абс. (%)	41 (58,6%)	36 (66,7%)	0,36

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТЗС – толщина задней стенки; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УО – ударный объем; ФВ – фракция выброса; количественные признаки представлены в виде Ме [Q1; Q3].

1) у них были статистически значимо меньше ударный объем и ФВ ЛЖ (хотя медиана ФВ в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП соответствовала нормальным значениям);

2) также у них была статистически значимо больше толщина задней стенки ЛЖ, хотя опять же медиана находилась в пределах нормальных величин;

3) в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП 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.

При анализе параметров **диастолической функции ЛЖ** отмечено, что между больными с постоянной/персистирующей формами ФП и пациентами с пароксизмальной формой ФП имеются следующие статистически значимые различия (Таблица № 4.1.3):

Таблица № 4.1.3. Сравнительный анализ диастолической функции левого желудочка по данным трансоракальной эхокардиографии

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Параметры диастолической функции левого желудочка			
Пик E, см/сек	77,1 [60,9;94,3]	98,5 [84,2;115,5]	<0,001*
Ускорение пика E, см/сек ²	1034,0 [844;1428]	1380,5 [995;1702]	0,004*
E/e' лат.	8,8 [6,53; 11,54]	8,4 [5,75; 10,73]	0,34
E/e' септ.	12,2 [8,90;16,28]	11,4 [8,78; 15,26]	0,63
E/e' сред.	9,9 [7,73;12,71]	9,4 [6,92;12,67]	0,66
% больных с E/e' сред >14	15 (21,4 %)	9 (16,7%)	0,65
Vp, см/сек	38,3 [26,00;55,95]	40,8 [31,78;66,25]	0,09
E/Vp	1,9 [1,31;3,06]	2,4 [1,43;3,18]	0,53
ИВРТ, мс	111,0 [98,11;124,14]	95,0 [82,75;110,25]	0,003*
DT в легочных венах, мс	233,5 [180,50;282,25]	224,0 [185;261]	0,55
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 ($p < 0,05$); ИВРТ – время изоволюмического расслабления; DT - время замедления раннего диастолического наполнения; E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка; E/e' – соотношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости раннего диастолического движения атриовентрикулярного кольца; Vp – отношение систолического кровотока к антеградному диастолическому кровотоку в легочных венах; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

1) у них были статистически значимо большие значения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (пик E), ускорения пика E, скорости трикуспидальной регургитации;

2) у них было 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 и пациентами с пароксизмальной формой ФП имеются следующие статистически значимые различия (Таблицы № 4.1.4 и № 4.1.5):

1) у них были статистически значимо меньше абсолютные значения глобального продольного стрейна ЛЖ, глобального циркулярного стрейна ЛЖ, усредненного стрейна ЛП, усредненной скорости стрейна ЛП, индекса растяжимости ЛП (Таблицы № 4.1.4 и № 4.1.5);

2) у них были статистически значимо больше значения индекса жесткости ЛП (Таблица № 4.1.5);

3) в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП было статистически значимо больше больных с глобальным продольным стрейном ЛЖ <20% по модулю (абсолютному значению) (Таблица № 4.1.4).

Таблица № 4.1.4. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого желудочка по данным трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking

Параметр	Группа 1 Пароксизмаль- ная 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
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,3 [3,29;5,25]	3,6 [2,74;4,57]	0,11
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,2 [0,11;0,24]	0,2 [0,12;0,20]	0,83
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,2 [0,20;0,30]	0,2 [0,19;0,29]	0,38

Примечания: * - различия между группами статистически значимы (p<0,05); P1-2 - различия между 1 и 2 группами; ЛЖ – левый желудочек; ФП – фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

Таблица № 4.1.5. Сравнительный анализ стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости левого предсердия по данным трансторакальной эхокардиографии 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 предсердия			
Усредненный стрейн ЛП, %	18,3 [13,95; 24,59]	6,1 [4,61;8,40]	<0,001*
% больных со стрейном ЛП меньше нормы (для пациентов с синусовым ритмом <32,2% (норма ≥ 32,2%); для пациентов с ФП < 30% (норма ≥ 30,0%))	64 (91,4%)	51 (94,4%)	0,77
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); ЛП – левое предсердие; P1-2 - различия между 1 и 2 группами; 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 (Таблица № 4.1.6)

Таблица № 4.1.6. Сравнительный анализ параметров сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Параметры сопряжения упруго-эластических показателей миокарда с функциональным статусом системной гемодинамики			
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	2,2 [1,86;2,65]	2,4 [2,03;2,96]	0,12
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,1 [0,84;1,33]	1,0 [0,77;1,28]	0,33

Примечания: различия между группами статистически не значимы; ФП - фибрилляция предсердий; количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3].

4.2. Результаты анализа уровня маркеров фиброза сердца в сыворотке крови у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

Уровень маркеров фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type I carboxy-terminal propeptide, P1CP; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type III N-terminal peptide, P3NP; галектин 3; трансформирующий фактор роста бета 1, transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) в сыворотке крови был определен у 84 пациентов с ФП, в том числе у 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП (1 группа) и у 34 больных с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа).

Таблица № 4.2.1. Исходные характеристики пациентов, у которых было выполнено исследование уровня маркеров фиброза в сыворотке крови

Параметр	Все пациенты с ФП n=84	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=50	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n=34	P1-2
Демографические и клинические характеристики (Me [Q1; Q3])				
Возраст, годы	73 [66;79,8]	73 [65,8;76]	77,5 [67,5;81,3]	0,14
Мужчины, абс. (%) / женщины, абс. (%)	29 (34,5%) / 55 (65,5%)	16 (32%) / 34 (68%)	13 (38%) / 21 (62%)	0,64
Длительность ФП, месяцы	24 [2;120]	18,5 [2;51]	60 [2,5;120]	0,24
ИМТ, кг/м ²	28,4 [24,8;32,5]	28,3 [24,4;32,5]	28,8 [25,0;32,4]	0,83
АД, мм рт.ст. Систолическое Диастолическое	130,0[120,0;135,0] 80,0 [70,0;84,3]	130,0 [122,0;136,3] 80,0 [70,0;82,8]	124,5[120;136,3] 80,0 [70,0;85,8]	0,12 0,83
ЧСС, уд./мин.	76,0 [67;88]	70,0 [62,8;76,0]	87,5 [79,5;98,0]	<0,001*
Сопутствующие заболевания, абс. (%)				
АГ	80 (95%)	48 (96%)	32 (94,1%)	0,69
ИМ в анамнезе	17 (20%)	10 (20%)	7 (20,6%)	0,95
ХСН	54 (64%)	28 (56%)	26 (76,5%)	0,06
Инсульт в анамнезе	11 (13%)	6 (12%)	5 (14,7%)	0,72
Сахарный диабет 2 типа	23 (27%)	10 (20%)	13 (38,2%)	0,07
Ожирение I-III ст.	34 (40%)	20 (40%)	14 (41,2%)	0,92
ХБП	54 (64%)	28 (56%)	26 (76,5%)	0,06
Результаты лабораторных методов исследования, Me [Q1; Q3]				
Гемоглобин, г/л	134 [124;145,8]	134 [122;145]	132 [125;149]	0,63
Креатинин, мкмоль/л	88,7 [79,4;109,8]	85 [78,3;107,2]	97 [82,4;114,7]	0,11
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	58,5 [47,4;68,4]	61,71[51,3;69,3]	53,27[45,4;67,8]	0,19

Примечания. * - различия статистически значимы (p<0,05); P1-2 - различия между 1 и 2 группами; АГ - артериальная гипертензия, АД - артериальное давление, ИМ - инфаркт миокарда, ИМТ - индекс массы тела, рСКФ - расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП - хроническая болезнь почек, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ЧСС - частота сердечных сокращений; Me - медиана; Q1 - 25% процентиль; Q3 - 75% процентиль.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов 2 группы была статистически значимо больше, чем у больных 1 группы, по другим клиническим характеристикам статистически значимых различий между группами выявлено не было (Таблица № 4.2.1). В Таблице № 4.2.2. суммированы результаты ЭхоКГ больных, у которых были определены уровни маркеров фиброза сердца в сыворотке крови.

Таблица № 4.2.2. Исходные эхокардиографические параметры пациентов, у которых было выполнено исследование уровня маркеров фиброза в сыворотке крови (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Все пациенты с ФП n=84	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=50	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n=34	P1-2
ТМЖП, см	1,29 [1,19;1,42]	1,30 [1,13;1,42]	1,27 [1,19;1,43]	0,99
ТЗС, см	0,96 [0,85;1,07]	0,94 [0,84;1,03]	1 [0,88;1,11]	0,051
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	52,8 [44,0;61,6]	52,4 [44,2;59,9]	57,0 [43,3;64,4]	0,22
КДР, см	4,9 [4,6;5,2]	4,8 [4,6;5,2]	4,9 [4,6;5,3]	0,39
КДО, мл	81,5 [68,6;96,6]	82,6 [65,5;94,8]	81,1 [70,9;101,9]	0,98
ФВ, %	63,8 [58,6;67,8]	66,0 [61,4;71,4]	59,7 [48,6;66,7]	<0,001*
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-18,0 [-20,9;-14,9]	-19,7 [-22,5;-16,8]	-14,0 [-18,2;-9,1]	<0,001*
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-20,7 [-25,3;-15,2]	-22,3 [-26,3;-19,1]	-15,2 [-21,8;-11,0]	<0,001*
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	0,2 [0,11;0,22]	0,2 [0,11;0,23]	0,2 [0,12;0,23]	0,77
Е/е' лат.	8,3 [6,1;10,7]	8,5 [6,4;11,1]	7,6 [5,5;9,8]	0,22
Е/е' септ.	10,6 [8,6;14,8]	11,6 [8,7;14,5]	10,2 [8,5;15,1]	0,98
Е/е' сред.	9,2 [7,0;12,0]	9,7 [7,7;11,8]	8,5 [6,7;12,5]	0,58
Максимальный объем ЛП, мл	67,9 [56,5;87,6]	60,9 [55,1;76,0]	81,1 [67,7;111,1]	<0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	38,0 [30,4;45,9]	34,3 [27,4;40,6]	41,8 [36,4;53,1]	<0,001*
Усредненный стрейн ЛП, %	15,0 [6,9;21,7]	20,9 [15,3;26,2]	6,0 [5,2;9,5]	<0,001*
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	1,0 [0,76;1,25]	1,1 [0,84;1,27]	0,9 [0,75;1,26]	0,26
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	2,3 [1,94;2,81]	2,2 [1,85;2,67]	2,5 [2,12;3,19]	0,06

Примечания. * - различия статистически значимы (p<0,05); P1-2 - различия между 1 и 2 группами; иММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ - левый желудочек, ЛП - левое предсердие; Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Анализ результатов ЭхоКГ у больных, у которых были определены уровни маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, показал, что у пациентов 2 группы (постоянная/персистирующая формы ФП) по сравнению с больными 1 группы (пароксизмальная форма ФП) были статистически значимо меньше ФВ ЛЖ, глобальный продольный стрейн ЛЖ (по абсолютному значению), глобальный циркулярный стрейн ЛЖ (по абсолютному значению), усредненный стрейн левого предсердия (ЛП), а также статистически значимо больше максимальный объем ЛП и индекс объема ЛП (Таблица № 4.2.2).

Уровни оцениваемых нами биомаркеров фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, P1CP; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, P1NP; галектин 3; трансформирующий фактор роста бета 1, TGF- β 1) в крови статистически значимо не различались между группами (Таблица № 4.2.3).

Таблица № 4.2.3. Биомаркеры фиброза сердца у пациентов с различными формами ФП (Me [Q1; Q3])

Биомаркер	Все пациенты с ФП n=84	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=50	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n=34	P1-2
N-терминальный пропептид проколлагена III типа (P1NP), нг/мл	24,3 [16,80;32,31]	24,0 [16,36;31,57]	25,7 [17,98;37,79]	0,36
C-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (P1CP), нг/мл	82,1 [63,26;118,01]	92,6 [68,15;119,40]	73,8 [53,91;106,97]	0,10
Галектин 3, нг/мл	1,9 [1,11;12,47]	1,8 [1,15;13,56]	2,2 [1,04;11,90]	0,60
Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF- β 1), нг/мл	1,4 [1,11;3,32]	1,3 [1,07;3,38]	1,4 [1,14;3,18]	0,99

Примечания. Различия между группами статистически не значимы ($p>0,05$); P1CP - procollagen type I carboxy-terminal propeptide; P1NP - procollagen type III N terminal propeptide; TGF- β 1 - transforming growth factor beta 1; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

4.3. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) у пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

4.3.1. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) в общей когорте пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

В результате проведения линейного регрессионного анализа в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров

фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type I carboxy-terminal propeptide, PICP; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type III N-terminal peptide, P3NP; галектин 3; трансформирующий фактор роста бета 1, transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость соотношения **Е/е' сред.** от уровня **галектина 3** в сыворотке крови: при более высоких уровнях галектина 3 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения соотношения Е/е' сред. (Таблица № 4.3.1.1 и Рисунок № 4.3.1.1).

Таблица 4.3.1.1. Регрессионный анализ, ЭхоКГ параметры и биомаркеры фиброза у пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе (n=85)

Параметр ЭхоКГ	P3NP	PICP	Галектин 3	TGF- β 1
Е/е' сред.	B=0,063 β =0,172 p=0,12	B=-0,001 β =-0,011 p=0,88	B=0,187 β =0,297 p=0,006* R ² =0,088	B=0,824 β =0,238 p=0,030* R ² =0,057
Е/е' лат.	B=0,066 β =0,203 p=0,07	B=0,007 β =0,116 p=0,30	B=0,127 β =0,280 p=0,038* R ² =0,052	B=0,657 β =0,213 p=0,053
Ускорение Е, см/сек ²	B=5,419 β =0,105 p=0,34	B=0,903 β =0,094 p=0,40	B=19,757 β =0,222 p=0,044* R ² =0,049	B=1,389 β =0,074 p=0,51
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	B=0,107 β =0,331 p=0,002* R ² =0,109	--- β =0,239 p=0,031* R ² =0,057	B=0,004 β =0,215 p=0,095	B=0,018 β =0,211 p=0,057
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	B=-0,007 β =-0,222 p=0,045* R ² =0,049	B=-0,002 β =-0,327 p=0,003* R ² =0,107	B=0,001 β =0,012 p=0,91	B=-0,008 β =-0,026 p=0,82
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	B=0,010 β =0,167 p=0,13	B=0,003 β =0,281 p=0,011* R ² =0,079	B=0,002 β =0,019 p=0,87	B=0,035 β =0,063 p=0,57

Примечания. * - линейная зависимость статистически значима ($p < 0,05$); В - нестандартизированный коэффициент, β - стандартизированный коэффициент; ЛЖ - левый желудочек, ФП - фибрилляция предсердий, ЭхоКГ - эхокардиография, Е - максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, PICP - procollagen type I carboxy-terminal propeptide (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), P3NP - procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена III типа), TGF- β 1 - transforming growth factor beta 1 (трансформирующий фактор роста бета 1).

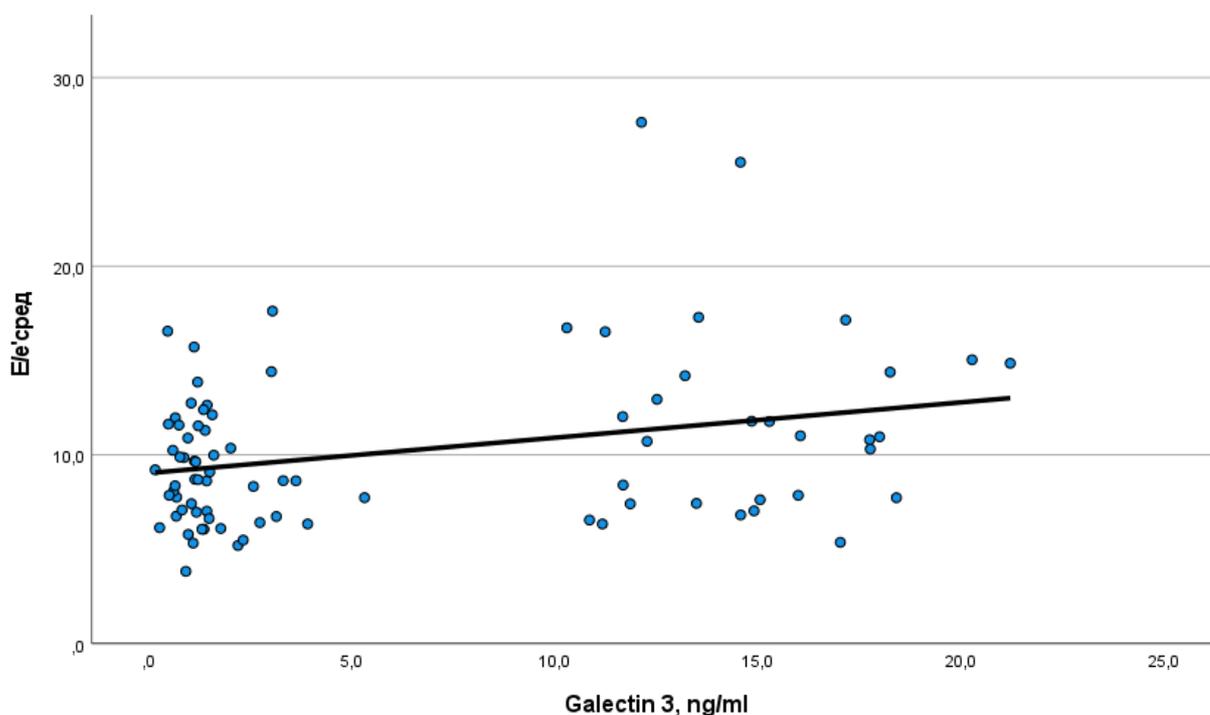


Рисунок № 4.3.1.1. Модель линейной зависимости соотношения E/e' сред. по данным ЭхоКГ от увеличения уровня галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Также в этой когорте больных выявлена статистически значимая линейная зависимость соотношения E/e' лат. от уровня галектина 3 в сыворотке крови: при более высоких уровнях галектина 3 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения соотношения E/e' лат. (Таблица № 4.3.1.1). Кроме того, в общей группе пациентов с ФП определена статистически значимая линейная зависимость **ускорения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (пик E)** от уровня галектина 3 в сыворотке крови: при более высоких уровнях галектина 3 в крови у пациентов определялись более высокие значения ускорения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ E (Таблица № 4.3.1.1). Других статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем галектина 3 в сыворотке крови в общей когорте пациентов с ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.1.1).

В результате проведения линейного регрессионного анализа **в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца** в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость **соотношения E/e' сред.** от уровня **TGF- β 1** в сыворотке крови: при более высоких уровнях TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения соотношения E/e' сред. (Таблица № 4.3.1.1 и Рисунок № 4.3.1.2). Иных статистически значимых

линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем TGF- β 1 в сыворотке крови в общей когорте пациентов с ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.1.1).

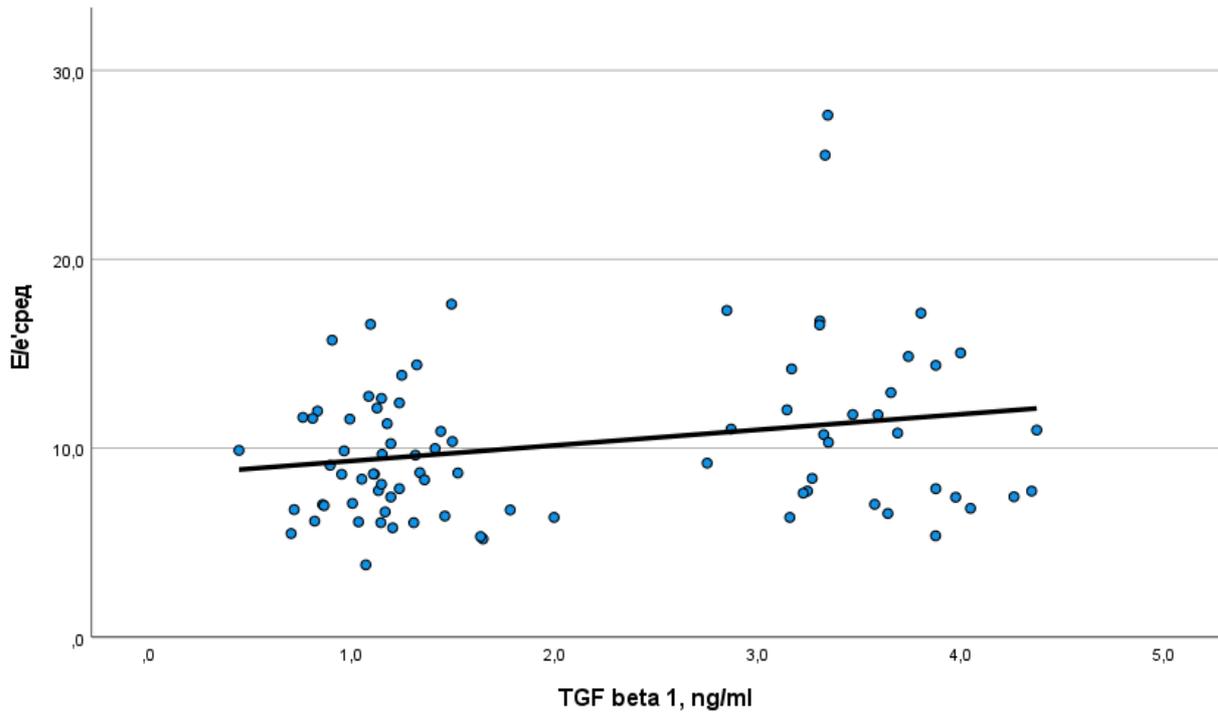


Рисунок № 4.3.1.2. Модель линейной зависимости соотношения E/e' сред. по данным ЭхоКГ от увеличения уровня TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость коэффициента диастолической эластичности от уровня P3NP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P3NP в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения коэффициента диастолического наполнения (Таблица № 4.3.1.1 и Рисунок № 4.3.1.3).

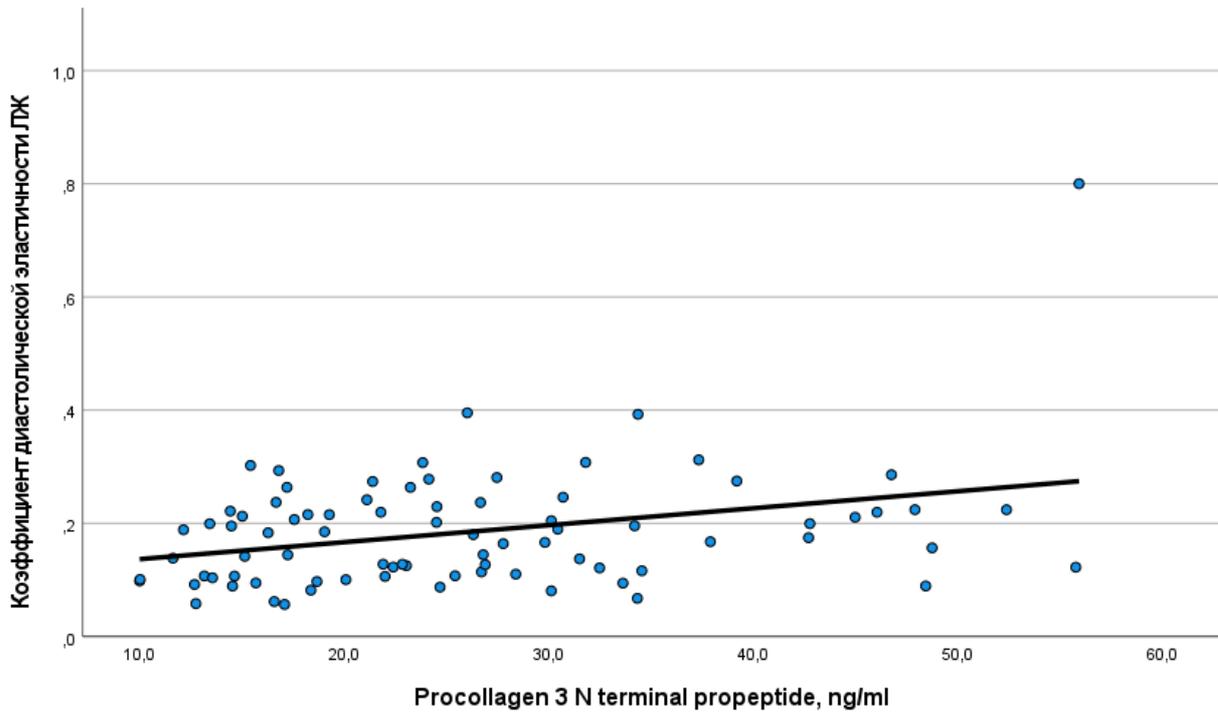


Рисунок № 4.3.1.3. Модель линейной зависимости коэффициента диастолической эластичности (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P3NP в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Также в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца, установлена статистически значимая линейная зависимость артериального комплаенса от уровня P3NP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P3NP в сыворотке крови у пациентов определялись более низкие значения артериального комплаенса (Таблица № 4.3.1.1 и Рисунок № 4.3.1.4). Других статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем P3NP в сыворотке крови в общей когорте пациентов с ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.1.1).

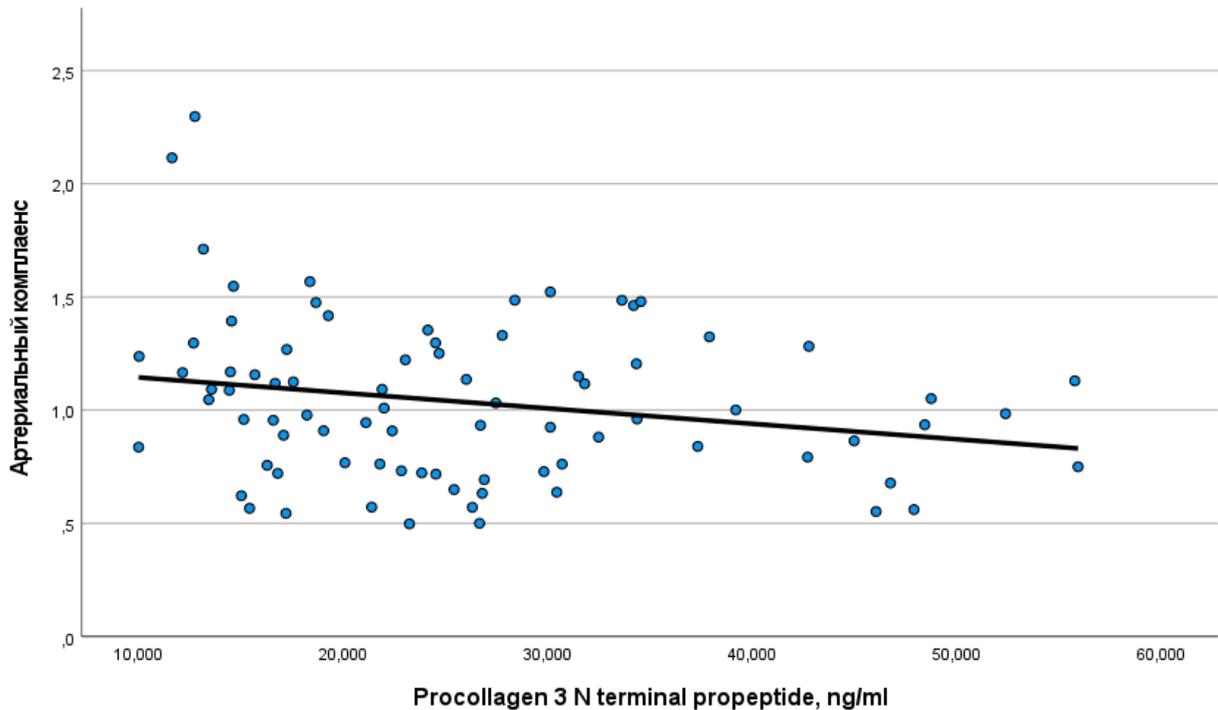


Рисунок № 4.3.1.4. Модель линейной зависимости артериального комплаенса (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P3NP в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость коэффициента диастолической эластичности от уровня P1CP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения коэффициента диастолического наполнения (Таблица № 4.3.1.1 и Рисунок № 4.3.1.5).

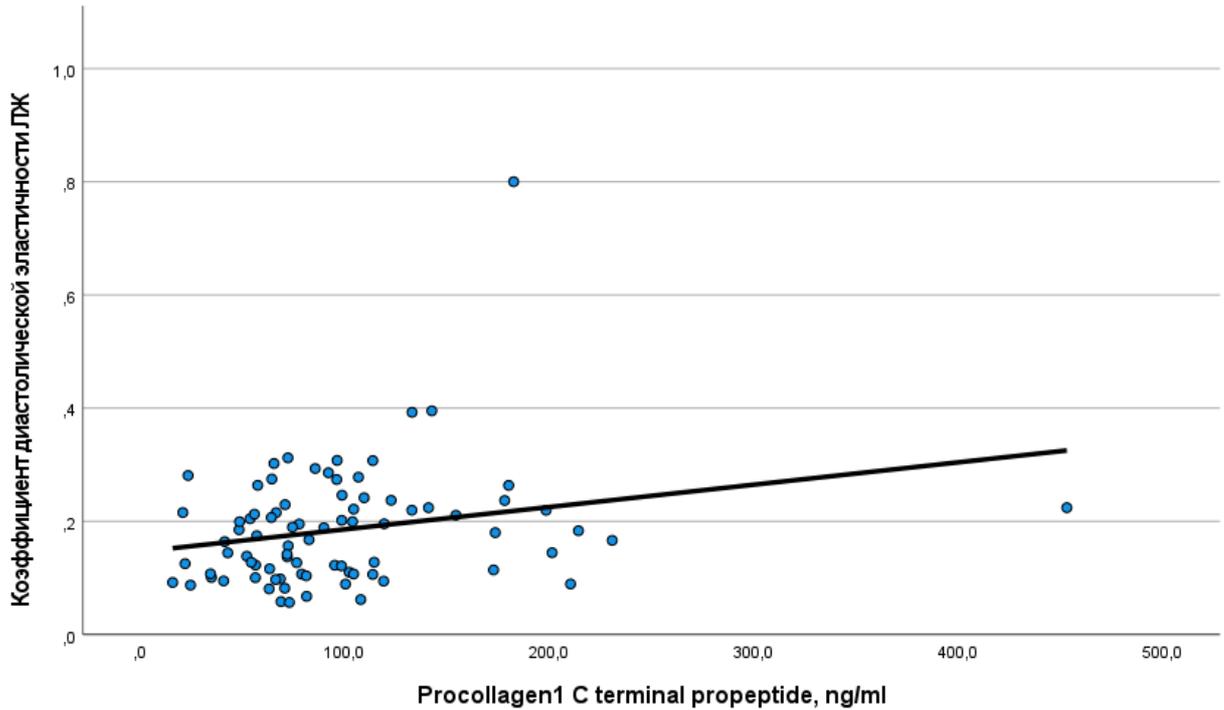


Рисунок № 4.3.1.5. Модель линейной зависимости коэффициента диастолической эластичности (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P1CP в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Также в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца, установлена статистически значимая линейная зависимость артериального комплаенса от уровня P1CP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более низкие значения артериального комплаенса (Таблица № 4.3.1.1 и Рисунок № 4.3.1.6).

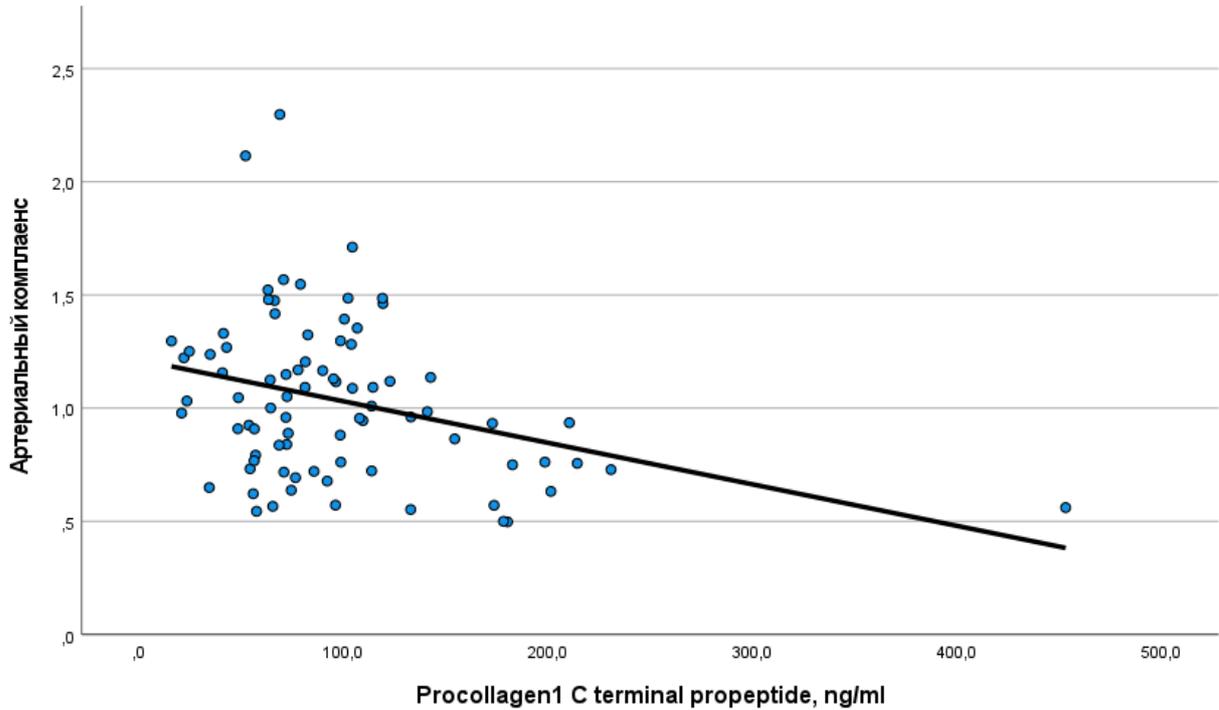


Рисунок № 4.3.1.6. Модель линейной зависимости артериального комплаенса (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P1СР в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Кроме того, в общей когорте пациентов с ФП зафиксирована статистически значимая линейная зависимость **эффективной артериальной эластичности** от уровня **P1СР** в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1СР в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения эффективной артериальной эластичности (Таблица № 4.3.1.1, Рисунок № 4.3.1.7). Иных статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем P1СР в сыворотке крови в общей когорте пациентов с ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.1.1).

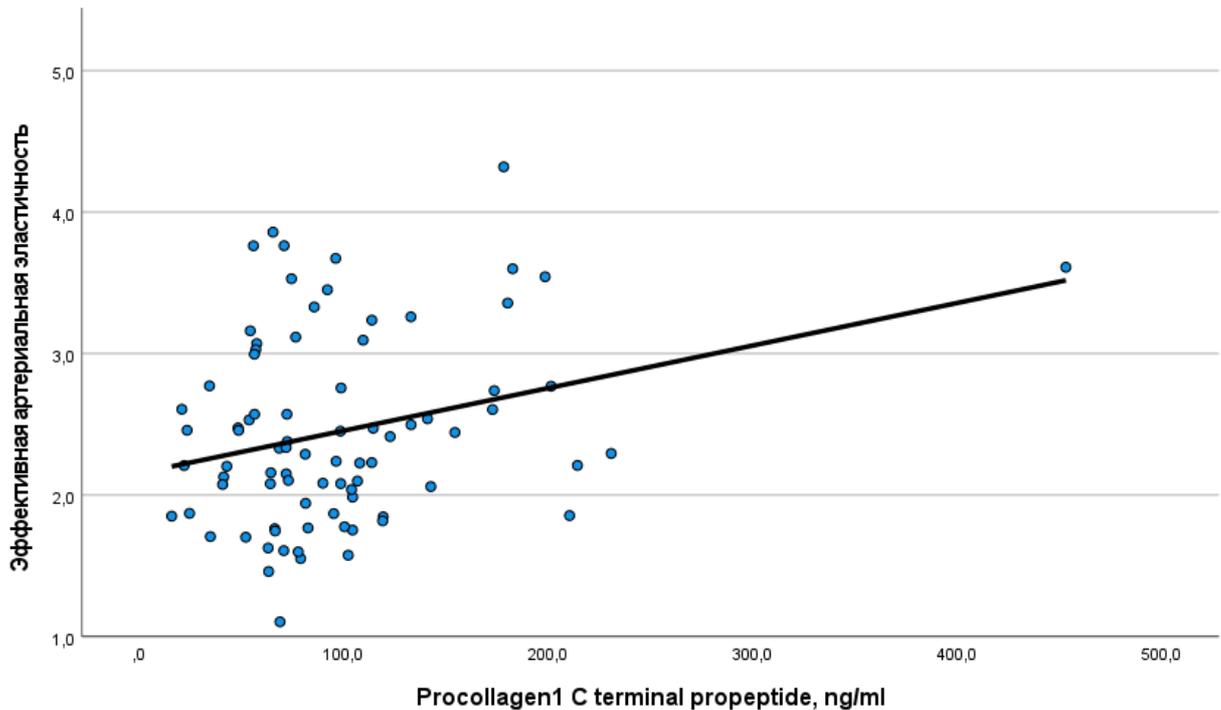


Рисунок № 4.3.1.7. Модель линейной зависимости эффективной артериальной эластичности (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня PICP в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий.

4.3.2. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

В результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type I carboxy-terminal propeptide, PICP; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type III N-terminal peptide, P3NP; галектин 3; трансформирующий фактор роста бета 1, transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) в сыворотке крови установлена статистически значимая линейная зависимость значений **глобального продольного стрейна ЛЖ** от уровня **галектина 3** в сыворотке крови: при более высоких уровнях галектина 3 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения глобального продольного стрейна ЛЖ (Таблица № 4.3.2.1 и Рисунок № 4.3.2.1). Других статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем

галектина 3 в сыворотке крови в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.2.1).

Таблица № 4.3.2.1. Регрессионный анализ, эхокардиографические параметры и биомаркеры фиброза у пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в исследование на 2 этапе (n=51)

Параметр ЭхоКГ	P3NP	P1CP	Галектин 3	TGF- β 1
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	B=0,041 β =0,140 p=0,39	B=0,012 β =0,258 p=0,07	B=0,136 β =0,290 p=0,044* R ² =0,084	B=0,791 β =0,315 p=0,027* R ² =0,099
Ускорение E, см/сек ²	B=-0,349 β =-0,008 p=0,96	B=2,787 β =0,3798 p=0,007* R ² =0,143	B=12,233 β =0,171 p=0,24	B=42,922 β =0,112 p=0,44
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	B=1,804x10 ⁻⁵ β =0,002 p=0,99	--- β =0,146 p=0,32	B=0,001 β =0,103 p=0,49	B=0,008 β =0,125 p=0,40
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	B=-0,007 β =-0,222 p=0,045* R ² =0,008	B=-0,002 β =-0,327 p=0,003* R ² =0,109	B=-0,001 β =-0,012 p=0,91	B=-0,008 β =-0,026 p=0,82
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	B=0,001 β =0,014 p=0,93	B=0,003 β =0,296 p=0,041* R ² =0,088	B=0,005 β =0,057 p=0,70	B=0,054 β =0,112 p=0,45

Примечания. * - линейная зависимость статистически значима (p<0,05); B - нестандартизированный коэффициент, β - стандартизированный коэффициент; ЛЖ - левый желудочек, ФП - фибрилляция предсердий, ЭхоКГ - эхокардиография, E – максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, P1CP - 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), TGF- β 1 - transforming growth factor beta 1 (трансформирующий фактор роста бета 1).

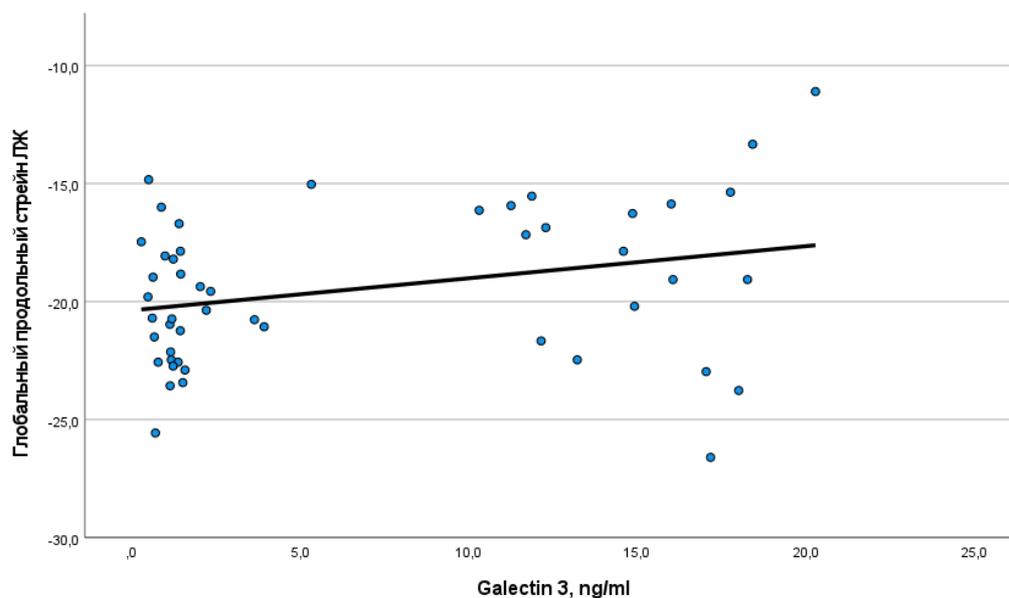


Рисунок № 4.3.2.1. Модель линейной зависимости глобального продольного стрейна левого желудочка по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking от увеличения уровня галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Кроме того, в результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость глобального продольного стрейна ЛЖ от уровня TGF- β 1 в сыворотке крови: при более высоких уровнях TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения глобального продольного стрейна ЛЖ (Таблица № 4.3.2.1 и Рисунок № 4.3.2.2). Иных статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем TGF- β 1 в сыворотке крови в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.2.1).

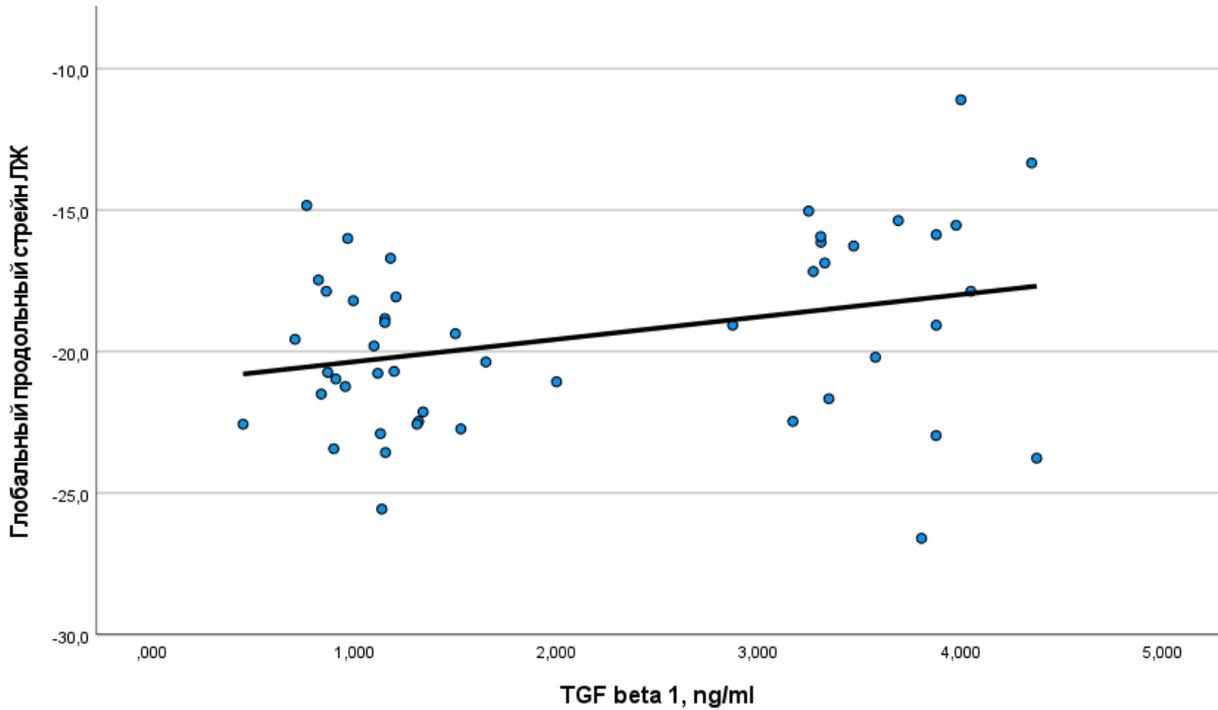


Рисунок № 4.3.2.2. Модель линейной зависимости глобального продольного стрейна левого желудочка по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking от увеличения уровня TGF-β1 в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа **в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца** в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость значений **артериального комплаенса** от уровня **РЗНР** в сыворотке крови: при более высоких уровнях РЗНР в сыворотке крови у пациентов определялись более низкие значения артериального комплаенса (Таблица № 4.3.2.1 и Рисунок № 4.3.2.3). Других статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем РЗНР в сыворотке крови в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.2.1).

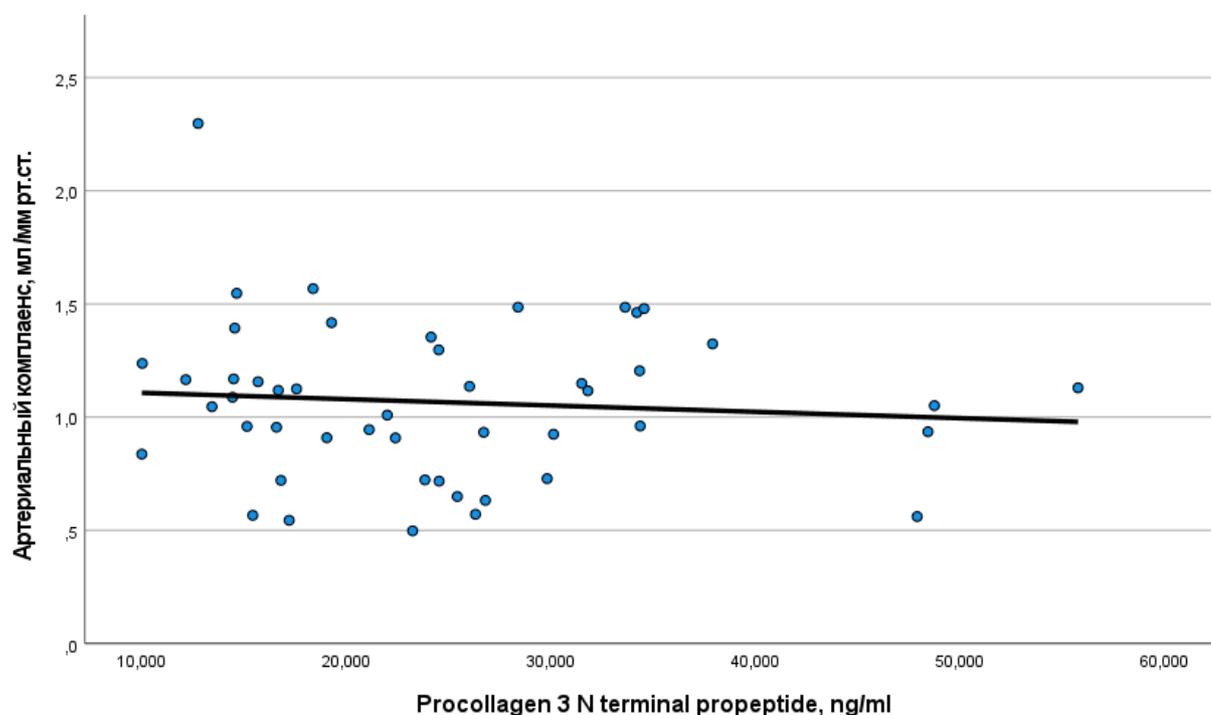


Рисунок № 4.3.2.3. Модель линейной зависимости артериального комплаенса (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P3NP в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость значений артериального комплаенса от уровня P1CP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более низкие значения артериального комплаенса (Таблица № 4.3.2.1 и Рисунок № 4.3.2.4).

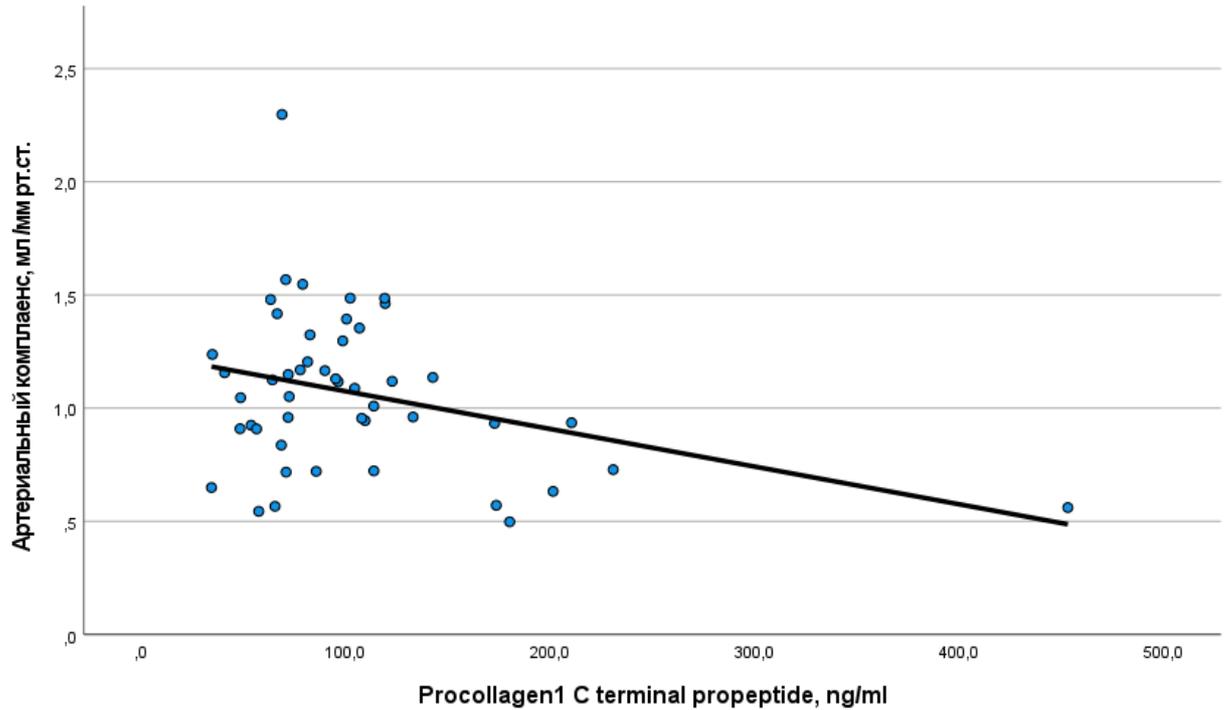


Рисунок № 4.3.2.4. Модель линейной зависимости артериального комплаенса (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P1CP в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Также у пациентов с пароксизмальной формой ФП обнаружена статистически значимая линейная зависимость **эффективной артериальной эластичности** от уровня **P1CP** в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения эффективной артериальной эластичности (Таблица № 4.3.1.1, Рисунок № 4.3.2.5). Иных статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем P1CP в сыворотке крови в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.2.1).

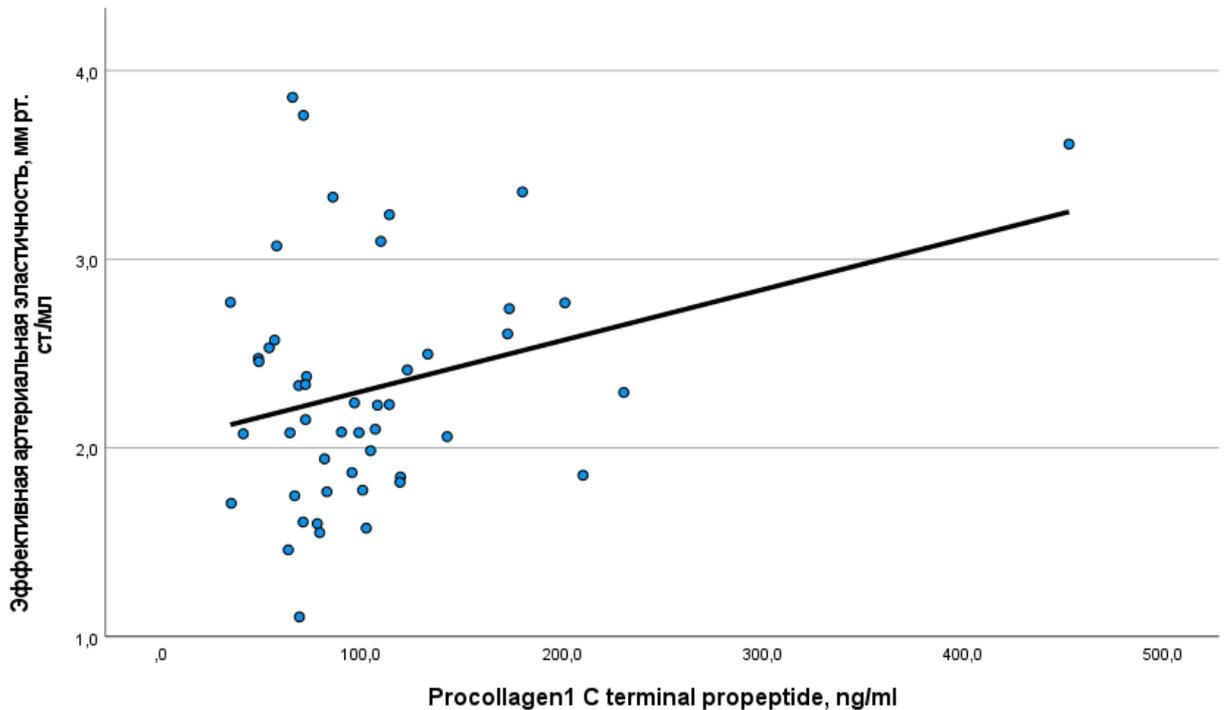


Рисунок № 4.3.2.5. Модель линейной зависимости эффективной артериальной эластичности (по данным ЭхоКГ) от увеличения уровня P1СР в сыворотке крови у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

4.3.3. Результаты линейного регрессионного анализа (анализ возможной взаимосвязи между эхокардиографическими параметрами и уровнями маркеров фиброза сердца в сыворотке крови) у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

В результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type I carboxy-terminal propeptide, P1СР; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, procollagen type III N-terminal peptide, P3NP; галектин 3; трансформирующий фактор роста бета 1, transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость соотношения E/e' сред. от уровня галектина 3 в сыворотке крови: при более высоких уровнях галектина 3 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения соотношения E/e' сред. (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.1). Других статистически значимых линейных зависимостей значений анализируемых параметров ЭхоКГ от уровня галектина 3 в сыворотке крови выявлено не было (Таблица № 4.3.3.1).

Таблица 4.3.3.1. Регрессионный анализ, эхокардиографические параметры и биомаркеры фиброза у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе (n=34)

Параметр ЭхоКГ	P3NP	P1CP	Галектин 3	TGF- β 1
Е/е' сред.	B=0,124 β =0,342 p=0,048* R ² =0,117	B=0,002 β =-0,025 p=0,39	B=0,264 β =0,379 p=0,027* R ² =0,144	B=1,129 β =0,280 p=0,11
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ	B=0,006 β =-0,596 p<0,001* R ² =0,356	B=0,001 β =0,415 p=0,015* R ² =0,172	B=0,006 β =0,299 p=0,09	B=0,040 β =0,341 p=0,048* R ² =0,116
Артериальный комплаенс, мл /мм рт.ст.	B=-0,011 β =-0,357 p=0,038* R ² =0,127	B=-0,003 β =-0,389 p=0,023* R ² =0,151	B=0,003 β =0,049 p=0,78	B=0,019 β =0,058 p=0,74
Эффективная артериальная эластичность, мм рт.ст./мл	B=0,016 β =0,277 p=0,11	B=0,005 β =0,395 p=0,021* R ² =0,156	B=0,002 β =0,020 p=0,91	B=0,024 β =0,038 p=0,83

Примечания. * - линейная зависимость статистически значима (p<0,05); B - нестандартизированный коэффициент, β - стандартизированный коэффициент; ЛЖ - левый желудочек, ЛП - левое предсердие, ФП - фибрилляция предсердий, ЭхоКГ - эхокардиография, P1CP - procollagen type I carboxy-terminal propeptide (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), P3NP - procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена III типа), TGF- β 1 - transforming growth factor beta 1 (трансформирующий фактор роста бета 1).

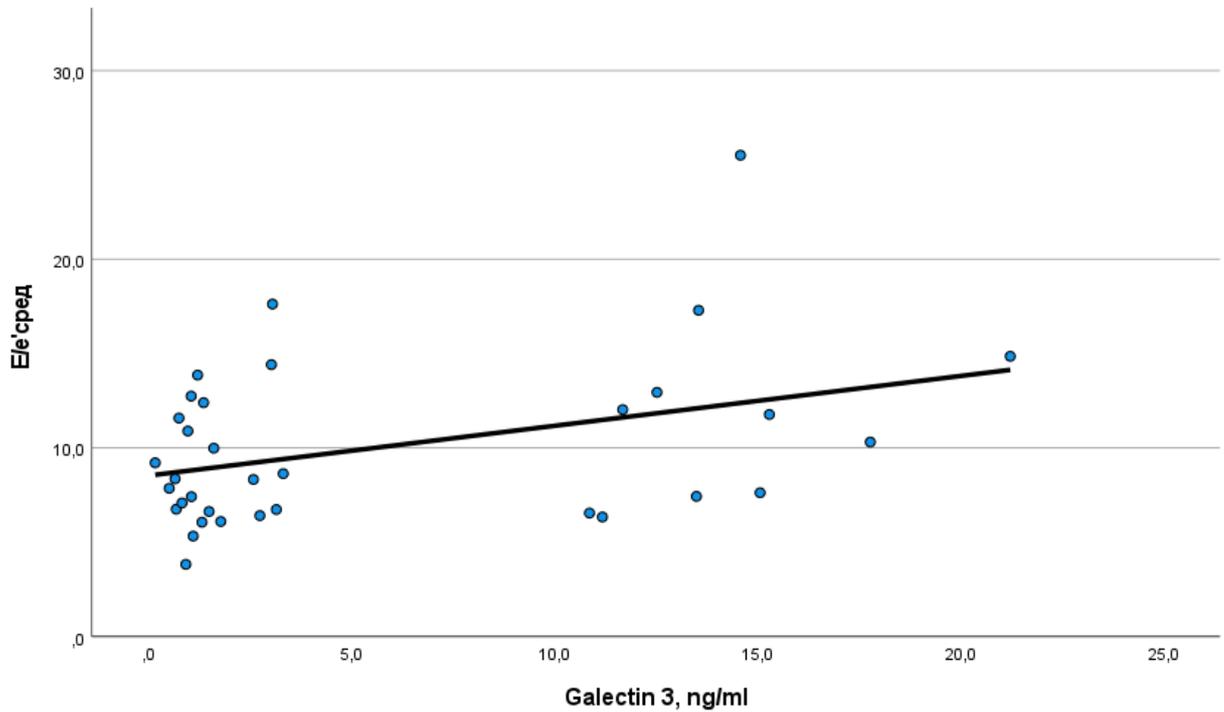


Рисунок № 4.3.3.1. Модель линейной зависимости соотношения E/e' сред. по данным ЭхоКГ от увеличения уровня галектина 3 в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость коэффициента диастолической эластичности ЛЖ от уровня TGF- β 1 в сыворотке крови: при более высоких уровнях TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения коэффициента диастолической эластичности ЛЖ (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.2). Иных статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем TGF- β 1 в сыворотке крови в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП обнаружено не было (Таблица № 4.3.3.1).

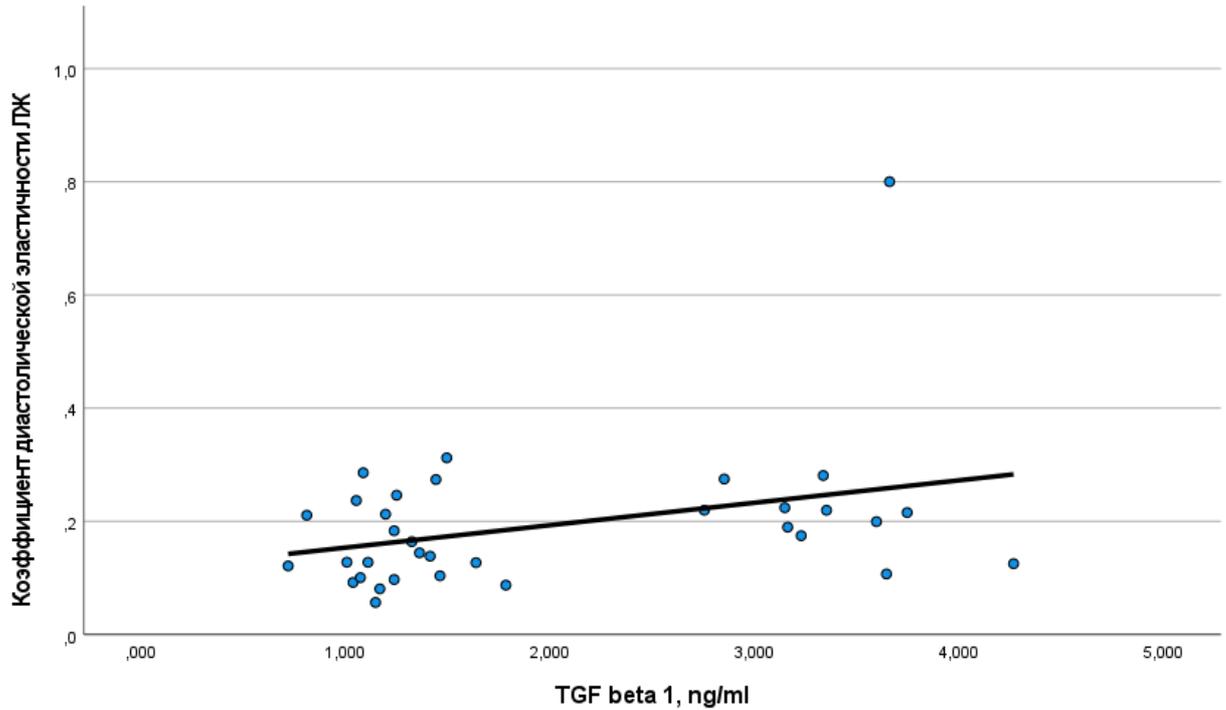


Рисунок № 4.3.3.2. Модель линейной зависимости коэффициента диастолической эластичности ЛЖ (по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking) от увеличения уровня TGF-β1 в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость коэффициента диастолической эластичности ЛЖ от уровня P3NP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P3NP в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения коэффициента диастолической эластичности ЛЖ (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.3).

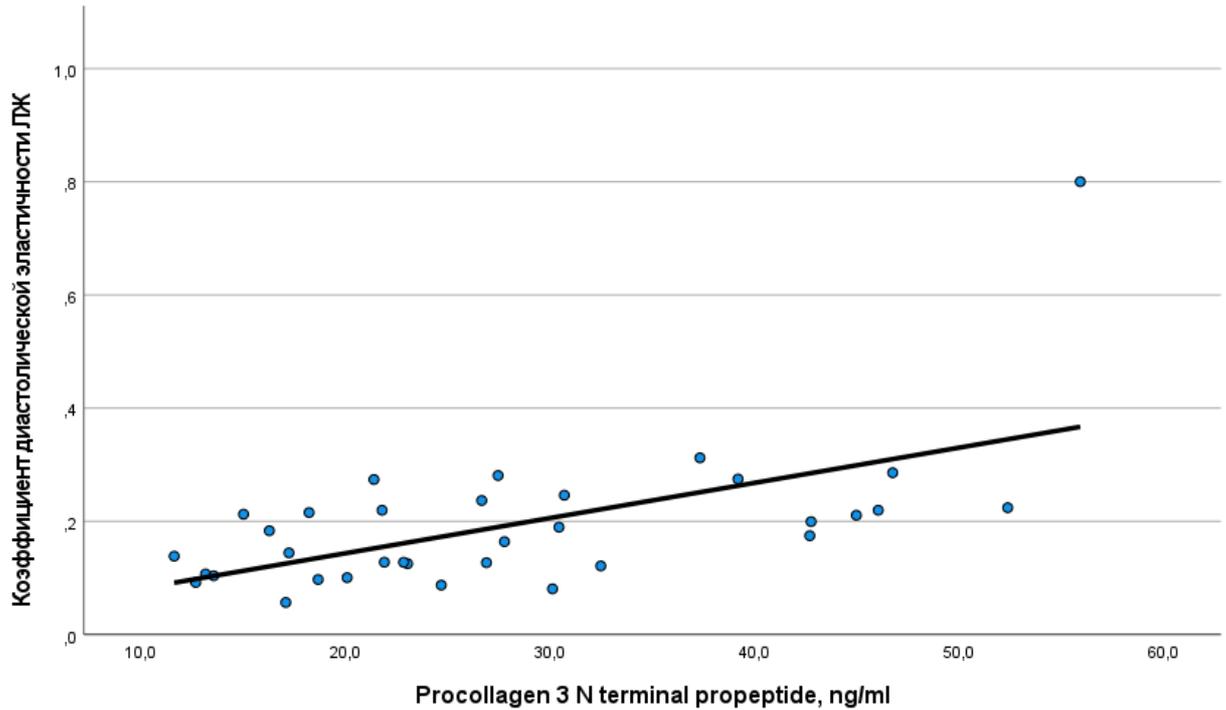


Рисунок № 4.3.3.3. Модель линейной зависимости коэффициента диастолической эластичности ЛЖ (по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking) от увеличения уровня P3NP в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Кроме того, в результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость значений артериального комплаенса от уровня P3NP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P3NP в сыворотке крови у пациентов определялись более низкие значения артериального комплаенса (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.4). Иных статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем P3NP в сыворотке крови в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП отмечено не было (Таблица № 4.3.3.1).

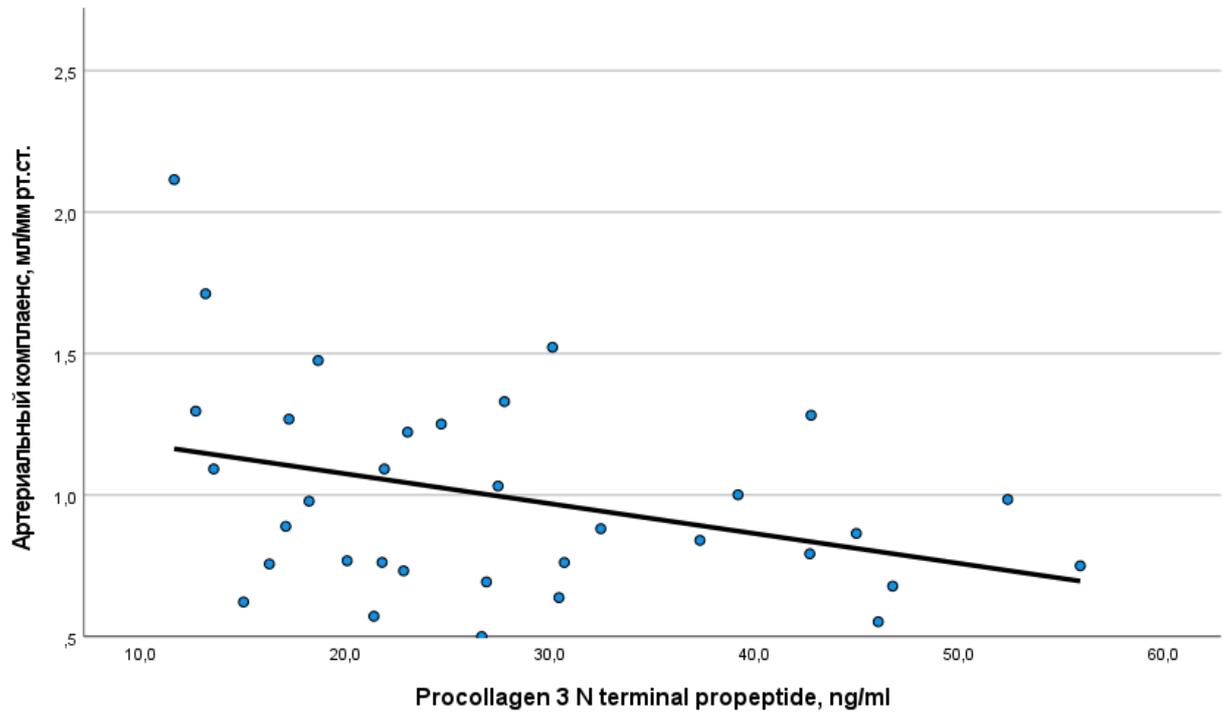


Рисунок № 4.3.3.4. Модель линейной зависимости артериального комплаенса (по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking) от увеличения уровня P3NP в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

В результате проведения линейного регрессионного анализа в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость значений коэффициента диастолической эластичности ЛЖ от уровня P1CP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения коэффициента диастолической эластичности ЛЖ (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.5).

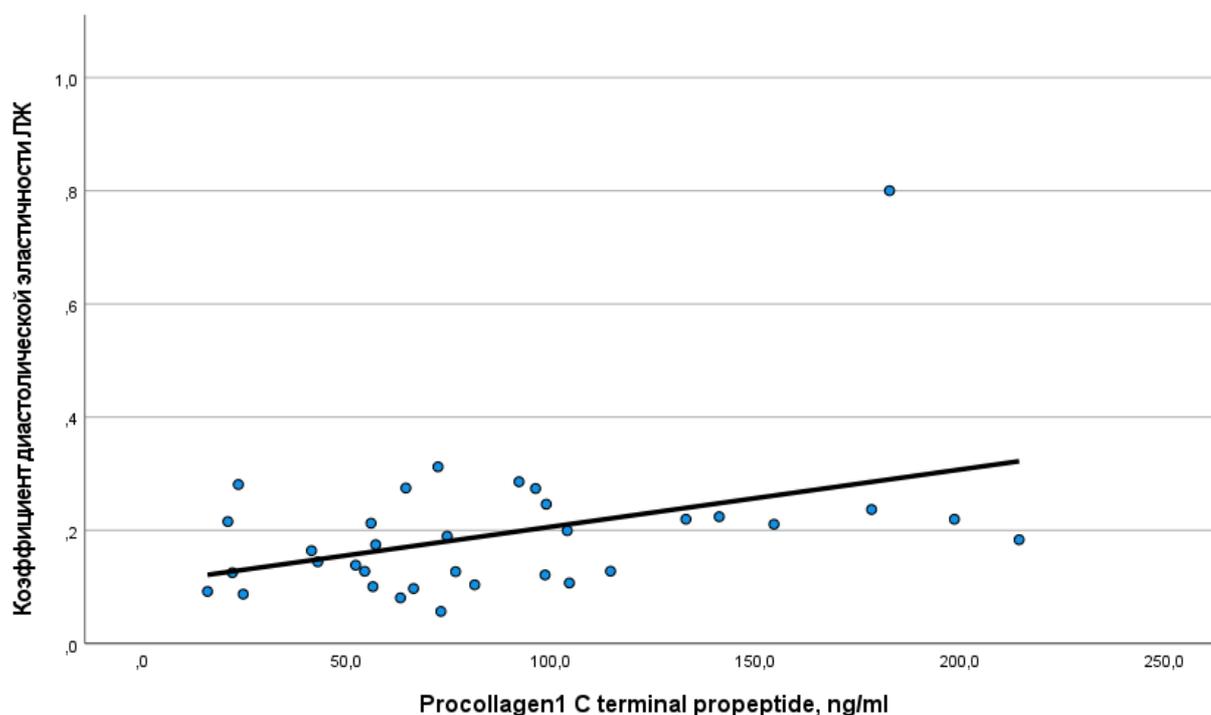


Рисунок № 4.3.3.54. Модель линейной зависимости коэффициента диастолической эластичности ЛЖ (по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking) от увеличения уровня P1CP в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Кроме того, в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость значений артериального комплаенса от уровня P1CP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более низкие значения артериального комплаенса (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.6).

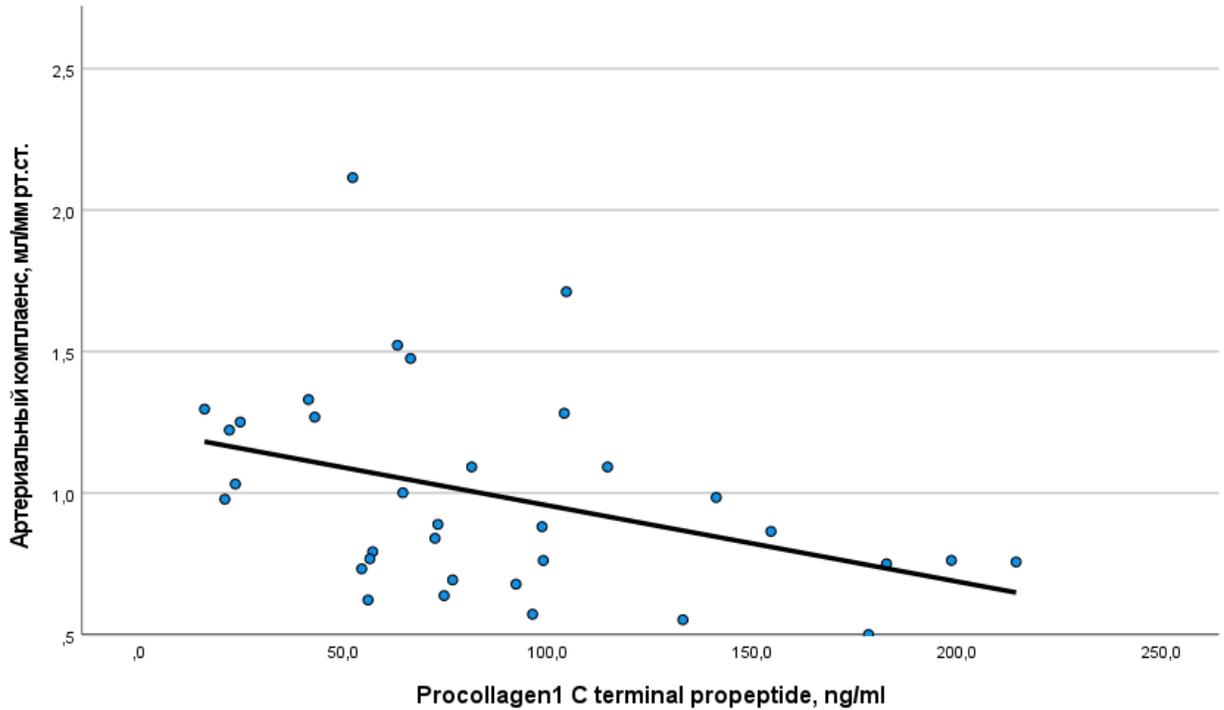


Рисунок № 4.3.3.6. Модель линейной зависимости артериального комплаенса (по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking) от увеличения уровня P1CP в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Наконец, в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая линейная зависимость значений **эффективной артериальной эластичности** от уровня P1CP в сыворотке крови: при более высоких уровнях P1CP в сыворотке крови у пациентов определялись более высокие значения эффективной артериальной эластичности (Таблица № 4.3.3.1 и Рисунок № 4.3.3.7). Других статистически значимых линейных зависимостей между параметрами ЭхоКГ и уровнем P1CP в сыворотке крови в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП выявлено не было (Таблица № 4.3.3.1).

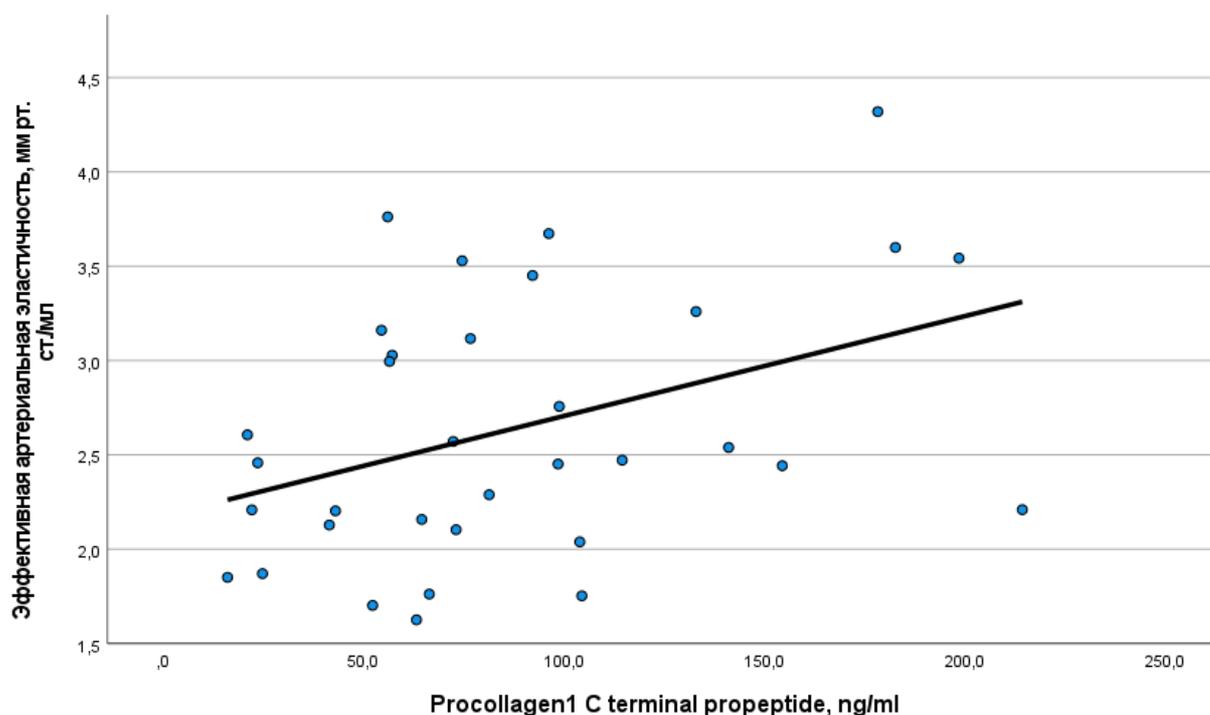


Рисунок № 4.3.3.7. Модель линейной зависимости эффективной артериальной эластичности (по данным ЭхоКГ с применением методики speckle tracking) от увеличения уровня P1CP в сыворотке крови у пациентов с постоянной/персистирующей формами фибрилляции предсердий.

4.4. Результаты оценки когнитивного и психического статуса пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

4.4.1. Результаты оценки когнитивного статуса пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

MoCA-тест был выполнен 69 больным с пароксизмальной формой ФП (1 группа) и 53 пациентам с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа), а также 57 пациентам контрольной группы. При анализе результатов тестирования по MoCA-тесту статистически значимых различий между пациентами с пароксизмальной формой ФП (группа 1) и пациентами без ФП (контрольная группа) выявлено не было (Таблица № 4.4.1.1). Между больными с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) и пациентам без ФП обнаружены следующие статистически значимые различия: среди больных 2 группы было больше лиц с итоговым баллом по MoCA-тесту в количестве 10-17 и статистически значимо меньше лиц с итоговым баллом по MoCA-тесту в количестве 18-25 (Таблица № 4.4.1.1). Между пациентами с различными формами ФП (группа 1 и группа 2) обнаружены следующие статистически значимые

отличия: среди пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП (группа 2) было статистически значимо больше лиц с итоговым баллом по МоСА-тесту в пределах 10-17 баллов (Таблица № 4.4.1.1). Медиана итогового балла по МоСА-тесту статистически значимо не различалась между всеми тремя группами (Таблица № 4.4.1.1).

Таблица № 4.4.1.1. Результаты МоСА-теста у больных с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе, и у пациентов контрольной группы (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=69	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=53	Группа 3 Контроль (без ФП) n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Итоговое количество баллов, Ме [Q1; Q3]	24 [22; 27]	24 [18; 26]	24 [22; 26]	0,11	0,51	0,42
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)						
≥26 (норма)	29 (42,0 %)	16 (30,1%)	16 (28,1%)	0,20	0,06	0,51
18–25	36 (52,2 %)	26 (49,1%)	40 (70,1%)	0,64	0,52	0,004*
10–17	4 (5,8 %)	11 (20,8%)	1 (1,8%)	0,023*	0,38	0,002*
<10	0	0	0	---	---	---

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и 3 (контрольной группами), P2-3 - различия между 2 и 3 (контрольной) группами; ФП - фибрилляция предсердий.

При анализе результатов тестирования по КШОПС статистически значимых различий между пациентами с пароксизмальной формой ФП (группа 1) и пациентами без ФП (контрольная группа) выявлено не было (Таблица № 4.4.1.2). Между больными с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) и пациентам без ФП обнаружены следующие статистически значимые различия: среди больных 2 группы было больше лиц с итоговым баллом по КШОПС ≤ 24 баллов и ≤ 20 баллов (Таблица № 4.4.1.2). Между пациентами с различными формами ФП (группа 1 и группа 2) обнаружены следующие статистически значимые отличия: среди пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП (группа 2) было статистически значимо больше лиц с итоговым баллом по КШОПС ≤ 24 и статистически значимо меньше лиц с итоговым баллом по КШОПС в пределах 28-30 баллов (Таблица № 4.4.1.2). Медиана итогового балла по КШОПС статистически значимо не различалась между всеми тремя группами (Таблица № 4.4.1.2).

Таблица № 4.4.1.2. Результаты КШОПС у больных с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе, и у пациентов контрольной группы (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	Группа 3 Контроль (без ФП) n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Итоговое кол-во баллов, Me [Q1; Q3]	28 [27;29]	28 [23,5;29]	29 [27;29]	0,13	0,93	0,08
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)						
29-30	31 (43,4%)	22 (41,8%)	33 (59,4%)	0,86	0,13	0,09
28-30	50 (70,5%)	29 (55%)	37 (66,4%)	0,049*	0,43	0,23
25-27	11 (15,4%)	10 (19%)	15 (27%)	0,65	0,14	0,35
20–24	5 (7%)	9 (17,1%)	5 (9%)	0,09	0,75	0,26
≤24	6 (8,4%)	13 (24,7%)	5 (9%)	0,023*	1,00	0,039*
≤20	1 (1,4%)	4 (7,6%)	0 (0%)	0,09	1,00	0,048*

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и 3 (контрольной группами), P2-3 - различия между 2 и 3 (контрольной) группами; ФП - фибрилляция предсердий.

При анализе результатов теста **Word-List Recall** выявлено, что пациенты с пароксизмальной формой ФП (группа 1) назвали статистически значимо меньшее количество слов при непосредственном воспроизведении по сравнению с пациентами без ФП (контрольная группа) (Таблица № 4.4.1.3). Больные с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа) по сравнению и пациентам без ФП назвали статистически значимо меньшее количество слов как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении (Таблица № 4.4.1.3). Между пациентами с различными формами ФП (группа 1 и группа 2) обнаружены следующие статистически значимые отличия: пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП (группа 2) назвали статистически значимо меньше слов при непосредственном воспроизведении (Таблица № 4.4.1.3).

Таблица № 4.4.1.3. Результаты теста Word-List Recall у пациентов с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе (количество воспроизведенных слов, Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	Группа 3 Контроль (без ФП) n=57	P1-2	P1-3	P2-3
Непосредственное воспроизведение	3 [2;5]	2 [0;4]	4 [3;5]	0,043*	0,02*	0,001*
Отсроченное воспроизведение (через 60 мин.)	4 [2;5]	3 [0;5]	4 [3;5]	0,16	0,18	0,007*

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); P1-2 - различия между 1 и 2 группами, P1-3 - различия между 1 и 3 (контрольной группами), P2-3 - различия между 2 и 3 (контрольной) группами; ФП - фибрилляция предсердий.

При анализе результатов теста **вербальных ассоциаций** обнаружено, что пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП (группа 2) называли статистически значимо меньше слов, как в *тесте на литеральные ассоциации*, так и в *тесте на категориальные ассоциации* по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП (группа 1) (Таблица № 4.4.1.4).

Таблица № 4.4.1.4. Результаты теста вербальных ассоциаций у пациентов с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе (количество слов, Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Литеральные ассоциации	11 [8;13]	9 [6;11]	0,008*
Категориальные ассоциации	17 [13;21]	15 [11;18]	0,046*

Примечания. * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ФП - фибрилляция предсердий.

При анализе результатов теста **последовательных соединений** и теста **Струпа** статистически значимых различий между пациентами с постоянной/персистирующей (группа 2) и пароксизмальной формами ФП (группа 1) выявлено не было (Таблицы №№ 4.4.1.5 и 4.4.1.6).

Таблица № 4.4.1.5. Результаты теста последовательных соединений (Trial Making Test) у пациентов с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Часть А, с	56 [41;77,5]	60 [46,8;71,8]	0,87
Часть В, с	130 [101;188]	134,5 [115;189]	0,83
В - А, с	81 [63;124]	91 [70;116]	0,46

Примечание. Различия между группами статистически не значимы; ФП - фибрилляция предсердий.

Таблица №. 4.4.1.6. Результаты теста Струпа у пациентов с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=70	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=54	P
Струп 1, с	53 [47,5;64]	55,5 [50,25;60,5]	0,67
Струп 2, с	79 [68;93]	78 [63,25;98,75]	0,86
Струп 3, с	174 [135,5;205]	166,5 [136;187]	0,36
Коэффициент Струпа, с	73 [62;105]	78 [51,75;104,25]	0,82

Примечания. Различия между группами статистически не значимы; коэффициент Струпа - показатель ригидности / гибкости контроля (Струп 3 - Струп 2); ФП - фибрилляция предсердий.

4.4.2. Результаты оценки психического статуса пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 2 этапе

Скрининг на наличие и выраженность **тревоги по шкале Бека** проведено 65 пациентам из 1 группы и 47 пациентам из второй группы: статистически значимых различий между группами не выявлено (Таблица № 4.4.2.1).

Таблица № 4.4.2.1. Характеристика психического статуса пациентов с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе, по шкале Бека

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=65	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n=47	P
Итоговый балл, баллы, Ме [Q1; Q3]	3 [1;10]	4 [0;9]	0,63
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0-5 баллов (отсутствие тревоги)	40 (57,1%)	25 (46,3%)	0,23
6-8 баллов (легкая выраженность тревожного расстройства)	5 (7,1%)	9 (16,7%)	0,15
9-18 баллов (средняя выраженность тревожного расстройства)	10 (14,3%)	10 (18,5%)	0,62
≥19 баллов (высокая выраженность тревожного расстройства)	10 (14,3%)	3 (5,6%)	0,15

Примечание. Различия между группами статистически не значимы; ФП - фибрилляция предсердий.

Скрининг на наличие и выраженность депрессии по шкале Гамильтона проведен 64 пациентам из 1 группы и 47 пациентам из 2 группы: статистически значимых различий между группами не обнаружено (Таблица № 4.4.2.2).

Таблица № 4.4.2.2. Характеристика психического статуса по шкале Гамильтона пациентов с различными формами ФП, включенных в исследование на 2 этапе

Параметр	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n=64	Группа 2 Постоянная и персистирующая формы ФП n=47	P
Итоговый балл, баллы, Ме [Q1; Q3]	5 [3;8]	4 [2;8]	0,33
Число пациентов с определенным количеством итоговых баллов, абс. (%)			
0–7 баллов (норма)	43 (61,4%)	33 (61,1%)	0,97
8-13 баллов (лёгкое депрессивное расстройство)	15 (21,4%)	11 (20,4%)	0,89
14-18 баллов (депрессивное расстройство средней степени тяжести)	4 (5,7%)	3 (5,6%)	1,00
19-22 балла (депрессивное расстройство тяжёлой степени)	2 (2,9%)	0	0,50
≥23 балла (депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени)	0	0	---

Примечание. Различия между группами статистически не значимы; ФП - фибрилляция предсердий.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1. Обсуждение результатов первого этапа исследования

При анализе данных историй болезни в рамках первого этапа исследования было обнаружено, что пациенты с персистирующей/постоянной формой ФП имели более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон, более высокую ЧСС при поступлении, у них также был выше средний балл по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED. В частности, при сравнительном анализе сопутствующих заболеваний по индексу коморбидности Чарлсон обнаружено, что в группе с персистирующей и перманентной формами ФП статистически значимо чаще встречались пациенты с наличием 8 и более сопутствующих заболеваний [133].

Более высокие значения индекса коморбидности Чарлсон в группе персистирующей/постоянной ФП, в сравнении с пароксизмальной, можно рассматривать как отражение неблагоприятного влияния феномена полиморбидности в целом на прогноз [133], а также закономерной ассоциированности с подобным явлением бремени факторов риска, негативно сказывающихся на структурно-функциональном состоянии миокарда и приводящих к более глубоким нарушениям в сердце, что клинически может проявляется более «продвинутым» этапом становления ФП в виде персистирующей/постоянной формы в сравнении с пароксизмальной.

Подобная гипотеза соотносится с рядом литературных данных. Так, доказано, что наличие коморбидной патологии ухудшает прогноз у пациентов с ФП: в частности [133, 134], больные с ФП с ≥ 4 сопутствующими заболеваниями имели практически в семь раз больший риск смерти от всех в сравнении с пациентами без сопутствующих заболеваний - относительный риск (ОтнР) с поправкой на пол, возраст, статус курения, социально-экономический уровень жизни, терапию антикоагулянтами составлял 6,80 (95% доверительный интервал [ДИ]: 5,23–8,83; $p < 0,001$). В другой работе [135] анализировали исходы у пациентов с ФП ($n=24040$) на протяжении двенадцати лет. Как показали авторы, в группе пациентов с ФП и значением индекса Чарлсон ≥ 4 баллов суммарная частота фатальных исходов от всех причин была статистически значимо выше в сравнении с больными, у которых значения данного индекса ранжировались от 0 до 3 баллов ($p < 0,001$). Аналогичным образом при сравнении данных групп распространенность инсульта была статистически значимо ($p < 0,001$) выше в группе больных с суммарным баллом ≥ 4 по индексу Чарлсон [135]. Прогностически неблагоприятная роль увеличения общего балла по индексу Чарлсон в отношении инсульта была продемонстрирована и в другом исследовании

[136], где риск инсульта возрастал на 30% по мере повышения значений индекса Чарлсон (ОТНР = 1,3; 95 % ДИ: 1,2–1,4; $p < 0,001$).

Более значительное бремя коморбидной патологии согласно индексу Чарлсон в группе персистирующей/постоянной формы ФП в сравнении с группой пароксизмальной ФП может служить одним из объяснений и выявленного в настоящей работе более высокого риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений в первой группе согласно шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [133]. Это соотносится с имеющимися литературными данными [133-136].

Так, по результатам субанализа исследования Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) [133, 137], где проводили сравнительный анализ эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП, выявлено, что по сравнению с группой пациентов с 0–2 сопутствующими заболеваниями (контрольной группой) в условиях наличия 3–5 сопутствующих заболеваний отношение рисков (ОР) развития ишемического инсульта и системных эмболий свидетельствовало об ухудшении прогноза в аспекте данных конечных точек и составило 1,42 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,15–1,76), а у тех, у кого было 6 и более сопутствующих заболеваний достигало 1,64 (95% ДИ: 1,20–2,23), подтверждая еще более существенное отягощение прогноза по мере роста бремени полиморбидности. В рассматриваемый *post hoc* анализ [133, 137], вошли 16 800 пациентов в возрасте 55 лет и старше. Полиморбидность (в рамках исследования ARISTOTLE определяемая как наличие трех и более сопутствующих заболеваний) наблюдалась у 64% ($n=10\,713$) пациентов, участвовавших в этом исследовании. Из них 51% ($n=8\,491$) имели 3–5 сопутствующих заболеваний, а 13% ($n=2\,222$) – шесть и более сопутствующих заболеваний, 36% пациентов ($n = 6\,087$), включенных в исследование ARISTOTLE, имели от 0 до 2 сопутствующих заболеваний. По сравнению с группой пациентов, имеющих 0–2 сопутствующих заболеваний, полиморбидные пациенты с ФП характеризовались более высоким возрастом (74 против 69 лет), применяли в два раза большее количество препаратов (в среднем 10 против 5) и имели более высокий средним балл по шкале CHA₂DS₂VASc (4,9 против 2,7) (во всех случаях $p < 0,001$) [133, 137].

Следует отметить, что в рамках рассматриваемого субанализа [137], по мере увеличения количества сопутствующих заболеваний возрастал и риск фатальных исходов - ОР смерти от всех причин у пациентов с ФП и 3–5 сопутствующими заболеваниями находился на уровне 1,66 (95% ДИ: 1,44–1,92), в то время как у пациентов с шестью и более сопутствующими заболеваниями это значение составило 3,56 (95% ДИ: 2,99–4,23).

Согласно данным исследований, бремя полиморбидности ведет не только к повышению риска эмболических событий, но и ассоциируется с повышением развития кровотечений у пациентов с ФП [135, 136, 138].

В частности, в одной из работ [133, 138], где в течение года и более наблюдали за пациентами с ФП ($n=1\,372\,567$; медиана периода наблюдения 3,1 года), ежегодная частота кровотечений была выше среди пациентов с наличием коморбидной патологии, по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний – соответственно, 14,7% и 4,1% ($p<0,001$). Сходные результаты были получены и в другом исследовании [133, 135]. Как в нем установлено, пациенты с ФП и высоким уровнем полиморбидности (значение индекса коморбидности Чарлсон ≥ 4 балла), в сравнении с больными с тем же нарушением ритма сердца, но значением индекса Чарлсон в диапазоне 0-3 балла, имели более высокую частоту больших кровотечений ($p<0,001$). Интересно отметить, что у пожилых пациентов с ФП индекс коморбидности Чарлсон оказался наиболее значимым предиктивным фактором развития больших кровотечений (коэффициент с-статистики 0,622) даже в сравнении с общим баллом по шкалам для оценки риска кровотечений (для шкал HAS-BLED, ATRIA, ORBIT, HEMORR2HAGES коэффициенты с-статистики, соответственно, составили 0,463, 0,473, 0,443, 0,445) [133, 135].

При анализе структуры сопутствующих заболеваний обнаружено, что пациенты с постоянной/персистирующей формами ФП статистически значимо чаще страдали ХСН, в том числе тяжелой ХСН (III и IV ФК по NYHA). Ранее С.Е. Chiang [139] в кроссекционном исследовании также установили, что среди пациентов с ФП ($n=9816$, из них 26,5% имели пароксизмальную форму, 23,8% - персистирующую и 49,6% – постоянную) распространенность сопутствующей ХСН прогрессивно возрастала в ряду «пароксизмальная-персистирующая-постоянная форма ФП» и составила, соответственно, 32,9%, 44,3%, и 55,6%.

За последние два десятилетия ХСН и ФП, в виду своей высокой распространенности приняли характер неинфекционных эпидемий и стали новыми вызовами современной системе здравоохранения [140, 141]. Кроме общих факторов риска, таких как АГ, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и клапанные пороки сердца, существует тесная взаимосвязь между ФП и ХСН, когда оба состояния взаимно отягощают и предрасполагают к прогрессирующему течению друг друга с многократным увеличением ассоциированных рисков [140-145]. Вероятно, эти можно объяснить более частую встречаемость ХСН (включая более тяжелые ее функциональные классы) у пациентов в группе персистирующей/постоянной ФП. Сочетание ФП и ХСН приводит к более неблагоприятному прогнозу, чем каждое из этих состояний по отдельности, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [133, 142-145].

Подобные аспекты подтверждают и данные других исследований [133, 143, 144]. В одной из работ [133, 143] изучалось влияние сопутствующей ФП на прогноз у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. В исследование были включены 23 644 пациента с ХСН (средний возраст $74,2 \pm 12,1$ года) из четырех медицинских центров, принимавших участие в программе Cardiovascular Research Network, осуществляемой при поддержке Национального института сердца, легких и крови США (*англ.*: National Heart Lung and Blood Institute). Анализ проводился на основе данных, хранившихся в электронных базах данных каждого медицинского центра за период с 1 января 2005 года по 31 декабря 2008 года. Среди участников исследования ФП была выявлена у 11429 человек (48,3%), причем у 9081 из них она имелась изначально, в то время как у остальных 2348 пациентов она развилась в течение периода наблюдения. По сравнению с пациентами без ФП, у тех больных, у кого было это нарушение ритма, отмечался повышенный риск инсульта (ОР 2,47 для ФП, дебютировавшей в ходе исследования; и ОР 1,57 для имевшейся изначально ФП), госпитализации в связи с сердечной недостаточности (аналогичные ОР составляли 2,00 и 1,22, соответственно), госпитализации по любым причинам (соответствующие ОР 1,45 и 1,15) и смертности от всех причин (соответствующие ОР 1,67 и 1,13). Неблагоприятное прогностическое значение ФП относительно упомянутых клинических исходов было сходным у пациентов с ХСН как с сохраненной, так и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Однако, отличия наблюдались в отношении развития инсульта: ФП, возникшая во время периода наблюдения, ассоциировалась с увеличением (примерно в два раза) частоты ишемического инсульта как у пациентов с сохраненной фракцией выброса, так и у пациентов со сниженной фракцией выброса. В противоположность этому, изначально существующая ФП увеличивала риск инсульта только у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ОР 1,91) [133, 143].

Данные о негативном влиянии наличия ФП на смертность у пациентов с ХСН подтверждаются и результатами ретроспективного анализа данных программы Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [133, 144]. В исследовании были включены пациенты с ХСН, из них 419 человек с ФП и 6098 лиц с нормальным синусовым ритмом (средний возраст составлял 60-63 года, фракция выброса левого желудочка - 26-27%). Периодом наблюдения равнялся $33,4 \pm 14,3$ месяцам. У пациентов с ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом отмечалась статистически значимо более высокие показатели смертности от всех причин (34% против 23%, соответственно, $p < 0,001$), смертности, ассоциированной со снижением систолической функции левого желудочка (16,7% против 9,4%, соответственно, $p < 0,001$), и чаще встречалась комбинированная конечная точка «смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (45% против 33%, соответственно, $p < 0,001$). Однако между группами не

наблюдались различия в частоте фатальных исходов, связанных с нарушением ритма сердца. Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что у пациентов с ХСН ФП имела статистически значимую ассоциацию со смертностью от всех причин (ОтнР 1,34; 95% ДИ 1,12-1,62, $p=0,002$), смертностью от прогрессирующего нарушения насосной функции левого желудочка (ОтнР 1,42; 95% ДИ 1,09-1,85, $p=0,01$) и комбинированной конечной точкой, представленной смертью или госпитализацией по поводу сердечной недостаточности (ОтнР 1,26, 95% ДИ 1,03-1,42, $p=0,02$) [133, 144].

При анализе структуры сопутствующих заболеваний органов пищеварения в настоящем исследовании обнаружено, что в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП в сравнении с пациентами с постоянной и персистирующей формами статистически значимо чаще встречался хронический гастрит неуточненной этиологии. Это соотносится с результатами Российского многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования [146], где оценивалась частота и структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты. В исследование вошли данные 662 пациентов (средний возраст 70 [62;77] лет, 46,8% мужчин), из которых ФП имела у 87,5% (у 54,4% - пароксизмальная форма, у 15,4% - персистирующая, у 23,5% - постоянная). В этой работе среди заболеваний желудка чаще встречалась патология в виде хронического гастрита неуточненной этиологии (26,7%), атрофического гастрита (16,8%) и язвенной болезни желудка (12,9%) [146].

Однозначных объяснений подобных различий в частоте хронического гастрита в зависимости от формы ФП в доступной литературе найти не удалось. Однако можно гипотетически предполагать, что здесь могут играть роль ряд факторов. Во-первых, стресс и сопутствующая гиперсимпатикотония - в виду того, что пароксизм ФП пациентом может субъективно более остро с психологической точки зрения, по сравнению с постоянной ФП, которая на определенном этапе становится «привычной» для больного. Во-вторых, нельзя исключить влияния пароксизмов ФП (в варианте «частых пароксизмов») на характер питания с увеличением временных промежутков между приемами пищи или нарушением режима питания. В-третьих, потенциально могут иметь определенные значение терапевтические интервенции. Лечение пароксизмальной формы ФП в сравнении с постоянной может включать более интенсивное применение антиаритмических препаратов или процедур абляции, которые способны оказывать некоторое воздействие на желудочно-кишечный тракт и способствовать развитию гастрита у предрасположенных лиц. Наконец, значение может иметь длительность заболевания. Пациенты с постоянной формой ФП могут иметь более продолжительный анамнез известной ФП и, следовательно, могут более длительно получать соответствующую терапию,

включая применение препаратов для лечения/профилактики осложнений, включая лекарственные препараты гастропротективного действия [146].

При анализе **структуры лекарственных назначений** статистически значимые различия в частоте принимаемых препаратов между группами были обнаружены в отношении бета-блокаторов, в том числе некардиоселективных, петлевых диуретиков, антагонистов альдостерона и сахароснижающих препаратов, в том числе пероральных сахароснижающих средств в целом и, в частности, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: они чаще встречались у пациентов с персистирующей/постоянной ФП в сравнении с пациентами с пароксизмальной ФП [133]. Такие результаты можно объяснить более высокой встречаемостью ХСН в целом, в том числе тяжелой ХСН (III-IV ФК по NYHA) в группе персистирующей/постоянной ФП, так как именно эти лекарственные средства согласно рекомендациям входят в число стратегии первой линии терапии пациентов с симптомной ХСН [133, 147].

С другой стороны, в первой группе пациенты статистически значимо чаще получали антиаритмическую терапию. Можно предложить, что различия в частоте назначения антиаритмических препаратов более частыми попытками восстановления синусового ритма при пароксизмальной форме ФП, поскольку, поскольку стратегия сохранения синусового ритма ассоциирована с лучшим прогнозом для пациентов [133, 148, 149].

5.2. Обсуждение результатов второго этапа исследования

5.2.1. Обсуждение результатов эхокардиографического исследования с применением методики и определения уровня маркеров фиброза сердца в сыворотке крови

При анализе **линейных размеров сердца и объемных характеристик левых камер сердца** обнаружено, что у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП в сравнении с больными с пароксизмальной формой ФП статистически значимо больше передне-задний размер ЛП, максимальный и минимальный объемы ЛП, индекс объема ЛП, а также статистически значимо большее количество лиц имеет передне-задний размер ЛП > 4 см и индекс объема ЛП $> 34,0$ мл/м² [148].

Полученные в нашем диссертационном исследовании результаты соотносятся с имеющимися данными ранее проведенных исследований. В частности, в работе [150], где изучалась структура и функция ЛП у пациентов с ФП (n=971), дилатация ЛП, согласно его

индексу объема, выявлена у 48% пациентов в группе пароксизмальной ФП, у 60% - в группе персистирующей ФП и в 77% случаев - в группе постоянной ФП.

Еще в одной работе [23, 133, 148] изучались взаимосвязи между параметрами структурно-функционального ремоделирования ЛП, степенью фиброза и наличием феномена спонтанного эхоконтрастирования (как предиктора тромбозов в ЛП) у пациентов с пароксизмальной (n=67) и персистирующей (n=72) формами ФП. Оценка структурно-функциональных параметров ЛП проводилась с помощью чреспищеводной эхокардиографии, а степень фиброза - с применением магнитно-резонансной томографии сердца с гадолинием. Между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП не было обнаружено статистически значимых различий в показателях E/e' , фракции выброса и иММЛЖ [132, 148]. В группе пациентов с персистирующей ФП отмечались статистически значимо более высокие значения линейных ($p<0,001$) и объемных характеристик ЛП ($p=0,007$), более выраженная протяженность зон позднего усиления гадолинием в миокарде ЛП ($p=0,016$), указывающая на большую степень фиброза миокарда, и более низкие значения фракции опорожнения ЛП ($p<0,001$) [23].

Кроме того, на сегодняшний день известно, что увеличение размеров ЛП является независимым фактором риска возникновения ФП [151]. Более того, прогрессирование и закрепление ФП способствует дальнейшему дезадаптивному ремоделированию предсердий и их дилатации, то есть формируется порочный круг: ФП ведет к дилатации предсердий, а увеличение предсердий порождает способствует ФП [151].

Во Фрамингемском исследовании размер ЛП служил наиболее сильным независимым предиктором новых случаев ФП (ОР: 1,39; 95% ДИ: 1,14–1,68 для увеличения диаметра ЛП на каждые 5 мм) [152]. В мета-анализе 85 исследований, включавшем 16 126 пациентов, прошедших абляцию по поводу ФП, диаметр ЛП ≥ 50 мм и его максимальный объем >150 мл являлись сильными предикторами рецидива ФП (соответственно, отношение шансов [ОШ]: 2,75; 95% ДИ: 1,7–4,6 и ОШ: 2,25; 95% ДИ: 1,1–5,6) [153].

В основе подобных взаимосвязей может лежать ряд механизмов [154]. Поскольку во время ФП теряется координированное сокращение миокарда предсердий, возникает снижение сердечного выброса. Для компенсации уменьшения объема выброса сердца, растет давление в предсердиях. Кроме того, по мере становления ФП теряется диастолическая комплаентность миокарда предсердий, то есть его способность подстраивать свои структурно-функциональные характеристики и напряжение стенки под меняющиеся параметры гемодинамики. В результате гемодинамической нагрузки, вызванной повышением давления в предсердиях, увеличивается размер ЛП. К основным механизмам дилатации ЛП на фоне ФП можно отнести электрическое и структурное ремоделирование, нарушение обмена вещества в миокарде, влияние

нейрогормональной активации, а также вялотекущее воспаление [155]. Кроме того, ФП приводит к обширным изменениям в клеточных структурах предсердий, включая потерю миофибрилл, накопление гликогена, изменения формы и размера митохондрий, фрагментацию саркоплазматической сети и дисперсию хроматина ядер [155].

При анализе параметров **систолической функции ЛЖ** в настоящей работе выявлено, что у больных с постоянной/персистирующей формами ФП в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП статистически значимо меньше ударный объем и ФВ ЛЖ (хотя медиана ФВ в группе пациентов постоянной/персистирующей формами ФП соответствовала нормальным значениям); кроме того, статистически значимо больше пациентов имели промежуточную ФВ (40-49%) и, соответственно, статистически значимо меньше больных - нормальную ФВ ($\geq 50\%$).

Сходные данные были получены в работе [156], где сравнивались клиничко-анамнестические данные госпитализированных в стационар пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП. В исследование вошли 115 пациентов (30 пациентов с пароксизмальной ФП и 85 пациентов с постоянной формой аритмии). Пациенты с постоянной ФП в сравнении с больными с пароксизмальной формой, среди прочего имели статистически значимо более низкую фракцию выброса ЛЖ – соответственно $41,0 \pm 11,9\%$ против $53,3 \pm 11,2\%$ ($p=0,01$).

В другом исследовании [157] выполнялся сравнительный анализ клиничко-анамнестических характеристик, сопутствующих заболеваний, структуры назначения оральных антикоагулянтов и исходов у пациентов с ФП ($n=2149$; средний возраст $67,8 \pm 13,0$ лет). Подобно настоящей работе авторы разделили всех участников на две группы в зависимости от формы ФП: (1) с пароксизмальным ее вариантом ($n=769$) и (2) непароксизмальным (иными словами персистирующая+перманентная ФП; $n=1380$). В числе прочих результатов было установлено, что во второй группе статистически значимо чаще встречалось выраженное снижение ФВ ЛЖ ($<30\%$) – соответственно, в 7,0% и 2,0% случаев, ее умеренное снижение (согласно дизайну исследования под таковым понималось значение ФВ ЛЖ 30-50%) – соответственно, 24,1% против 11,9%, а также реже встречалась сохраненное ее значение ($\geq 50\%$) – соответственно, 68,9% против 86,2% ($p<0,001$ для всех представленных сравнений). Сходные данные были получены также Y.Namatani и соавт. [158] и U.M. Mogensen и соавт. [159].

В основе снижения глобальной систолической функции левого желудочка у пациентов с ФП может лежать множество дезадаптивных процессов [133, 160]. Как уже указывалось выше, изначально дебют ФП может сопровождаться снижением сердечного выброса [133]. В частности, пациенты с симптомной сердечной недостаточностью и ФП имеют сниженный ударный объем, сердечный выброс, пиковое потребление миокардом кислорода и пиковую сократимость по

сравнению с лицами с синусовым ритмом [133]. Диссинхрония предсердий и желудочков способствует нарушению диастолического наполнения ЛЖ, снижению УО, увеличению среднего диастолического давления в предсердиях и снижению сердечного выброса примерно на 20% [160]. Кроме того, дополнительным фактором, ухудшающим функцию желудочков и общий гемодинамический статус служит нерегулярность желудочкового ритма, что снижает сердечный выброс, повышает давление в правом предсердии и увеличивает давление заклинивания легочной артерии. Персистирующее повышение давления наполнения ЛЖ также может вести к перегрузке миокарда и дальнейшему увеличению давления наполнения. ФП также провоцирует ремоделирование на уровне самих кардиомиоцитов, тем самым предрасполагая к сердечной недостаточности: сюда относится нарушение кальциевого тока через L-каналы, изменения в коннекстинах - интегральных мембранных белках ионных каналов, сопутствующая нейрогуморальная активация и системное воспаление [160].

При анализе параметров **диастолической функции ЛЖ** нами отмечено, что у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП были статистически значимо большие значения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (пик E), ускорения пика E, скорости трикуспидальной регургитации, а также статистически значимо меньше время изоволюмического расслабления. Подобные функциональные изменения могут свидетельствовать о повышении давления наполнения ЛЖ, косвенно отражая как процессы нарушения диастолической функции миокарда ЛЖ, так и указывая на повышение его жёсткости [117, 118].

Как было упомянуто выше, ФП ассоциируется с множеством нарушений, ведущих к повышению давления наполнения ЛЖ, что в дальнейшем способно провоцировать и снижение глобальной систолической функции сердца [160].

В литературе имеются данные, которые отчасти соотносятся с результатами настоящего исследования. Так, в исследовании Т. Fuchs и соавт. [161] проводился сравнительный анализ структуры и функции сердца у пациентов с постоянной, пароксизмальной формой ФП и лицами с синусовым ритмом. В работу вошли 83 пациента, из них 32 больных имели постоянную ФП на протяжении ≥ 6 месяцев; 29 больных имели синусовый ритм на момент осмотра и документированную пароксизмальную ФП; 22 пациента – синусовый ритм без эпизодов ФП. В результате установлено, что у пациентов с постоянной ФП в сравнении с больными с пароксизмальной ФП было статистически значимо меньше время изоволюмического расслабления ЛЖ, соответственно, 65 ± 16 мс против 82 ± 21 мс и статистически значимо больше скорость пика E - 100 ± 12 см/сек против 75 ± 16 см/сек ($p < 0,001$ в обоих случаях) [161].

При анализе **стрейна, скорости стрейна и расчетных показателей жесткости ЛЖ и ЛП** нами установлено, что у больных с постоянной/персистирующей формами ФП в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП были статистически значимо меньше абсолютные значения глобального продольного стрейна ЛЖ, глобального циркулярного стрейна ЛЖ, усредненного стрейна ЛП, усредненной скорости стрейна ЛП, индекса растяжимости ЛП, а также статистически значимо больше значения индекса жесткости ЛП [148, 162]. Полученные результаты могут свидетельствовать о более высокой жесткости миокарда ЛЖ и ЛП у пациентов с постоянной/персистирующей ФП, которая, вероятно, обусловлена процессами фиброза сердечной мышцы.

Продольный стрейн представляет собой чувствительный маркер доклинического поражения миокарда, отражающий дисфункцию миокарда и его фиброз, в том числе у пациентов с ФП [25]. В доступной литературе имеются единичные работы, результаты которых соотносятся с полученными в настоящем исследовании данными.

Так, А. Lenart-Migdalska и соавт. [26] провели оценку продольного стрейна ЛП и его возможных детерминантов у пациентов с пароксизмальной (n=16), персистирующей (n=14) и постоянной (n=28) формами ФП. Согласно полученным результатам, у пациентов с пароксизмальной ФП отмечалось статистически значимо более высокое значение стрейна ЛП ($15,7 \pm 12,0\%$) по сравнению с пациентами с персистирующей ($4,3 \pm 7,9\%$) и постоянной формами ($5,8 \pm 7,8\%$; $p=0,003$ в обоих случаях).

В другой работе [28, 132, 148] анализировались структурно-функциональные изменения ЛП у пациентов с разными формами ФП с использованием внутрисердечной эхокардиографии, а также оценивалась их динамика после проведения радиочастотной абляции. В исследование вошел 31 пациент с пароксизмальной и персистирующей ФП, а также 34 пациента без ФП. У пациентов с персистирующей ФП исходно отмечались статистически значимо более низкие значения пикового продольного стрейна ЛП и его скорости на уровне эндокарда и миокарда по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП и больными с синусовым ритмом без ФП ($p < 0,001$ во всех случаях). Кроме того, у пациентов с персистирующей ФП выявлены статистически значимо более низкие показатели глобального пикового продольного и пикового систолического стрейна ЛЖ на уровне эндо- и миокарда по сравнению с группой пароксизмальной ФП ($p < 0,04$ во всех случаях). После процедуры абляции наблюдалось статистически значимое улучшение (увеличение) этих показателей только у пациентов с персистирующей ФП [28, 132, 148]. Сходные результаты относительно глобального продольного стрейна ЛЖ были получены и в мета-анализе [163]: у пациентов с постоянной ФП отмечалось снижение продольной деформации ЛЖ и его скорости по сравнению с другими формами данного нарушения ритма ($p < 0,001$ во всех случаях).

Еще в одном исследовании [31] изучались параметры ремоделирования ЛП и ЛЖ у пациентов с различными формами ФП на основании данных speckle tracking эхокардиографии. В исследование вошли 463 пациента с ФП, из которых 284 пациента имели пароксизмальную форму ФП и 179 пациентов – персистирующую, и 102 человека с синусовым ритмом без ФП (контрольная группа). Установлено, что у пациентов с ФП, в сравнении с лицами с синусовым ритмом, была снижена продольная деформация ЛП в фазу резервуара и ФВ, а также отмечались меньшие значения глобального продольного стрейна ЛП (для всех параметров $p < 0,001$ при сравнении групп с синусовым ритмом, пароксизмальной ФП и персистирующей ФП). У пациентов с персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой ФП был ниже стрейн ЛП (соответственно, 19% [14%; 28%] и 28% [21%; 33%], $p < 0,05$). Аналогичным образом в группе персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной отмечались статистически значимо ($p < 0,05$) меньшие абсолютные значения глобального продольного стрейна ЛЖ (соответственно, $-14,1 \pm 3,5\%$ и $-16,9 \pm 3,3\%$). Больные с ФП вне зависимости от факта расширения полости ЛП имели меньший стрейн ЛП в фазу резервуара и более низкие показатели ФВ ЛЖ и его глобального продольного стрейна в сравнении с участниками с синусовым ритмом [31].

В доступной литературе имеется также единичные работы, в которых были выявлены **более высокие значения индекса жесткости ЛП и более низкие значения индекса растяжимости** у пациентов с постоянной и/или персистирующей ФП в сравнении с пароксизмальной формой ФП [133, 148, 150, 164]. В частности, в работе I.M. Khurram и соавт. [133, 148, 164] изучался индекс жёсткости ЛП и его взаимосвязь с клиническими исходами у пациентов с ФП после катетерной абляции. Всего в исследование вошло 219 пациентов с ФП, направленных на процедуру катетерной абляцию (из них 59% имели пароксизмальную форму ФП, остальные – персистирующую; средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc - $1,7 \pm 1,4$). В отличие от настоящего диссертационного исследования в описываемой работе структурно-функциональные показатели миокарда оценивались посредством магнитно-резонансной томографии, а индекс жёсткости ЛП, рассчитывался как отношение изменения давления в ЛП к изменению объема в фазу пассивного наполнения ЛП ($\Delta P / \Delta V$). Среди полученных результатов было обнаружено, что индекс жёсткости ЛП в группе пароксизмальной ФП ($0,51 \pm 0,4$) имел статистически значимо ($p < 0,001$) меньшие значения в сравнении с пациентами с персистирующей ФП ($0,73 \pm 0,6$), что соотносится в общем виде и с выводами настоящего исследования [164].

В другой упомянутой выше работе [150] изучались структурные и функциональные особенности ЛП у пациентов с ФП ($n=971$). Количество пациентов с пароксизмальной, персистирующей и перманентной формой ФП составило, соответственно, 33%, 21% и 46%. В

структуре полученных авторами результатов обращается на себя внимание статистически значимое ($p < 0,001$) снижение величины индекса растяжимости ЛП в ряду «пароксизмальная-персистирующая-постоянная» форма ФП – соответственно, 74% [53; 96], 61% [46;79], 53% [38;76]. Интересно отметить, что в том же ряду групп статистически значимо возрастали индекс объема ЛП и его диаметр, скорость пика E ($p < 0,001$ во всех случаях), а для соотношения $E/e'_{\text{сред}}$ статистически значимых различий получено не было. Все указанные закономерности также соответствуют результатам настоящего диссертационного исследования [150].

В настоящей работе также проводился **линейный регрессионный анализ взаимосвязей сывороточных маркеров фиброза миокарда с расчетными показателями на основе эхокардиографических данных, косвенно характеризующими упруго-эластические свойства миокарда левых отделов сердца, их жесткость, функцию расслабления и сопряженность с системной гемодинамикой.** В результате проведения линейного регрессионного анализа в общей группе пациентов с ФП, включенных в исследование на 2 этапе и у которых был определен уровень маркеров фиброза сердца в сыворотке крови, установлена статистически значимая прямая линейная зависимость соотношений $E/e'_{\text{сред}}$ и $E/e'_{\text{лат.}}$, ускорения максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (ускорения пика E) от уровня галектина 3. Аналогичным образом соотношение $E/e'_{\text{сред}}$ напрямую коррелировало с уровнем TGF- $\beta 1$, а коэффициент диастолической эластичности ЛЖ с уровнями P3NP и P1CP. Артериальный комплаенс демонстрировал обратную зависимость от P3NP и P1CP, а эффективная артериальная эластичность - прямою с P1CP. В общем плане похожие закономерности были обнаружены в группах пациентов с пароксизмальной ФП и персистирующей/постоянной формой ФП. Кроме того, в группе пароксизмальной ФП глобальный продольный стрейн ЛЖ коррелировал с уровнями галектина 3 и с TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови.

Следует отметить, что рассчитанные на основании эхокардиографических данных показатели, с которыми выявлены статистически значимые взаимосвязи маркеров обмена коллагена и процессов клеточной дифференцировки и синтеза экстрацеллюлярного матрикса, в той или иной степени характеризуют жесткость миокарда ЛЖ и ЛП, которая в известной степени зависит от выраженности фиброза миокарда [39, 165-167]. Так, $E/e'_{\text{сред.}}$, $E/e'_{\text{лат.}}$ и ускорение пика E служат мерой давления наполнения левого желудочка и характеризует процессы релаксации его миокарда в фазу диастолы [117, 118], а стрейн ЛП может служить непосредственным предиктором фиброза его миокарда [168, 169]. Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ отражает изменение давления в полости ЛЖ при известном изменении объема камеры в конце диастолы и отражает пассивную жесткость ЛЖ в данную фазу сердечного цикла [167]. Эффективная артериальная эластичность представляет собой интегративный показатель

физических свойств сосудистой системы и постнагрузки на левый желудочек, при этом не являясь прямой мерой жесткости сосудов, но в то же время заключая ее в себе вместе с прочими экстракардиальными факторами и пульсативными компонентами, формирующими сопротивление изгнанию крови из полости ЛЖ [165]. Наконец, артериальный комплаенс характеризует способность артериальной стенки растягиваться и увеличивать сосудистый объем при увеличении трансмурального давления, являясь величиной, обратной артериальной жесткости [170].

Говоря о диагностической значимости изучаемых в настоящем исследовании сывороточных маркеров следует сказать, что согласно современным представлениям [39] TGF- β 1 относится к цитокинам, выполняющим множество функций, и участвует в процессах клеточной пролиферации, апоптоза и миграции. Его избыточная экспрессия может вести к фиброзу миокарда [39]. Известно, что экспрессия TGF- β может увеличиваться после инфузии ангиотензина II, а количество его рецепторов второго типа (Tgf- β R2) и количество самого TGF- β 1 увеличивается в условиях экспериментального моделирования фиброза миокарда на лабораторных грызунах [171].

Галектин 3 представляет собой белок массой 29–35 кДа, относящийся к семейству лектинов и участвующий во многих биологических процессах в качестве белка, связывающего галактозиды [39]. Многие органы, включая сердце, экспрессируют галектин 3. Его важная роль в развитии фиброза миокарда заключается в стимуляции превращения покоящихся фибробластов в миофибробласты и в сборке и секреции белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибрин и фибронектин [39]. Галектин 3 участвует не только в продукции коллагена, но и в процессах его созревания и укрепления структуры (так называемый «кросслинкинг», когда в молекуле коллагена образуются перекрестные связи, укрепляющие его структуры с формированием жесткого каркаса). Наконец, галектин 3 может взаимодействовать с матричными белками, непосредственно участвуя в процессах фиброза. Отдельные молекулы галектина 3 могут образовывать димеры и сетчатые структуры, способствующие накоплению экстрацеллюлярного матрикса, ремоделированию сердца, в том числе с дебютом ФП [39].

В настоящей работе в крови пациентов также анализировалось содержание белков-предшественников коллагена - P3NP и PICP. P3NP отражает превращение предшественников коллагена в коллаген типа III, то есть характеризует коллагенообразование [39]. Следует отметить, что экстрацеллюлярный матрикс в основном состоит именно из коллагена типа I и типа III [172]. В физиологических условиях только очень небольшое количество пептидов проколлагена поддерживает структуру внеклеточного матрикса, и большинство

проколлагеновых пептидов разрушаются. При патологических состояниях снижается деградация коллагена типа I, что приводит к нарушению пропорций коллагена I и III к фиброзу миокарда [39]. Доказано, что PICP в крови может служить доказанным маркером фиброза миокарда, в частности в условиях "гипертонического сердца" [173], гипертрофической кардиомиопатии [174] и ФП [175].

В доступной литературе удалось найти единичную работу [176], где у пациентов с ФП, у которых планировалась процедура изоляции легочных вен (n=155), авторы выявили статистически значимую прямую корреляцию между индексом жесткости ЛП и P3NP – маркером синтеза коллагена.

Можно предположить, что полученные в настоящем диссертационном исследовании взаимосвязи между функциональными параметрами миокарда и маркерами обмена коллагена (P3NP и PICP) и молекулами, регулирующими активность миофибробластов, способность их к продукции экстрацеллюлярного матрикса (галектин-3), а также ответственными за регуляцию процессов клеточной пролиферации, апоптоза и миграции (TGF- β 1) [39] доказывают роль фиброза миокарда в генезе ФП, однако значимость конкретных процессов на гистологическом уровне, как дифференциально-диагностическая ценность отдельных маркеров требует более детальных и масштабных исследований.

В настоящем исследовании при сравнении уровня вышеперечисленных маркеров фиброза в сыворотке крови у пациентов с различными формами ФП (пароксизмальной и постоянной/персистирующей) мы не выявили статистических различий между группами. В доступной научной литературе подобные сравнительные исследования отсутствуют.

5.2.2. Обсуждение результатов тестирования когнитивных функций

Как известно, ФП увеличивает риск инсульта [76, 177], а инсульт увеличивает риск снижения когнитивных способностей и деменции [178]. Как следствие, ФП ассоциируется со снижением когнитивных функций и повышенным риском развития деменции [17, 179-182]. В основе такой взаимосвязи лежит процесс тромбообразования в полости ЛП, что может привести к субклинической церебральной эмболии: так, у пациентов с ФП при транскраниальной ультразвуковой доплерографии церебральные микроэмболы выявляют с частотой до 30% случаев [17]. Установлено также, что ФП увеличивает риск когнитивного снижения и деменции независимо от факта возникновения инсульта [17, 18].

Однако, литературные данные о взаимосвязи ФП с когнитивными нарушениями у пациентов без инсульта в анамнезе, противоречивы. В крупных исследованиях различного дизайна, в которых не выполнялась нейровизуализация, и в небольших по количеству включенных пациентов исследованиях, в которых оценивали результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, была обнаружена статистически значимая независимая связь между ФП и деменцией [17, 18, 182, 183]. Однако, в других исследованиях без нейровизуализации, в которые были включены пациенты пожилого и старческого возраста, не было выявлено значимого влияния ФП на состояние их когнитивных функций [184, 185]. В свете вышеизложенного, необходимо заметить, что с возрастом растет бремя полиморбидности - у пациентов "накапливаются" нейродегенеративные, сосудистые заболевания и метаболические заболевания, включая АГ, другие сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, преддиабет/сахарный диабет 2 типа. Это затрудняет определение относительного вклада отдельных факторов (в нашем случае ФП) в развитие когнитивного снижения и деменции у пациентов старших возрастных групп [17].

Для того, чтобы проверить, существует ли независимая связь между ФП (ее различными формами - пароксизмальной, персистирующей и постоянной) и когнитивными нарушениями, в настоящее исследование мы включили пациентов с ФП более молодого возраста, чем в ряде ранее проведенных исследований [184, 185] и использовали батарею когнитивных тестов (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС), тест последовательных соединений, тест вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), тест запоминания слов, тест словесно-цветовой интерференции (тест Струпа)) для углубленной оценки состояния различных когнитивных функций.

По результатам проведенного нами **тестирования когнитивных функций** [133, 186] было выявлено, что больные с постоянной/персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП имеют более выраженные когнитивные нарушения: среди них было статистически значимо больше пациентов, набравших ≤ 17 баллов по MoCA тесту ($p=0,023$), а также ≤ 24 баллов по КШОПС ($p=0,023$), кроме того они назвали статистически значимо меньшее количество слов при непосредственном воспроизведении в тесте запоминания 10 слов (Word-List Recall тест), $p=0,043$) и статистически значимо меньше слов в тесте на литеральные и категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций; $p=0,008$ и $p=0,046$ соответственно) [133, 186]. 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 MoCA-тесту и КШОПС), а также снижение беглости речи, темпа нервно-психических процессов, семантической памяти (один из типов долговременной памяти), слуховой кратковременной памяти, рабочей (оперативной) памяти [76, 177, 187].

Слуховая кратковременная память необходима человеку для удержания, обработки, понимания и усвоения разговорной речи в течение определенного промежутка времени, в реальной жизни - такого временного промежутка, которого достаточно, чтобы прореагировать на услышанное [187]. Семантическая память - это вид долговременной памяти, которая позволяет сохранять общие понятия, знания и факты (например, таблица умножения), которые могут быть описаны (декларированы) языковыми средствами [187-189].

Меньшее количество слов, названных пациентами с постоянной/персистирующей формами ФП при непосредственном воспроизведении в тесте "10 слов" (Word-List Recall тест), также может свидетельствовать о худшем состоянии у них (по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП) рабочей (оперативной) памяти [187, 190].

Оперативная (или рабочая) память - один из видов кратковременной памяти, она представляет собой совокупность процессов, позволяющих хранить и временно использовать информацию [190]. Рабочая память представляет собой когнитивную систему ограниченной ёмкости, она осуществляет временное хранение ограниченной по объему информации, при этом доступной для непосредственной обработки [190]. Рабочая память ассоциирована с состоянием другой когнитивной функции - внимания, а именно концентрацией внимания [190].

Меньшее количество слов, названных пациентами с постоянной/персистирующей формами ФП при выполнении теста вербальных ассоциаций, также может свидетельствовать о худшем состоянии у них (по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП) фонологической памяти [133, 186, 191]. Под фонологической памятью понимают способность удерживать в памяти звуки речи, что необходимо для устной речи и выполнения таких задач, как сравнение фонем и установление связи между фонемами (минимальная смыслоразличительная единица языка, не имеет самостоятельного лексического или грамматического значения, но служит для различения и отождествления значимых единиц языка (например, слов)) [192]. Фонологическая память помогает при чтении и слушании понимать предложения, поскольку позволяет запоминать последовательность слов по порядку [191]. Фонологическая память имеет ключевое значение в развитии навыков устной и письменной речи [191].

По сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП (контрольная группа) у больных с пароксизмальной формой ФП выявлено лишь одно статистически значимое

отличие: при проведении Word-List Recall теста (тест "10 слов") пациенты с пароксизмальной ФП назвали меньше слов при непосредственном воспроизведении, чем пациенты без ФП, что свидетельствует о снижении у них оперативной (рабочей) памяти, слуховой кратковременной памяти [133, 186, 187].

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 MoCA тесту ($p=0,002$), а также ≤ 24 баллов по КШОПС ($p=0,039$), кроме того они назвали статистически значимо меньше слов как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении (Word-List Recall тест (тест "10 слов"), $p=0,001$ и $p=0,007$ соответственно). Следовательно, у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП чаще распространено выраженное нарушение глобального когнитивного функционирования (итоговое число баллов по MoCA-тесту и КШОПС), а также имеют место снижение беглости речи, слуховой кратковременной памяти, оперативной (рабочей) памяти, семантической (один из видов долговременной) памяти.

Полученные нами данные совпадают с результатами субанализа исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) [18], в котором оценивалась взаимосвязь между формами ФП (постоянная и др.) и когнитивным статусом пациентов. Согласно результатам этого субанализа, в целом по всей когорте, после поправки на инсульт с клиническими проявлениями в анамнезе, не было выявлено статистически значимой связи между ФП и наличием когнитивных нарушений. Однако, в отличие от результатов в общей группе (когорте) больных, в подгруппе пациентов с персистирующей формой ФП после поправки на дополнительные факторы риска, включая инсульт в анамнезе (как с наличием симптоматики, так без таковой), АГ, ХСН, ФВ ЛЖ, наличие данной формы ФП было статистически значимо взаимосвязано с более низким уровнем когнитивного функционирования (авторы определяли интегральный показатель) по сравнению с пациентами без ФП. В этом исследовании для оценки когнитивных функций в том числе были использованы тест повторения цифр в обратном порядке, тест построения маршрута и тест вербальных ассоциаций. Основываясь на полученных данных, авторы сделали вывод о том, что у пожилых больных с персистирующей формой ФП, в сравнении с участниками без ФП, хуже исполнительные функции и речевое функционирование. В то же время в данной работе не было получено доказательств наличия взаимосвязи между пароксизмальной ФП и снижением когнитивных функций [18]. Наши данные близки к результатам субанализа исследования ARIC: мы обнаружили единственное статистически значимое отличие в состоянии когнитивных функций у пациентов с пароксизмальной формой ФП в сравнении с пациентами с сердечно-

сосудистыми заболеваниями без ФП (контрольная группа), при этом мы выявили более выраженные статистически значимые отличия в состоянии когнитивных функций у пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП, с одной стороны, пациентами с пароксизмальной формой ФП и пациентами контрольной группы, с другой. Указанные непринципиальные различия между нашими результатами и результатами субанализа исследования ARIC, очевидно, обусловлены использованием различных когнитивных тестов.

S. Knecht и соавт. [17] оценили взаимосвязь формы ФП (пароксизмальная или постоянная) с выраженностью КН у пациентов без инсульта и деменции в анамнезе (в целом 122 пациента с ФП), а также у пациентов без ФП (n=563); возраст пациентов в этом исследовании колебался от 37 до 84 лет, для оценки состояния когнитивных функций авторы использовали единственный тест - КШОПС. В результате, у больных с постоянной формой ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП была обнаружена лишь тенденция ($p=0,062$) к худшему выполнению заданий, оценивающих состояние памяти [17].

Наши результаты частично сопоставимы с результатами исследования S. Knecht и соавт. [17]: по данным результатов настоящего диссертационного исследования медиана интегрального показателя КШОПС статистически значимо не различалась между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей/постоянной формами ФП. Однако, в группе пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП было статистически значимо больше лиц с итоговым баллом по КШОПС ≤ 24 ($p=0,023$) (подобные данные в работе S. Knecht и соавт. [17] не были проанализированы). Кроме того, пациенты, принимавшие участие в исследовании S. Knecht и соавт. [17] были значительно моложе (60 ± 12 лет) и реже имели сопутствующие заболевания, являющиеся признанными факторами риска развития когнитивных нарушений - сахарный диабет (10,3%) и АГ (47,1%). В качестве сравнения - в нашем исследовании медиана возраста включенных пациентов составила 73 [64,75;76,5] и 78,5 [68;83] лет для пациентов с пароксизмальной и постоянной/персистирующей формами ФП соответственно, сахарный диабет 2 типа в качестве сопутствующего заболевания имел место в 21,4% и 31,5% случаев соответственно, АГ - в 94,3% и 100% случаев соответственно.

Когнитивный статус пациентов с ФП в зависимости от ее формы (пароксизмальной или персистирующей) с использованием специальной батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) оценивали F. Gaita и соавт. [193]. В результате проведенного исследования авторы установили, что итоговый балл по данному тесту был статистически значимо ниже как у пациентов с пароксизмальной, так и у больных с персистирующей формами ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом без ФП ($86,2 \pm 13,8$ балла, $82,9 \pm 11,5$ балла и $92,4 \pm 15,4$ балла

соответственно; $p < 0,01$ для обоих сравнений), однако статистически значимых различий между группами больных с пароксизмальной и персистирующей ФП выявлено не было ($p = 0,08$). При анализе состояния отдельных когнитивных функций между пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП было обнаружено единственное статистически значимое различия ($p = 0,04$) - этим когнитивным доменом оказались зрительно-пространственные навыки (средний балл по субтесту, по которому оценивали состояние данной когнитивной функции, составил, соответственно, $89,9 \pm 18,2$ и $84,8 \pm 14,8$ баллов) [193].

Имеющиеся отличия результатов нашего исследования и исследования F. Gaita и соавт. [193] обусловлены различиям в методологии оценки когнитивных функций (были использованы разные когнитивные тесты), а также отличиями в возрасте участников исследования и количестве имеющихся у них сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на состояние когнитивных функций. Так, больные, принимавшие участие в работе F. Gaita и соавт. [193], были существенно моложе (средний возраст пациентов с пароксизмальной формой ФП составлял $58,6 \pm 10,2$ лет, с персистирующей формой ФП - $61,2 \pm 10,9$ лет; для сравнения - в нашей работе медиана среднего возраста у пациентов с пароксизмальной ФП достигала 73 [64,75;76,5] лет, а у больных с персистирующей/постоянной формами ФП - 78,5 [68;83] лет), а среди их сопутствующих заболеваний реже присутствовали такие заболевания, ассоциированные с когнитивными нарушениями, как АГ (в 51,1% и 52,2% случаев у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП соответственно) и сахарный диабет 2 типа (в 5,6% и 7,8% случаев соответственно); для сравнения: в нашей диссертационной работе АГ имела место в 94,3% и 94,4% случаев у больных с пароксизмальной и постоянной/персистирующими формами ФП соответственно, а сахарный диабет 2 типа - 21,4% и 31,5% соответственно. F. Gaita и соавт. [193] использовали в своей работе тест RBANS, разработанный для диагностики деменции и додементных когнитивных нарушений, состоящий из 5 разделов (субтестов) - Immediate memory (кратковременная память), Visuospatial/constructional (визуально-пространственное мышление), Language (речь), Attention (внимание), Delayed memory (долговременная память) [193, 194], а в нашем исследовании мы применили MoCA-тест, КШОПС, тест вербальных ассоциаций (категориальные и литеральные ассоциации), тест запоминания 10 слов, тест построения маршрута и тест Струпа. MoCA-тест был разработан для скрининговой оценки таких когнитивных доменов, как внимание (концентрация внимания), память, речь, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентация; тест считается высокочувствительным и специфичным для выявления сосудистых когнитивных нарушений, в том числе додементных [70, 76, 177, 186, 187]. КШОПС была специально создана для скрининга болезни Альцгеймера (нейродегенеративные когнитивные нарушения), данный тест мало

чувствителен для выявления додементных когнитивных нарушений [69, 76, 177, 186, 187]. КШОПС позволяет провести оценку памяти, внимания, ориентации, счёта, зрительно-пространственных функций [76, 177, 186, 187]. Тест вербальных ассоциаций исследует беглость речи, скорость нейро-когнитивных процессов, состояние семантической и фонологической памяти [17, 76, 177, 186, 187]. Для сниженной семантической памяти характерно преимущественное снижение числа слов в пробе по категориальным ассоциациям, что чаще всего наблюдается при болезни Альцгеймера или семантической деменции [76, 177, 186]. Тест "10 слов" позволяет выявить специфический тип нарушений памяти, характерный для болезни Альцгеймера (так называемый "гиппокампальный" тип мнестических нарушений): по результатам выполнения теста определяется существенная разница в количестве воспроизведенных слов между непосредственным и отсроченным воспроизведением слов в виде дефицита отсроченного воспроизведения, кроме того, определяется неэффективность подсказок при воспроизведении слов [17, 76, 177, 186, 187]. Для сосудистой когнитивных нарушений и заболеваний с преимущественным поражением подкорковых базальных ганглиев характерно снижение памяти принципиально иного характера: количество слов при непосредственном и отсроченном воспроизведении различается незначительно, при этом пациент может вспомнить слово при предъявлении ему подсказки семантической категории [17, 76, 177, 186, 187]. Тест Струпа позволяет оценить внимание, гибкость/ригидность когнитивных процессов и состояние исполнительных (управляющих) функций [17, 186, 187]. Тест последовательных соединений (син. тест построения маршрута, тест прокладывания маршрута, тест прокладывания пути) предназначен для исследования внимания, исполнительных (управляющих) функций, он позволяет оценить скорость и гибкость/ригидность когнитивных процессов, визуальное (зрительное) восприятие (визуальное/зрительное сканирование) [17].

В доступной отечественной научной литературе мы обнаружили единственное опубликованное исследование, в котором сравнивалось состояние когнитивных функций пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП и не было обнаружено статистически значимых различий, что сами авторы объясняют малым объемом выборки (всего в исследование было включено 25 пациентов с ФП, количество больных с разными ее формами в публикации не приведено) [133, 186, 195].

Таким образом, результаты настоящего диссертационного исследования позволяют сделать вывод о неблагоприятном влиянии любой формы ФП, в том числе пароксизмальной, на когнитивное функционирование пациентов, однако больные с постоянной и персистирующей формами ФП имеют более выраженные когнитивные нарушения, как по сравнению с пациентами

с пароксизмальной формой ФП, так и по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу пациентами с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП [133, 186].

В настоящее время считается, что у пациентов с ФП наличие когнитивных нарушений и степень их выраженности ассоциирована с церебральной микроангиопатией [196]. Особый интерес у данной категории больных вызывает проблема наличия церебральных микрокровоизлияний (одно из проявлений церебральной микроангиопатии), также ассоциированных с наличием и темпом прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с ФП [197], поскольку микрокровоизлияния с высокой долей вероятности могут быть ассоциированы с применением антикоагулянтов.

Причинами ишемического повреждения головного мозга у пациентов с ФП, по всей вероятности, являются существенное снижение мозгового кровотока в условиях нарушения сердечного ритма и его значительной вариабельности [198], кардиогенная эмболизация мелких артерий, кровоснабжающих головной мозг, особенно его глубинные отделы, а в случае пароксизмальной формы ФП - еще и эпизоды резкого снижения сердечного выброса и системного АД во время пароксизма [198, 199]. Связь между снижением церебральной перфузии и состоянием когнитивных функций КН у больных с ФП без инсульта в анамнезе, была выявлена, в частности, в работе отечественных авторов Е.С. Деревниной и соавт. [200]: у абсолютного большинства (94%) включенных в исследование пациентов с ФП были обнаружены когнитивные нарушения, степень тяжести которых была ассоциирована со снижением показателей, характеризующих церебральную перфузию. В свете вышеизложенного заслуживают также упоминания результаты исследования M.L. Alosco и соавт. [201] (187 пациентов без инсульта в анамнезе, у 1/3 имела место ФП в сочетании с сердечной недостаточностью). При оценке результатов проведенной ультразвуковой доплерографии (регистрировали показатели кровотока в средних мозговых артериях) было обнаружено, что у больных с ФП в отличии от пациентов контрольной группы (пациенты с синусовым ритмом) показатели сердечного выброса и мозгового кровотока были статистически значимо ниже, и при этом результаты выполнения ряда когнитивных тестов оказались статистически значимо хуже. Обращает на себя внимание тот факт, что у включенных в цитируемое исследование больных отсутствовали окклюзирующего поражения церебральных артерий. Наличие указанных многообразных механизмов формирования когнитивных нарушений у пациентов с различными формами ФП [196-201] делает еще более сложным их диагностику и диктует необходимым разработку дифференцированного подхода к ведению данной категории больных.

Хорошо известно, что уровень когнитивного функционирования зависит от психического статуса пациента - наличия у него тревожных и/или депрессивных расстройств, которые

обуславливают снижение когнитивных функций [202-204]. Однако в настоящем исследовании мы не обнаружили статистически значимых различий в значениях итогового балла по использованным шкалам депрессии и тревоги между группами больных с пароксизмальной и постоянной/персистирующей ФП. Данный факт косвенно свидетельствует против того, что данный патофизиологический механизм вносит существенный вклад в формирование тех различий в когнитивном функционировании пациентов с различными формами ФП [133, 186], которые мы обнаружили в настоящем исследовании и подробно обсуждаем выше.

Установлено, что ФП достаточно часто ассоциирована с тревожными и депрессивными расстройствами: так, у пациентов с ФП депрессивные расстройства выявляются с частотой до 38%, а тревожные расстройства - до 35% [205-208]. Депрессия и тревожное расстройство могут быть сосуществующими с ФП заболеваниями, но ФП может выступать и как самостоятельный психогенный триггер для развития данных психических расстройств [209, 210].

Сопутствующие тревожные и депрессивные расстройства у больных с ФП могут оказывать существенное влияние на их приверженность к лечению, которая, в свою очередь, опосредованно оказывает влияние на течение и прогноз заболевания [211]. Пациенты с ФП и сопутствующими тревожными реакциями излишне часто обращаются за консультациями в амбулаторные медицинские учреждения, среди них выше частота вызовов скорой медицинской помощи и частота госпитализаций, что обуславливает повышение расходов на здравоохранение [212, 213], тогда как депрессивные реакции ассоциируются с худшим выполнением медицинских рекомендаций, а том числе и в отношении приема антикоагулянтной терапии [211, 212, 214].

В настоящем исследовании согласно результатам тестирования по шкале Гамильтона легкое депрессивное расстройство выявлено у 21,4% пациентов с пароксизмальной формой ФП (1 группа) и у 20,4% больных с постоянной / персистирующей формами ФП (2 группа), депрессивное расстройство средней степени тяжести – у 5,7% и 5,6% пациентов соответственно; у 2-х пациентов с пароксизмальной формой ФП констатировано депрессивное расстройство тяжелой степени (2,9%), тогда как во 2-ой группе (постоянная/персистирующая формы ФП) таких больных не было. Однако, статистически значимых различий между группами, т.е. между пациентами с различными формами ФП, выявлено не было [133, 186]. По результатам тестирования по шкале Бека тревожное расстройство легкой выраженности отмечено у 7,1% больных с пароксизмальной формой ФП (1 группа) и у 16,7% пациентов с постоянной/персистирующей формами ФП (2 группа), тревожное расстройство средней выраженности – у 14,3% и у 18,5% больных в 1 и 2 группах соответственно, а тревожное расстройство высокой выраженности – у 14,3% и у 5,6% пациентов соответственно [133, 186]. Но и в данном случае различия между группами (пациенты с разными формами ФП) оказались

статистически не значимыми. В целом, тревога имела место у 43% пациентов с пароксизмальной формой ФП и у 54% больных с постоянной/персистирующей формами ФП, а депрессия выявлялась с одинаковой частотой в 39% у пациентов обеих групп [133, 186].

Литературные данные, посвященные различиям в психическом статусе пациентов с различными формами ФП (пароксизмальной, персистирующей, постоянной) немногочисленны [133, 186, 215-218], и, в основном, исследователи сравнивают состояние психического статуса пациентов с различными формами ФП с таковым у лиц контрольной группы, в качестве которых в разных исследованиях выступают либо пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями без ФП, либо здоровые лица. Так, О.В. Евсина и С.С. Якушин [215] обследовали 112 больных с разными формами ФП и установили, что у 15,2% пациентов имеется субклинически выраженная депрессия, а у 13,4% - клинически выраженная депрессия легкой и умеренной степени тяжести; наличие тревоги констатировано авторами в 26,8% случаев. Для оценки психического статуса пациента исследователи применяли адаптированную русскую версию госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкалу депрессий Монтгомери-Асберга (MADRS), опросник Спилберга-Ханина для определения личностной тревожности [215]. Кроме того, авторы обнаружили, что тревожно-депрессивные расстройства преобладают у пациентов с пароксизмальной формой и персистирующей формами ФП (по сравнению с постоянной формой ФП): при пароксизмальной форме ФП в 46,8% случаев констатирована депрессия, при персистирующей форме ФП в 53,3% случаев - тревога, что, по мнению авторов, может быть обусловлено нозогенным характером данных состояний [215].

О.Н. Скурихина и О.Н. Миллер [216] наблюдали 177 больных в возрасте 46-65 лет (средний возраст 54,6 лет), перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, из них 60 (33,9%) женщин: все пациенты в зависимости от отсутствия или наличия ФП и ее формы (пароксизмальная или постоянная), были разделены на 3 группы (1 группа – пациенты с ИБС без ФП, 2 группа – пациенты с ИБС и пароксизмальной формой ФП, 3 группа - больные с ИБС и постоянной формой ФП). Для оценки психического статуса пациентов авторы также использовали шкалу HDRS. В результате проведенного исследования клинический уровень тревоги был выявлен у 36,6% пациентов с сопутствующей пароксизмальной формой ФП (средний балл составил 13,2) и у 63,4% больных с сопутствующей постоянной формой ФП (средний балл 12,9), что оказалось статистически значимо выше, чем у пациентов без сопутствующей ФП (36,8% случаев, средний балл 12,4). Однако, авторы не проводили статистических анализ выявленных различий между пациентами 2 и 3 групп, т.е. больными с пароксизмальной формой ФП vs пациентов с постоянной формой ФП [216]. У пациентов с сопутствующей пароксизмальной ФП клинически выраженная депрессия обнаружена в 37,5%

случаев, субклиническая депрессия - в 62,5% случаев, тогда как у больных с сопутствующей постоянной формой ФП – в 62,7% и в 37,3% случаев соответственно, а у пациентов без сопутствующей ФП – в 37,2% и в 62,8% случаев соответственно; все перечисленные различия были статистически значимы по сравнению с группой без сопутствующей ФП ($p < 0,05$), однако и в отношении частоты депрессивных расстройств авторы не сравнивали между собой пациентов с различными формами сопутствующей ФП [216]. Т. Деменко и Г.А. Чумакова [217] выявили симптомы легкого депрессивного расстройства у 21,1% пациентов с пароксизмальной ФП и у 12,0% больных с постоянной формой ФП (различия между группами статистически не значимы, $p > 0,05$; авторы использовали шкалу самооценки депрессии Цунга); по шкале Спилбергера-Ханина авторы зафиксировали повышенную личностную тревожность в 67,3% и в 74,0% случаев в группе с пароксизмальной ФП и в группе с постоянной ФП соответственно (значение достоверности авторы в публикации не приводят). R. Dąbrowski и соавт. в своем исследовании (155 пациентов с ФП в возрасте 35-83 лет, в том числе 61 пациент с пароксизмальной ФП, 46 пациентов с персистирующей ФП и 43 пациента с постоянной ФП, и 70 здоровых лиц) установили, что частота симптомов депрессии (авторы использовали шкалу депрессии Бека) была статистически значимо ($p < 0,01$) больше у пациентов с любой формой ФП по сравнению со здоровыми лицами: у пациентов с пароксизмальной формой ФП она составила 10,8%, у больных с персистирующей формой ФП – 10,0%, у пациентов с постоянной формой ФП – 10,1%, у здоровых лиц - 5,7% [133, 186, 218].

Следовательно, полученные нами данные в плане глобального вывода совпадают с данными литературы: у пациентов с любой формой ФП часто имеют место тревожные и депрессивные расстройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 и 5 соответственно, $p=0,002$; медиана итогового балла по шкале Чарлсон 6 и 5 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 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 с постоянной/пароксизмальной формами ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП чаще встречалась сопутствующая ХСН ($p<0,001$), в том числе тяжелая ХСН III/IV ФК по NYHA (49,1% и 17,1% соответственно, $p<0,001$), а диагноз "хронический гастрит неуточненный" фигурировал только у пациентов с пароксизмальной формой ФП (18,1% против 0%, $p=0,001$).

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.

Статистически значимые различия в частоте принимаемых препаратов между группами пациентов с различными формами ФП были зарегистрированы в отношении β -блокаторов ($p=0,03$), петлевых диуретиков ($p=0,002$), антагонистов альдостерона ($p<0,001$) и сахароснижающих препаратов ($p=0,003$), в том числе пероральных сахароснижающих средств в целом ($p<0,001$) и, в частности, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа ($p=0,005$): эти назначения были выявлены чаще у пациентов 2 группы (постоянная/персистирующая формы ФП) по сравнению с больными из 1 группы (пароксизмальная форма ФП). 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 (94,3% и 63,8% соответственно, $p<0,001$), в том числе и тяжелой ХСН III/IV ФК по NYHA (49,1% и 17,1% соответственно, $p<0,001$). Различия в частоте назначения сахароснижающих препаратов, по-видимому, обусловлены большей частотой сопутствующего сахарного диабета у пациентов 2 группы по сравнению с больными 1 группы (25% в 1 группе и 39,6% во 2 группе, $p=0,14$), а также, возможными различиями в его тяжести и длительности, поскольку частота встречаемости сахарного диабета 2 типа статистически значимо не различалась между группами.

С другой стороны, в первой группе пациенты статистически значимо чаще получали антиаритмическую терапию ($p<0,001$ между группами), 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 ЧСС.

Обращает на себя внимание тот факт, что 11,7% пациентов из 1 группы и 17% больных из 2 группы получали сопутствующую терапию НПВС, что повышает риск развития кровотечений, с другой стороны, препараты для защиты ЖКТ (в абсолютном большинстве случаев ИПП) получали лишь 31 (33,3%) и 14 (26,4%) больных в 1 и 2 группах соответственно (практически 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 увеличение риска как тромбозных осложнений, 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, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, петлевые диуретики). Пациентам с различными формами ФП в достаточно большом проценте случаев ПОАК назначаются в необоснованно низкой дозе (в 19% случаев при назначении ривароксабана и в 18,2% случаев при назначении апиксабана), тогда как прием ПОАК в необоснованно высоких дозах встречается в единичных случаях (1 пациент из обследованной нами когорты больных из 147 человек). Выявленный факт диктует необходимость оптимизации антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами ФП в условиях стационара.

При анализе данных ЭхоКГ у больных с постоянной/персистирующими формами ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП закономерно обнаружены статистически значимо большие линейные и объемные размеры ЛП (передне-задний размер ЛП ($p < 0,001$), максимальный и минимальный объемы ЛП ($p < 0,001$ для обоих сравнений), индекс объема ЛП ($p < 0,001$)) и статистически значимо меньшие значения показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (ударный объем ($p = 0,039$) и ФВ ЛЖ ($p < 0,001$)).

Также у пациентов с постоянной/персистирующими формами ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП давление наполнения ЛЖ и давление в полости ЛП выше, о чем косвенно свидетельствует статистически значимо более высокие значения ускорения пика E ($p = 0,036$; давление наполнения ЛЖ), скорости трикуспидальной регургитации ($p < 0,001$; давление в полости левого ЛП), а также статистически значимо меньшие значения времени изоволюмического расслабления ЛЖ ($p = 0,009$; давление наполнения ЛЖ).

Анализ деформационных характеристик миокарда левых отделов сердца и расчета показателей сопряженности работы сердца с показателями системной гемодинамики свидетельствует о более выраженных структурно-функциональных изменениях миокарда ЛЖ (глобальный продольный и глобальный циркулярный стрейн ЛЖ; $p < 0,001$ для обоих сравнений) и ЛП (усредненный стрейн ЛП, усредненная скорость стрейна ЛП, индекс жесткости ЛП, индекс растяжимости ЛП; $p < 0,001$ для всех сравнений), в том числе ввиду повышения их жесткости, у пациентов с постоянной/персистирующими формами ФП по сравнению с больными с пароксизмальной формой ФП.

При изучении возможной взаимосвязи между 4 биомаркерами фиброза сердца (PCIP, P3NP, галектин 3 и TGF-1 β) и ЭхоКГ параметрами у больных с различными формами ФП выявлено, что сывороточные уровни PCIP, P3NP, галектина 3 и TGF- β 1 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).

В дополнении к этому сывороточные уровни P1CP 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).

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 левого желудочка и отчасти систолической дисфункции миокарда левых камер сердца. 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 по сравнению с пациентами с пароксизмальной формой ФП имеют более выраженные когнитивные нарушения: среди них было статистически значимо больше пациентов, набравших ≤ 17 баллов по MoCA тесту ($p=0,023$), а также ≤ 24 баллов по КШОПС ($p=0,023$), кроме того они назвали статистически значимо меньшее количество слов при непосредственном воспроизведении (Word-List Recall тест, $p=0,043$) и статистически значимо меньше слов в тесте на литеральные и категориальные ассоциации (тест вербальных ассоциаций; $p=0,008$ и $p=0,046$ соответственно). 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 MoCA-тесту и КШОПС), а также снижение беглости речи, темпа нервно-психических процессов, семантической памяти (один из типов долговременной памяти), рабочей (оперативной) памяти, слуховой кратковременной памяти.

По сравнению с пациентами без ФП у больных с пароксизмальной формой ФП выявлено лишь одно статистически значимое отличие: при проведении Word-List Recall теста (тест "10 слов") пациенты с пароксизмальной ФП назвали меньше слов при непосредственном воспроизведении, чем пациенты без ФП, 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 MoCA тесту ($p=0,002$), а также ≤ 24 баллов по КШОПС

($p=0,039$), кроме того они назвали статистически значимо меньше слов как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении (Word-List Recall тест, $p=0,001$ и $p=0,007$ соответственно). 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 MoCA-тесту 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 когнитивные нарушения, 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 диссертационного исследования. Учитывая высокую распространенность ФП и высокий риск развития осложнений (инсультов и ХСН), у пациентов страдающих ФП, а также повышенный риск развития кровотечений, ассоциированных с приемом антикоагулянтов, 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 когнитивных функций пациентов с ФП для оценки темпа прогрессирования когнитивных нарушений и риска развития деменции у больных с разными формами ФП (пароксизмальной, персистирующей, постоянной), выделения комплекса значимых клинических прогностических маркеров повышенного риска развития деменции, а также факторов, позволяющих замедлить темпы прогрессирования когнитивных нарушений у этой категории больных с целью разработки эффективных методов профилактики деменции и коррекции когнитивных нарушений. Это позволит улучшить качество жизни пациентов с различными формами ФП, а также повысить их приверженность к лечению, что в итоге будет способствовать снижению сердечно-сосудистого риска, риска кровотечений и увеличению продолжительности жизни пациентов с 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 1-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 более 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 сердца (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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
АД - артериальное давление
АМКР - антагонисты минералкортикоидных рецепторов
АлАТ - аланинаминотрансфераза
АсАТ - аспаргатаминотрансфераза
ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка
ГППС - глобальный пиковый продольный стрейн
ДИ - доверительный интервал
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
иММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ - индекс массы тела
КДО ЛЖ – конечно-диастолический объём левого желудочка
КН - когнитивные нарушения
КК - клиренс креатинина
КСО - конечно-систолический объём
КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса
ЛЖ - левый желудочек
ЛП - левое предсердие
МоСА-тест - Монреальская шкала оценки когнитивных функций
МС - метаболический синдром
МРТ - магнитно-резонансная томография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОР - относительный риск
ОШ - отношение шансов
ПОАК - прямые оральные антикоагулянты
РНК - рибонуклеиновая кислота
САД - систолическое АД
СД - сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
сОР – скорректированное отношение рисков
сОШ - скорректированное отношение шансов

ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки

ТЗС - толщина задней стенки

ТЭО - тромбоэмболические осложнения

УО - ударный объём

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ФК - функциональный класс

ФНО- α - фактор некроза опухоли альфа

ФП - фибрилляция предсердий

ХБП - хроническая болезнь почек

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦНС - центральная нервная система

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиография

aCMQ - Automated Cardiac Motion Quantification

ARIC - Atherosclerosis Risk in Communities

DSM V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, пятый пересмотр

FKBP12 - 12-kDa FK506-binding protein

HDRS - Hamilton Rating Scale for Depression

MoCA - Montreal Cognitive Assessment

MMSE - Mini Mental State Examination

NYHA - New York Heart Association (Нью-Йоркская Кардиологическая Ассоциация)

P1CP - type 1 procollagen C-terminal propeptide (C-терминальный пропептид проколлагена 1 типа),

P3NP - procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа)

ST2 - growth stimulation expressed gene 2

TGF- β 1 - transforming growth factor β 1 (трансформирующий фактор роста бета 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Manolis, T.A. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? / T.A. Manolis, A.A. Manolis, E.J. Apostolopoulos [et al.] // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71, N 6. – P. 498–519.
2. Ding, M. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review / M. Ding, C. Qiu // *Curr Epidemiol Rep*. – 2018. – Vol. 5, N 3. – P. 252–261.
3. Vaduganathan, M. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health / M. Vaduganathan, G.A. Mensah, J.V. Turco [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – Vol. 80, N 25. – P. 2361–2371.
4. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *Int J Stroke*. – 2020. – Vol. 16, N 2. – P. 217–221.
5. Kularatna, S. Global, regional, and national burden of heart failure associated with atrial fibrillation / S. Kularatna, A. Jadambaa, S. Hewage [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2023. – Vol. 23, N 1. – P. 345.
6. Ahmed, A. Atrial fibrillation: a leading cause of heart failure-related hospitalizations; a dual epidemic / A. Ahmed, W. Ullah, I. Hussain et al. // *Am J Cardiovasc Dis*. – 2019. – Vol. 9, N 5. – P. 109–115.
7. Sweeney, M. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle / M. Sweeney, B. Corden, S.A. Cook // *EMBO Mol Med*. – 2020. – Vol.12, N 10. – e10865
8. González, A. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives / A. González, E.B. Schelbert, J. Díez, J. Butler // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 71, N 15. – P. 1696–1706.
9. Gao, L. Clinical Utility of Strain Imaging in Assessment of Myocardial Fibrosis / L. Gao, L. Zhang, Z. Zhang et al. // *J Clin Med*. – 2023. – Vol. 12, N 3. – P. 743.
10. Lisi, M. Left Atrial Remodeling in Response to Aortic Valve Replacement: Pathophysiology and Myocardial Strain Analysis / M. Lisi, M.C. Pastore, A. Fiorio [et al.] // *Life (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, N 12. – P. 2074.
11. Son, M.K. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort / M.K. Son, N.K. Lim, H.W. Kim, H.Y. Park // *Plos one*. – 2017. – Vol. 12, N 6. – e0179687.
12. Arboix, A. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis / A. Arboix, J. Alió // *Curr Cardiol Rev*. – 2010. – Vol. 6, N 3. – P. 150–61.
13. Griñán, K. Cardioembolic Stroke: Risk Factors, Clinical Features, and Early Outcome in 956 Consecutive Patients / K. Griñán, A. Arboix, J. Massons [et al.] // *Rev Invest Clin*. – 2020. – Vol. 73, N 1. – P. 23–30.

14. Dietzel, J. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia / J. Dietzel, K.G. Haeusler, M. Endres // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20, N 3. – P. 408–419.
15. Santangeli, P. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis / P. Santangeli, Di Biase L, R. Bai [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9, N 11. – P. 1761–8.
16. Papanastasiou, C.A. Atrial Fibrillation Is Associated with Cognitive Impairment, All-Cause Dementia, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis / C.A. Papanastasiou, C.A. Theochari, N. Zareifopoulos [et al.] // *J Gen Intern Med*. – 2021. – Vol. 36, N 10. – P. 3122 – 3135.
17. Knecht, S. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy / S. Knecht, C. Oelschläger, T. Duning [et al.] // *Eur Heart J*. – 2008. – Vol. 29, N 17. – P. 2125 – 2132.
18. Chen, L.Y. Persistent but not Paroxysmal Atrial Fibrillation Is Independently Associated With Lower Cognitive Function: ARIC Study / L.Y. Chen, S.K. Agarwal, F.L. Norby, R.F. Gottesman, L.R. Loehr, E.Z. Soliman [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 67, N 11. – P.1379-80.
19. Pais, R. Global Cognitive Impairment Prevalence and Incidence in Community Dwelling Older Adults / R. Pais, L. Ruano, P. Carvalho, H. Barros // *A Systematic Review. Geriatrics (Basel)*. – 2020. – Vol. 5, N 4. – P. 84.
20. Keramat, S.A. Cognitive impairment and health-related quality of life amongst older Australians: evidence from a longitudinal investigation / S.A. Keramat, V. Lee, R. Patel [et al.] // *Qual Life Res*. – 2023. – Vol. 32, N 10. – P. 2911–2924.
21. Gela, Y.Y. Cognitive impairment and associated factors among mature and older adults living in the community of Gondar town / Y.Y. Gela, S.A. Fekadu, Y. Belsti [et al.] // *Ethiopia: Sci Rep*. – 2022.– Vol. 12, N 1. – P. 7545.
22. Mavrodaris, A. Prevalences of dementia and cognitive impairment among older people in sub-Saharan Africa: A systematic review / A. Mavrodaris, J. Powell, M. Thorogood // *Bull World Health Organ*. – 2013. – Vol. 91, N 10. – P. 773–783.
23. Kim, H.D. Left Atrial Dysfunction, Fibrosis and the Risk of Thromboembolism in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation / H.D. Kim, D.H. Cho, M.N. Kim [et al.] // *Int J Heart Fail*. – 2022. – Vol. 4, N 1. – P. 42–53.
24. Zuo, K. Correlation of left atrial wall thickness and atrial remodeling in atrial fibrillation: Study based on low-dose-ibutilide-facilitated catheter ablation /K. Zuo, K. Li, M. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, N 15. – e15170.
25. Kuo, J.Y. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation and heart failure risk. / J.Y. Kuo, S.H. Chang, K.T. Sung [et al.] // *ESC Heart Fail*. –2020. – Vol. 7, N 6. – P. 3694-3706.

26. Lenart–Migdalska, A. Assessment of Left Atrial Function in Patients with Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation using Two–Dimensional Strain / A. Lenart–Migdalska, M. Kaźnica–Wiatr, L. Drabik [et al.] // *J Atr Fibrillation*. – 2019. – Vol. 12, N 3. – P. 2148.
27. Moreno–Ruiz, L.A. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking as independent predictor of recurrence after electrical cardioversion in persistent and long standing persistent non–valvular atrial fibrillation / L.A. Moreno–Ruiz, A. Madrid–Miller, J.E. Martínez–Flores [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 35, N 9. – P. 1587–1596.
28. Ren, J.F. ICE–Derived Left Atrial and Left Ventricular Endocardial and Myocardial Speckle Tracking Strain Patterns in Atrial Fibrillation at the Time of Radiofrequency Ablation / J.F. Ren, S. Chen, D.J. Callans [et al.] // *J Atr Fibrillation*. – 2021. – Vol. 13, N 5. – P. 2509.
29. Shin, S.H. Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / S.H. Shin, M.Y. Park, W.J. Oh [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2008. – Vol. 21. – P. 697–702.
30. Keller, C. Association of Kidney Function with Inflammatory and Procoagulant Markers in a Diverse Cohort: A Cross–Sectional Analysis from the Multi–Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / C. Keller, R. Katz, M. Cushman [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2008. – Vol. 9. – P. 9.
31. Lu, S. Evaluation of left atrial and ventricular remodeling in atrial fibrillation subtype by using speckle tracking echocardiography. / S. Lu, H. Liu, J. Sun [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2023 - Vol. 10. – 1208577.
32. Zhen, X.W. Does types of atrial fibrillation matter in the impairment of global and regional left ventricular mechanics and intra-ventricular dyssynchrony? / X.W. Zhen, W.C. Li, H. Wang [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – 1019472.
33. Chen, Q. Redistribution of adipose tissue is associated with left atrial remodeling and dysfunction in patients with atrial fibrillation / Q. Chen, X. Chen, J. Wang [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – 969513.
34. Gaeta, M. Is epicardial fat depot associated with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis / M. Gaeta, F. Bandera, F. Tassinari [et al.] // *Europace*. – 2017. – Vol. 19, N 5. – P.747-752.
35. Haemers, P. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria / P. Haemers, H. Hamdi, K. Guedj [et al.] // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38, N 1. – P. 53-61.
36. Zhao, L. Analysis of long non-coding RNA and mRNA profiles in epicardial adipose tissue of patients with atrial fibrillation / L. Zhao, Z. Ma, Z. Guo [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2020. – Vol. 121. – 109634.

37. Nortamo, S. Association of sST2 and hs-CRP levels with new-onset atrial fibrillation in coronary artery disease / S. Nortamo, O. Ukkola, S. Lepojarvi [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017 – Vol. 248. – P. 173–178.
38. Selcoki, Y. Galectin-3: A biochemical marker to detect paroxysmal atrial fibrillation / Y. Selcoki, H.I. Aydin, T.H. Celik [et al.] // *Clin Invest Med.* – 2016. – Vol. 39, N 6. – P. 27–28.
39. Li, G. Research Progress of Myocardial Fibrosis and Atrial Fibrillation / G. Li, J. Yang, D. Zhang [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 889706.
40. Verheule, S. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 / S. Verheule, T. Sato, T. Everett [et al.] // *Circ Res.* – 2004 – Vol. 94, N 11. – P. 1458–1465.
41. Ma, S. Isoproterenol increases left atrial fibrosis and susceptibility to atrial fibrillation by inducing atrial ischemic infarction in rats / S. Ma, J. Ma, Q. Tu [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020 – Vol. 11. – P. 493.
42. Pan, Z. Atrial fibrillation and electrophysiology in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of FKBP12 / Z. Pan, T. Ai, P.C. Chang [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019 – Vol. 316, N 4. – P. 371–379
43. Armstrong, P.W. Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure / P.W. Armstrong, T.P. Stopps, S.E. Ford, A.J. de Bold // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74, N 5. – P. 1075–1084.
44. Nattel, S. Basic mechanisms of atrial fibrillation—very new insights into very old ideas / S. Nattel, D. Li, L. Yue // *Annu Rev Physiol.* – 1986. – Vol. 62. – P. 51–77.
45. Ahlberg, G. Rare truncating variants in the sarcomeric protein titin associate with familial and early-onset atrial fibrillation / G. Ahlberg, L. Refsgaard, P.R. Lundegaard [et al.] // *Nat Commun.* – 1986. – Vol. 9. – 4316.
46. Klapper-Goldstein, H. An implantable system for long-term assessment of atrial fibrillation substrate in unanesthetized rats exposed to underlying pathological conditions / H. Klapper-Goldstein, M. Murninkas, R. Gillis [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 553.
47. Jansen, H.J. Atrial structure, function and arrhythmogenesis in aged and frail mice / H.J. Jansen, M. Moghtadaei, M. Mackasey [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – 44336.
48. Gambini, E. Preferential myofibroblast differentiation of cardiac mesenchymal progenitor cells in the presence of atrial fibrillation / E. Gambini, G.L. Perrucci, B. Bassetti [et al.] // *Transl Res.* – 2018. – Vol. 192. – P. 54–67.
49. Xu, J. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation / J. Xu, G. Cui, F. Esmailian [et al.] // *Circulation.* – 1986. – Vol. 109, N 3. – P. 363–338.

50. Frustaci, A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 96, N 4. – P. 1180–1184.
51. Pepys, M.B. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield, G.A. Tennent [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440, N 7088. – P. 1217–1221.
52. Liu, F.T. Intracellular functions of galectins / F.T. Liu, R.J. Patterson, J.L. Wang // *Biochim Biophys Acta*. – 2002. – Vol. 1572, N 2–3. – P. 263–273.
53. Blobel, G.C. Role of transforming growth factor beta in human disease / G.C. Blobel, W.P. Schiemann, H.F. Lodish // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, N 18. – P. 1350–1358.
54. Заславская, Е.Л. Роль трансформирующего фактора роста-бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом / Е.Л. Заславская, А.Н. Морозов, В.А. Ионин [и др.] // *РКЖ*. – 2018. – N 2. - С. 60–66.
55. Ионин, В.А. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? / В. А. Ионин, Е. Л. Заславская, Е. И. Барашкова [и др.] // *РКЖ* – 2021 – Т. 26. - N 7. – С. 47–56.
56. Nezami, Z. The impact of myocardial fibrosis biomarkers in a heart failure population with atrial fibrillation–The HARVEST–Malmö study / Z. Nezami, H. Holm, M. Ohlsson [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – 982871.
57. Hernández–Romero, D. Galectin–3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation / D. Hernández–Romero, J.A. Vilchez, Á. Lahoz [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – 40378.
58. Swartz, M.F. Elevated pre–operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post–surgical atrial fibrillation / M.F. Swartz, G.W. Fink, M.F. Sarwar [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 60, N 18. – P. 1799–1806.
59. Lin, X. Association between transforming growth factor β 1 and atrial fibrillation in essential hypertensive patients / X. Lin, N. Wu, Y. Shi [et al.] // *Clin Exp Hypertens*. – 2015. – Vol. 37, N 1. – P. 82–87.
60. Li, J. Association of Plasma Transforming Growth Factor– β 1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta–Analysis / J. Li, Y. Yang, C.Y. Ng [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 5. – 0155275.
61. Осокина, А. В. Биохимические маркеры фиброза и глобальная деформация миокарда в диагностике и прогнозировании диастолической дисфункции у пациентов с инфарктом миокарда

- с сохраненной фракцией выброса / А. В. Осокина, В. Н. Каретникова, С. Н. Рыженкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, N 6. – С. 42–55.
62. Vértés, V. Galectin-3 and sST2: associations to the echocardiographic markers of the myocardial mechanics in systemic sclerosis – a pilot study / V. Vértés, A. Porpáczy, Á. Nógrádi [et al.] // Cardiovasc Ultrasound. – 2022. – Vol. 20, N 1. – P. 1.
63. Ureche, C. Connection between Cardiac Fibrosis Biomarkers and Echocardiography Parameters in Advanced Chronic Kidney Disease Patients / C. Ureche, G. Dodi, A. Covic [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12, N 8. – 3003.
64. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition / American Psychiatric Association. – Washington: DC. – 2022. – 1120 p.
65. Локшина, А.Б. Когнитивные нарушения в общеклинической практике / А.Б. Локшина, В.В. Захаров // Врач: ежемесячный научно–практический и публицистический журнал. – 2009. – N 4. – С. 21–25.
66. Захаров, В.В. Недементные когнитивные нарушения: субъективные, легкие и умеренные / В.В. Захаров, А. Р. Кабаева // Нервные болезни. – 2017. – N 4. – С. 3–9.
67. Larrieu, S. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population–based prospective cohort / S. Larrieu, L. Letenneur, J.M. Orgogozo // Neurology. – 2002. – Vol. 59, N 10. – P. 1594–1599.
68. Левин, О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике / О. С. Левин. – М: МЕДпресс–информ, 2012. – 255 с.
69. Folstein, M.F. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician: Mini–mental state / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // Journal of psychiatric research. – 1975. – Vol. 12, N 3. – P. 189–198.
70. Nasreddine, Z.S. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society – 2005. – Vol. 53, N 4. – P. 695–699.
71. Mormont, E. Validity of the five–word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting / E. Mormont, J. Jamart, L. Robaye // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2012. – Vol. 25, N 2. – P. 78–84.
72. Nishiwaki, Y. Validity of the Clock–Drawing Test as a screening tool for cognitive impairment in the elderly / Y. Nishiwaki, E. Breeze, L. Smeeth [et al.] // Am J Epidemiol. – 2004. – Vol. 160, N 8. – P. 8797 – 8807.
73. Borson, S. The Mini–Cog as a screen for dementia: Validation in a population–based sample / S. Borson, J.M. Scanlan, P.J. Chen [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2003. – Vol. 51 – P. 1451 – 1454.

74. Borkowski, J.G. Word fluency and brain damage / J.G. Borkowski, A.L. Benton, O. Spreen // *Neuropsychologia*. – 1967. – Vol. 5, N 2. – P. 135–140.
75. Chun, C.T. Evaluation of Available Cognitive Tools Used to Measure Mild Cognitive Decline: A Scoping Review / C.T. Chun, K. Seward, A. Patterson [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, N 11. – P. 3974.
76. Боголепова, А.Н. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А.Н. Боголепова, Е.Е. Васенина, Н.А. Гомзякова, Е.И. Гусев, Н.Г. Дудченко, А.Ю. Емелин, Н.М. Залуцкая // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т.121, N. 10. – С. 6–137.
77. Lin, J.S. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / J.S. Lin, E. O'Connor, R.C. Rossom [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2013. – Vol. 159, N 9. – P. 601–612.
78. Захаров, В.В. Нейропсихологические тесты: Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // *Consilium Medicum*. – 2011. – Т. 13. – N 2. – С. 98–106.
79. Kiely, K.M. The Symbol Digit Modalities Test: Normative Data from a Large Nationally Representative Sample of Australians / K.M. Kiely, P. Butterworth, N. Watson, M. Wooden // *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2014. – Vol. 29, N 8. – P. 767–775.
80. Zec, R.F. Normative data stratified for age, education, and gender on the Boston Naming Test / R.F. Zec, N.R. Burkett, S.J. Markwell, D.L. Larsen // *Clin Neuropsychol*. – 2007 – Vol. 21, N 4. – P. 617 – 637.
81. Borson, S. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample / S. Borson, J.M. Scanlan, P.J. Chen [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2003. – Vol. 51, N 10. – P. 1451 – 1454.
82. Dubois, B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, N 11. – P. 1621–1626.
83. Wechsler, D.A. Standardized memory scale for clinical use / D.A. Wechsler // *J. Psychol* – 1945. – Vol. 19, N 1. – P. 87–95.
84. Reitan, R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage / R. Reitan // *Perceptual and Motor Skills*. – 1958. – Vol. 8. – P. 271–276.
85. Stroop J.R. Studies of interference in serial verbal reactions / J.R. Stroop // *J. Exp. Psychol*. – 1935. – Vol. 8, N 6. – P. 643–662.
86. Suddell, S. Cognitive functioning in anxiety and depression: results from the ALSPAC cohort / S. Suddell, L. Mahedy, C. Skirrow [et al.] // *R Soc Open Sci*. – 2023. – Vol. 10, N 8. – 221161.
87. Mirza, S.S. Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety: A population-based study / S.S. Mirza, M.A. Ikram, D. Bos [et al.] // *Alzheimers Dement*. – 2017. – Vol. 13, N 2. – P. 130–139.

88. Hamilton, M. A rating scale for depression / M. Hamilton // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23, N 1. – P. 56–62.
89. Beck, A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Archives of general psychiatry*. – 1961. – Vol. 4, N 6. – P. 561–571.
90. de Bruijn, R.F. Association between atrial fibrillation and dementia in the General Population. / R.F. de Bruijn, J. Heeringa, F.J. Wolters [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2015. – Vol. 72, N 11. – P. 1288–1294.
91. Umemura, T. Oral anticoagulant use and the development of new cerebral microbleeds in cardioembolic stroke patients with atrial fibrillation / T. Umemura, S. Mashita, T. Kawamura // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol.15, N 9. – 0238456.
92. Akoudad, S. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline and Dementia / S. Akoudad, F.J. Wolters, A. Viswanathan [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2016. – Vol. 73, N 8. – P. 934–943.
93. Myers, S.J. Atrial cardiopathy and cognitive impairment / S.J. Myers, A. Jiménez–Ruiz, L.A. Sposato, S.N. Whitehead // *Front Aging Neurosci*. – 2022. – Vol. 14. – 914360.
94. Alosco, M.L. Left atrial size is independently associated with cognitive function / M.L. Alosco, J. Gunstad, B.A. Jerskey [et al.] // *Int J Neurosci*. – 2013. – Vol. 123, N 8. – P. 544–595.
95. Khoo, C.W. Atrial fibrillation, arrhythmia burden and thrombogenesis / C.W. Khoo, S. Krishnamoorthy, H.S. Lim, G.Y. Lip // *Int J Cardiol*. – 2012. – Vol. 157, N 3. – P. 318–323.
96. Остроумова, О.Д. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2020. – N 3. – С. 105–110.
97. Давтян, К.В. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий / К.В. Давтян, А.А. Калемберг, Е.Н Царева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – N 7. – С. 110–114.
98. Коваленко, Е.А. Биомаркеры крови в ранней диагностике болезни Альцгеймера / Е.А. Коваленко, Е.В. Махнович, А.В. Первунина [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2023. – Т. 19, N 45. – С. 30–36.
99. Григорьева, В.Н. Ликворологические биомаркеры болезни Альцгеймера (обзор) / В.Н. Григорьева, К.А. Машкович // *Медицинский альманах*. – 2021. – Т. 2, N 67. – С. 22–32.
100. Guo, Y. Inflammation in atrial fibrillation / Y. Guo, G.Y. Lip, S. Apostolakis // *J Am Coll Cardiol*. – 2012. – Vol. 60, N 22. – P. 2263–2270.
101. Harada, M. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management / M. Harada, D.R. Van Wagoner, S. Nattel // *Circ J*. – 2015. – Vol. 79, N 3. – P. 495–502.
102. Nso, N. Role of inflammation in atrial fibrillation: A comprehensive review of current knowledge / N. Nso, K.R. Bookani, M. MetzI, F. Radparvar // *J Arrhythm*. – 2020. – Vol. 37, N 1. – P. 1–10.

103. Dobrev, D. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology / D. Dobrev, J.Heijman, R. Hiram [et al.] // *Nat Rev Cardiol.* – 2023. – Vol. 20.– P. 145–167
104. Korantzopoulos, P. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review / P. Korantzopoulos, K.P. Letsas, G .Tse [et al.] // *J Arrhythm.* – 2018. – Vol. 34, N 4. – P. 394–401.
105. Митяева, Е.В. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий / Е.В. Митяева, П.П. Камчатнов // *PMЖ. Медицинское обозрение.* – 2020. – Vol. 4, N 9. – P. 578–583.
106. Bolz, S.S. Sphingosine kinase modulates microvascular tone and myogenic responses through activation of RhoA/Rho kinase / S.S. Bolz, L. Vogel, D. Sollinger [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 342–347.
107. Yang. J. Proximal cerebral arteries develop myogenic responsiveness in heart failure via tumor necrosis factor- α -dependent activation of sphingosine-1-phosphate signaling / J Yang, M.H. Noyan-Ashraf, A. Meissner [et al.] // *Circulation* – 2012. – Vol. 126, N 2. – P. 196–206.
108. Sairanen, T. Evolution of cerebral tumor necrosis factor- α production during human ischemic stroke / T. Sairanen, O. Carpe'n, M.L. Karjalainen-Lindsberg [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32, N 8. – P. 1750–1758.
109. Yagi, K. Therapeutically targeting tumor necrosis factor- α /sphingosine-1-phosphate signaling corrects myogenic reactivity in subarachnoid hemorrhage / K. Yagi, D. Lidington, H. Wan [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, N 8. – P. 2260–2270
110. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25, N 3. – С. 149–218.
111. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42, N 5. – P. 373–498.
112. Erickson, T. Word Fluency Test (WFT): A parallel FAS alternative / T. Erickson, M. Malek-Ahmadi, C.A. Luft [et al.] // *Appl Neuropsychol Adult.* – 2024. –Vol. 31, N 3. – P. 282 – 291.
113. Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, Norms, and Commentary. E. Strauss. Oxford: Oxford University Press. 2006. P. 1240.

114. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales, C.R. MacKenzie // *Journal of Chronic Diseases*. – 1987. – Vol. 40, N 5. – P. 373–383.
115. Lang, R.M. 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.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2015. – Vol. 28, N 1. – P. 1–39.
116. Galderisi, M. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T. Edvardsen [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2017. – Vol. 18, N 12. – P. 1301–1310
117. Nagueh, S.F. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29, N 4. – P. 277–314.
118. Donal, E. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2016. – Vol. 17, N 4. – P. 355–383.
119. DuBois, D. A formula to estimate surface area if height and weight be known / D. DuBois, D.F. DuBois // *Arch In Med*. – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
120. Badano, L.P. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE / L.P. Badano, T.J. Koliass, D. Muraru [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 19, N 7. – P. 830–833.
121. Mor-Avi, V. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography / V. Mor-Avi, R.M. Lang, L.P. Badano [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 277–313.
122. Shang, Q. Increase in ventricular–arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis / Q. Shang, L.S. Tam, J.E. Sanderson [et al.] // *Rheumatology*. – 2012. – Vol. 51(12). – P. 2215–2223.
123. Borlaug, B.A. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study / B.A. Borlaug, M.M. Redfield, V. Melenovsky [et al.] // *Circulation-Heart Failure Impact Factor*. – 2013. – Vol. 6, N 5. – P. 944–952

124. Boyd, A.C. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy / A.C. Boyd, Q. Lo, K. Devine, [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2013. – Vol. 26, N 12. – P. 1415–1423.
125. Nikitin, N.P. Effect of age and sex on left atrial morphology and function / N.P. Nikitin, K.K. Witte, S.D. Thackray [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2003. – Vol. 4, N 1. – P. 36–42.
126. Zhao, Y. Left atrial stiffness index as a marker of early target organ damage in hypertension / Y. Zhao, Q. Sun, J Han [et al.] // *Hypertens Res*. – 2021. – Vol. 44, N 3. – P. 299–309
127. Borlaug, B.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure / B.A. Borlaug, D.A. Kass // *Heart Failure Clinics*. – 2008. – Vol. 4, N 3. – P. 23–36.
128. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease / CKD Work Group // *Kidney inter*. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–150.
129. Usccsn Life Science Inc. Wuhan ELISA Kit Procollagen I C–Terminal Propeptide (PICP) ; перевод на рус. язык ЗАО «БиоХимМак». – Москва, кат. № E90570Hu.
130. Cloud–Clone Corporation. Procollagen III N–Terminal Propeptide (PIIINP); перевод на рус. язык ЗАО «БиоХимМак». – Москва, кат. № SEA 573Hu.
131. RayBio® Human ELH– Galectin3–1 ELISA Kit; перевод на русский язык ЗАО «БиоХимМак». – Москва, кат. № ELH– Galectin3–1.
132. RayBio® Human TGF–beta 1 ELISA Kit; перевод на русский язык ЗАО «БиоХимМак». – Москва, кат. № ELH–TGFb1 –1.
133. 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 [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2023. –Т. 19, N 30. – С. 12–21.
134. Jani, B.D. Multimorbidity and co-morbidity in atrial fibrillation and effects on survival: findings from UK Biobank cohort / B.D. Jani, B.I. Nicholl, R. Mc Queenie [et al.] // *Europace*. – 2018. – Vol. 20, N FI_3. – P. f329–f336.
135. Proietti, M. Long-Term Relationship Between Atrial Fibrillation, Multimorbidity and Oral Anticoagulant Drug Use / M. Proietti, I. Marzona, T. Vannini [et al.] // *Am Heart J*. –2019. –Vol. 94, N12. – P. 2427–2436.
136. Dalgaard, F. Management of Atrial Fibrillation in Older Patients by Morbidity Burden: Insights From Get With The Guidelines-Atrial Fibrillation / F. Dalgaard, Xu Haolin, R.A. Matsouaka [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2020. – Vol. 9, N 23. – P.1-18.

137. Alexander, K.P. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: insights from the ARISTOTLE trial / K.P. Alexander, M.A. Brouwer, H. Mulder [et al.] // *Am Heart J.* – 2019. – Vol. 208, N 7. – P. 123–131.
138. Fauchier, L. Bleeding risks with frailty and multimorbidity in patients with atrial fibrillation. A nationwide analysis of 1.4 million subjects / L. Fauchier, A. Bisson, A. Bodin [et al.] // *European Heart Journal.* – 2020. – Vol. 41, N 2. – P. 685.
139. Chiang, C.E. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. / C.E. Chiang, L. Naditch-Brûlé, J. Murin [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2012. – Vol.5, N 4. – P.632-639.
140. Ariyaratnam, J.P. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management. / J.P. Ariyaratnam, D.H. Lau, P. Sanders, J.M. Kalman. // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol.13, N 1. – P.47-62.
141. Börschel, C.S. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases - Myocardial infarction and heart failure - A cause for concern. / C.S. Börschel, R.B. Schnabel // *Int J Cardiol.* – 2019. – Vol.287. – P.162-173.
142. Wang, T.J. Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality The Framingham Heart Study / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, N 23. – P. 2920–2925.
143. 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.] Go AS Study CRNP. // *J Am Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, N 1. – P. 1-9.
144. Dries, D.L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction / D.L. Dries, D.V. Exner, B.J. Gersh [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 32, N 3. – P. 695–703.
145. Paolillo, S. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation / S. Paolillo, A.B. Scardovi, J. Campodonico // *Eur J Prev Cardiol.* – 2020. – Vol. 27, N 2_suppl – P. 27–34.
146. 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 [и др.] // *Терапия.* – 2022. – Т.8, N 10. – С.152–161.

147. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, N.11. – С. 311–374.
148. Орлова, И.Ю. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2024. –Т. 20, N 9. – С. 6–10.
149. Kirchhof, P. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation / P. Kirchhof, A.J. Camm, A. Goette [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, N 14. – P. 1305-1316.
150. Gupta, D.K. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. / D.K. Gupta, A.M. Shah, R.P. Giugliano [et al.] // Eur Heart J. – 2014. – Vol. 35, N 22. – P. 1457-1765.
151. Chen, Y.C. Prevention of Pathological Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review / Y.C. Chen, A. Voskoboinik, A. Gerche [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol.77, N 22. – P. 2846-2864.
152. Vaziri, S.M. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study / S.M. Vaziri, M.G. Larson, E.J. Benjamin, D. Levy // Circulation. – 1994. – Vol.89. – P.724-730.
153. Bajraktari, G. Left atrial structure and function predictors of recurrent fibrillation after catheter ablation: a systematic review and meta-analysis. / G. Bajraktari, I. Bytyci, M.Y. Henein // Clin Physiol Funct Imaging. – 2020. – Vol. 40. – P.1-13.
154. Mehrzad, R. The Three Integrated Phases of Left Atrial Macrophysiology and Their Interactions / R. Mehrzad, M. Rajab, D.H. Spodick // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – Vol. 15. – P. 15146-15160.
155. Qiu, D. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation / D. Qiu, L. Peng, D.N. Ghista, K.K.L. Wong // Cardiovasc Eng Technol. – 2021. – Vol.12, N 3. – P. 361-372.
156. Asoğlu, R. Clinical evaluation of paroxysmal and permanent atrial fibrillation patients in cardiac inpatient unit: Cross-sectional study / R. Asoğlu, M. Özdemir, N. Aladağ [et al.] // J Surg Med. – 2019. – Vol. 3, N 9. – P. 659-662.
157. Al-Makhamreh, H. Paroxysmal and Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation in Middle Eastern Patients: Clinical Features and the Use of Medications. Analysis of the Jordan Atrial Fibrillation (JoFib) Study / H. Al-Makhamreh, N. Alrabadi, L. Haikal [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol.19, N 10. – 6173.
158. Hamatani, Y. Utility of left ventricular ejection fraction in atrial fibrillation patients without pre-existing heart failure / Y. Hamatani, M. Iguchi, K. Minami [et al.] // ESC Heart Fail. – 2023. – Vol.10, N 5. – P. 3091-3101.

159. Mogensen, U.M. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / U.M. Mogensen, P.S. Jhund, W.T. Abraham [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. Vol.70, N 20. – P. 2490-2500.
160. Koniari, I. Atrial fibrillation in patients with systolic heart failure: pathophysiology mechanisms and management / I. Koniari, E. Artopoulou, D. Velissaris [et al.] // *J Geriatr Cardiol.* – 2021. – Vol.18, N 5. – P. 376–397.
161. Fuchs, T. Does Chronic Atrial Fibrillation Induce Cardiac Remodeling? / T. Fuchs, E. L. Baron, M. Leitman [et al.] // *Echocardiography.* – 2012. – Vol. 30, N 2. – P.140–146.
162. Кочетков, А.И. Структурно-функциональное ремоделирование левого желудочка у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, И.Ю. Орлова, О.Д. Остроумова [и др.] // *Лечащий Врач.* – 2024. – Т.3, N 27. – С. 28–35.
163. Kuo, J.Y. Editorial to "Longer diagnosis-to-ablation time is associated with recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: Systematic review and meta-analysis" / J.Y. Kuo // *J Arrhythm.* – 2020. – Vol. 36, N 2. – P.295–296.
164. Khurram, I.M. Association Between Left Atrial Stiffness Index and Atrial Fibrillation Recurrence in Patients Undergoing Left Atrial Ablation / I.M. Khurram, F. Maqbool, R.D. Berger [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2016. – Vol. 9, N 3. – e003163.
165. Monge García, M.I. Understanding ventriculo-arterial coupling / M.I. Monge García, A. Santos // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol.8, N 12. – P. 795.
166. Tona, F. Ventricular-arterial coupling in heart failure: insights into gender-specific differences / F. Tona, G.M. Vescovo // *Ital J Gender-Specific Med.* – 2020. – Vol.6, N 1. – P.15-21.
167. Casas, B. Non-invasive Assessment of Systolic and Diastolic Cardiac Function During Rest and Stress Conditions Using an Integrated Image-Modeling Approach / B. Casas, F. Viola, G. Cedersund [et al.] // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1515.
168. Marchandise, S. Prediction of Left Atrial Fibrosis and Success of Catheter Ablation by Speckle Tracking Echocardiography in Patients Imaged in Persistent Atrial Fibrillation / S. Marchandise, Q. Garnir, C. Scavée [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – 856796.
169. Pastore, M.C. Left Atrial Strain to Predict Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting / M.C. Pastore, A. Degiovanni, L. Grisafi [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2024. – Vol.17, N 1. – e015969.
170. Papaioannou, T.G. Total arterial compliance estimated by a novel method and all-cause mortality in the elderly: the PROTEGER study / T.G. Papaioannou, A.D. Protogerou, N. Stergiopoulos [et al.] // *Age (Dordr).* – 2014. – Vol.36, N 3. – 9661.

171. Dutta, A. Hmga2 promotes the development of myelofibrosis in Jak2(V617F) knockin mice by enhancing TGF-beta1 and Cxcl12 pathways / A. Dutta, R.E. Hutchison, G. Mohi // *Blood*. – 2017. – Vol. 130, N 7. – P. 920–932.
172. Eghbali, M. Collagen and the myocardium: fibrillar structure, biosynthesis and degradation in relation to hypertrophy and its regression. / M. Eghbali, K.T. Weber // *Mol Cell Biochem*. – 1990. – Vol. 96, N 1. – P. 1-14.
173. Querejeta, R. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta, N. Varo, B. López [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, N 14. – P. 1729-1735.
174. Yang, C. S Procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP) and MMP-2 are potential biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / C. Yang, S. Qiao, Y. Song [et al.] // *Cardiovasc Pathol*. – 2019. – Vol. 43. – 107150.
175. Löfsjögård, J. Atrial fibrillation and biomarkers of myocardial fibrosis in heart failure / J. Löfsjögård, H. Persson, J. Díez [et al.] // *Scand Cardiovasc J*. – 2014. – Vol.48, N 5. – P. 299-303.
176. Machino-Ohtsuka, T. Left atrial stiffness relates to left ventricular diastolic dysfunction and recurrence after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation / T. Machino-Ohtsuka, Y. Seo, H. Tada [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2011. – Vol.22, N 9. – P.999-1006.
177. Программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста: Методические рекомендации / Под ред. О.Н. Ткачевой. – М.: Прометей, 2019. – 72 с.
178. Leys, D. Poststroke dementia / D. Leys, H. Hénon, M.A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier // *Lancet Neurol*. – 2005. – Vol.4, N 11. – P. 752-759.
179. Sabatini, T. Atrial fibrillation and cognitive disorders in older people / T. Sabatini, G.B. Frisoni, P. Barbisoni [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2000. – Vol. 48, N 4. – P. 387-390.
180. Forti, P. Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment / P. Forti, F. Maioli, N. Pisacane [et al.] // *Neurol Res*. – 2006. – Vol. 28, N 6. – P. 625-629.
181. Jozwiak, A. Association of atrial fibrillation and focal neurologic deficits with impaired cognitive function in hospitalized patients ≥ 65 years of age / A. Jozwiak, P. Guzik, A. Mathew [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2006. – Vol. 98, N 9. – P. 1238-1241.
182. Elias, M.F. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men / M.F. Elias, L.M. Sullivan, P.K. Elias [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2006. – Vol. 15, N 5. – P. 214–222.

183. O'Connell, J.E. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study / J.E. O'Connell, C.S. Gray, J.M. French, I.H. Robertson // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1998. – Vol. 65. – P. 386–389.
184. Park, H. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study / H. Park, A. Hildreth, R. Thomson, J. O'Connell // *Age Ageing*. – 2007. – Vol. 36, N 2. – P. 157–163.
185. Rastas, S. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older / S. Rastas, A. Verkkoniemi, T. Polvikoski [et al.] // *R. Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 5. – P. 1454-1460.
186. Орлова, И.Ю. Состояние когнитивных функций у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / И.Ю. Орлова, С.В. Батюкина, А.И. Кочетков [и др.] // *Фарматека*. – 2024. – Т.31, N 1. – С. 78–84.
187. Захаров, В.В. Поведенческая неврология / Под редакцией В.В. Захарова. – М.: Профмедпресс. – 2022. – 433 с.
188. Reisberg, D. The Oxford Handbook of Cognitive Psychology. "Semantic Memory". In D. Reisberg (ed.) / K. McRae, M. Jones – New York, NY: Oxford University Press. – 2013. – P. 206–216.
189. Saumier, D. Semantic memory / D. Saumier, H.Chertkow // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2002. – Vol. 2, N 6. – P. 516-522.
190. Miyake, A. Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control / A. Miyake, P. Shah (eds.) – Cambridge University Press. – 1999. – 528 p.
191. Kormos, J. Phonological short-term memory, working memory and foreign language performance in intensive language learning / J. Kormos, A. Safar // *Bilingualism: Language and Cognition*. – 2008. – Vol. 11, N 2. – P. 261–271.
192. Реформатский, А.А. Из истории отечественной фонологии [Текст]: Очерк: Хрестоматия / АН СССР. Ин-т языкознания. - М: Наука, 1970. - 527 с.
193. Gaita, F. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function / F. Gaita, L. Corsinovi, M. Anselmino [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 62, N 21. – P. 1990-1997.
194. Randolph, C. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity / C. Randolph, M.C. Tierney, E. Mohr, T.N. Chase // *J Clin Exp Neuropsychol*. – 1998. – Vol. 20, N 3. – P. 310-319.
195. Ковалева, А.Я. Когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией / А.Я. Ковалева, В.Л. Лукинов, Г.И. Лифшиц // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2022. – Т. 26, N 1. – С. 66–72.

196. Debette, S. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis / S. Debette, H.S. Markus // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – с3666.
197. Song, T.J. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS(2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation / T.J. Song, J. Kim, H.S. Lee [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 502-508.
198. Митяева, Е.В. Когнитивные нарушения у больных с фибрилляцией предсердий / Е.В. Митяева, П.Р. Камчатнов, З.Х. Осмаева // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2023. – Т. 123, N 8. – С. 12–20.
199. Jefferson, A.L. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults / A.L. Jefferson, D. Liu, D.K. Gupta [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 89, N 23. – P. 2327-2334.
200. Деревнина, Е.С. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Е.С. Деревнина, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович [и др.] // *Анн. аритм*. – 2013. – Т. 10, N 2. – С. 87–94.
201. Alosco, M.L. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure / M.L. Alosco, M.B. Spitznagel, L.H. Sweet [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2015. – Vol. 38, N 2. – P. 178-86.
202. Екушева, Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема / Е.В. Екушева // *РМЖ*. – 2018. – Т. 12, N 1. – С. 32-37.
203. Янушко, М.Г. Показатели когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством / М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, М.В. Иванов // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2017. – N 3. – С. 26–31.
204. Цыганков, Б.Д. Особенности когнитивных нарушений у больных с коморбидными рекуррентным аффективным и паническим расстройствами / Б.Д. Цыганков, И.А. Пастух // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2020. – Т. 120, N 7. – С. 23–28.
205. Недоступ, А.В. Психовегетативные соотношения у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии / А.В. Недоступ, А.Д. Соловьева, Т.А. Санькова // *Терапевтический архив*. – 2001. – Т. 9. – С. 55–61.
206. Яковенко, Т.В. Структура и динамика нозогенных психических реакций у больных с различными формами фибрилляции предсердий / Т.В. Яковенко, Ю.В. Шубик, Г.П. Костюк [и др.] // *Вестник аритмологии*. – 2006. – Т. 44. – С. 26–29.
207. Patel, D. A systematic review of depression and anxiety in patients with atrial fibrillation: the mind-heart link / D. Patel, N.D. Mc Conkey, R. Sohaney [et al.] // *Cardiovascular psychiatry and neurology*. – 2013. – Т. 2013.- 159850.

208. Thrall, G. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation / G. Thrall, G.Y. Lip, D. Carroll, D. Lane // *Chest*. – 2007. – Vol. 132, N 4. – P. 1259-1264.
209. Марилов, В.В. Тревожно-депрессивные расстройства и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий: психосоматические соотношения / В.В. Марилов, М.С. Артемьева, И.И. Юровская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2013. – Т. 113, N 1. – С. 11–14.
210. Ломакин, В.В. Психосоматические особенности течения фибрилляции предсердий / В.В. Ломакин, Ф.Ю. Копылов, Ю.М. Никитина [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2009. – N. 1. – С. 61–65.
211. Богданова, Р.С. Оценка влияния тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к антикоагулянтной терапии среди пациентов с фибрилляцией предсердий / Р.С. Богданова, Д.Ю. Щекочихин, А.Ю. Суворов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27, N 7. – С. 121–126.
212. Алёхин, А.Н. Психологические проблемы в аритмологии (на модели фибрилляции предсердий) / А. Н. Алёхин, Е. А. Трифонова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // *Вестник аритмологии*. – 2011. – Т. 63, N 63. – С. 45–54.
213. Копылов, Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий): дисс. докт. мед. наук: 14.00.06 / Ф. Ю. Копылов – М., – 2008. – 297 с.
214. Яковенко, Т.В. Нозогенные психические реакции у больных с фибрилляцией предсердий: автореферат дис. канд. мед. наук: 14.00.18, 14.00.06 / Т. В. Яковенко; [Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова]. - Санкт-Петербург, - 2009. - 21 с.
215. Евсина, О.В. Депрессия, тревога и качество жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий / О.В. Евсина, С.С. Якушин // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2009. – Т. 17, N 1. – С. 80–88.
216. Скурихина, О.Н. Уровень тревоги и депрессии у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий / О.Н. Скурихина, О.Н. Миллер // *Вестник аритмологии*. – 2009. – N 55. – С. 14–18.
217. Demenko, T. Anxiety-depressive disorders and quality of life in patients with atrial fibrillation / T. Demenko, G.A. Chumakova // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – ehaa946.0384.
218. Dąbrowski, R. Quality of life and depression in patients with different patterns of atrial fibrillation / R. Dąbrowski, E. Smolis-Bąk, I. Kowalik [et al.] // *Kardiologia Polska*. – 2010. – Vol. 68, N 10. – P. 1133-1139.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Шкала CHA2DS2-VASc

Фактор риска	Код	Баллы
Застойная сердечная недостаточность – клиника СН или объективное снижение ФВ ЛЖ (Congestive Heart Failure)	C	+1
Артериальная гипертензия – как минимум 2–кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов (Hypertension)	H	+1
Возраст 75 лет или старше (Age)	A	+2
Сахарный диабет – гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или терапия пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином (Diabetes Mellitus)	D	+1
Инсульт, ТИА или системная тромбоэмболия в анамнезе (Stroke/TIA/Thromboembolism)	S	+2
Сосудистое заболевание – перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте (Vascular Disease)	V	+1
Возраст 65–74 года (Age)	A	+1
Женский пол (Sex category)	S	+1

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.**Шкала HAS-BLED**

Факторы риска	Код	Баллы
Артериальная гипертензия (САД>160 мм рт.ст.)	H	1
Нарушение функции почек (диализ, трансплантация или уровень сывороточного креатинина ≥ 200 мкмоль/л) или печени (тяжелое хроническое заболевание или уровень билирубина плазмы > 2 ВГН в сочетании с повышенными АсТ/АлТ/ЩФ >3 ВГН) (по 1 баллу)	A	1 или 2
Инсульт в анамнезе	S	1
Кровотечение/предрасположенность к кровотечениям в анамнезе (в т. ч. анемия)	B	1
Лабильное МНО (<60% времени в ТД)	L	1
Возраст >65 лет	E	1
Прием препаратов, повышающих риск кровотечения (НПВС, антиагреганты), или алкоголя (по 1 баллу)	D	1 или 2

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Нейропсихологические тесты

3.1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций
(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Источник: www.mocatest.org

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

ИМЯ: _____
Образование: _____ Дата рождения: _____
Пол: _____ ДАТА: _____

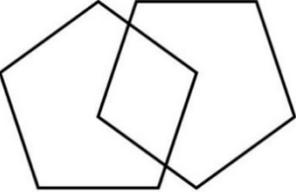
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)			БАЛЛЫ			
							[] /5 [] [] [] Контур Цифры Стрелки			
НАЗЫВАНИЕ								[] [] [] ___/3		
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов	
		Попытка 1								
		Попытка 2								
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке.		[] 2 1 8 5 4						
		Испытуемый должен повторить их в обратном порядке.		[] 7 4 2					___/2	
		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок.		[] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ					___/1	
		Серийное вычитание по 7 из 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65		
		4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.							___/3	
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. []							___/2	
		Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []								
		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] _____ (N ≥ 11 слов)					___/1	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты		[] поезд - велосипед		[] часы - линейка		___/2		
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории								
		Множественный выбор								
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата		[] Месяц		[] Год		[] День недели [] Место [] Город		___/6
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30		
Проведено: _____				перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12				

3.2. Краткая шкала оценки психического статуса (КОШПС; The mini-mental state examinatio, MMSE)

Источник:

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research. - 1975;12(3):189–198.

Пункт	Балл	Оценка
А. Ориентация		
1	1	
2	1	
3	1	
4	1	
5	1	
6	1	
7	1	
8	1	
9	1	
10	1	
В. Немедленная память (запоминание)		
11	3	
<p>Сейчас я назову три предмета. После того, как я их назову, пожалуйста, повторите их названия. Повторите их, потому что через несколько минут я вновь попрошу Вас их назвать. АВТОБУС ДВЕРЬ РОЗА</p> <p>Пожалуйста, повторите названия предметов для меня (1 секунда для называния каждого предмета. Засчитывайте по 1 баллу за каждое слово из трех, правильно повторенное с первой попытки. Сосчитайте количество попыток; запишите число попыток:</p>		
С. Внимание и счет		
12	5	
<p>Последовательно вычитайте из 100 число 7. (93 – 86 – 79 – 72 – 65). Оценка: Один балл дается за каждое правильное вычитание числа 7, подсчитайте количество правильных вычитаний (0 – 5)</p>		
Д. Воспроизведение слов		
13	1	
14	1	
15	1	
Е. Речь		
16	1	
17	1	
18	1	
19	1	

20	Сейчас я дам Вам лист бумаги. Возьмите бумагу в правую руку, согните ее пополам двумя руками и положите на колени. Сначала прочитайте инструкцию полностью, затем передавайте бумагу. Не повторяйте инструкцию. (Засчитывается 1 балл за каждый правильно выполненный компонент задания.)	3	
21	Напишите на листе бумаги законченное предложение	1	
22	Вот рисунок, пожалуйста, скопируйте его на том же листе бумаги. Правильный ответ засчитывается, если два пятиугольника пересекаются, образуя при этом четырехугольник. 	1	
Итоговая оценка		30	

Интерпретация результатов: итоговый балл выводится путем суммирования результатов по каждому из пунктов. Максимально в этом тесте можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24–27 баллов – предметные когнитивные нарушения;

20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0–10 баллов – тяжелая деменция.

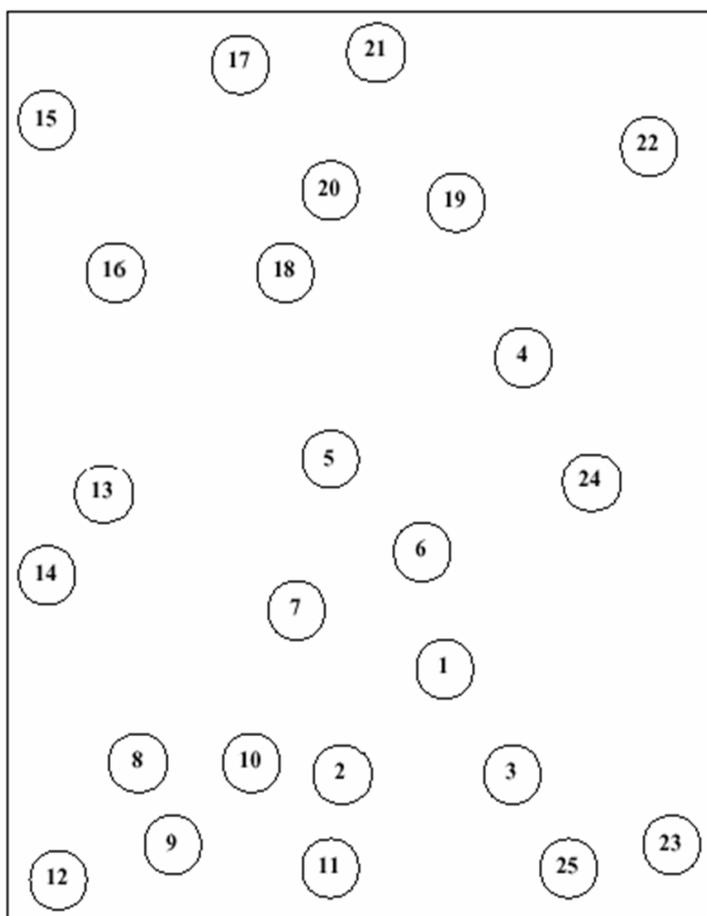
3.3. Тест построения маршрута (тест последовательных соединений) – часть А, часть В (Trail Making Test, part A, B)

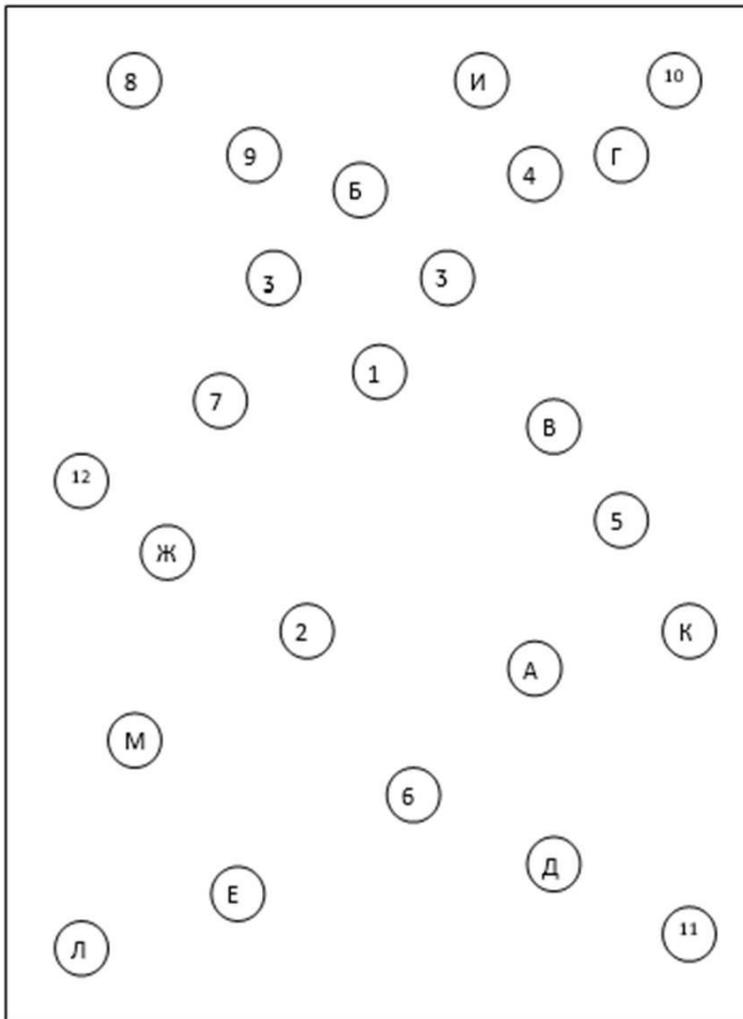
Источники:

- 1) Reitan R.M. Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. - Skills*. 1958 8:271-276.
- 2) Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*. - 2004;19:203-214.

Назначение: оценка: внимания, скорости мыслительных процессов, зрительно–моторной координации, управляющих функций.

Содержание: состоит из двух частей (А и В, соответственно рисунки ниже). В части задания "А" пациенту дается указание соединить линией 25 чисел по порядку. В части "В" чередуются цифры и буквы в порядке возрастания, которые пациент должен соединять последовательно. Фиксируется время выполнения задания в двух тестовых сессиях.



Часть А.**Часть В.**

Интерпретация результатов: максимальное время – 300 секунд, после чего выполнение задания прекращается. Более длительное выполнение задания относительно возрастных и образовательных норм в части А указывает на преимущественно нейродинамический характер нарушений. Затруднения в части В (большая длительность выполнения, ошибки) свидетельствуют о нарушениях управляющих функций

3.4. Тест вербальных ассоциаций (литеральные/буквы и категориальные/животные ассоциации) – Word fluency test

Источник:

Borkowski J.G., Benton A., Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. - 1976;5:135-140.

Тест позволяет оценить темп нервно–психических процессов и семантическую память.

1. **Литеральные ассоциации.** Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты назвать максимальное количество слов, начинающихся на заранее определенную врачом букву (например, "С", "Л"). При этом имена собственные, однокоренные слова не засчитываются.

2. **Категориальные ассоциации.** Пациента просят закрыть глаза и в течение 1 минуты называть слова, относящиеся к одной заранее определенной врачом категории (например, "животные", "растения", "товары" и т.п.).

Интерпретация результатов: подсчитывается общее количество правильно названных слов в каждой категории за 1 минуту. В норме здоровые лица способны назвать более 12 фонетически опосредуемых ассоциаций и более 15 семантически опосредуемых ассоциаций. Если соотношение является обратным, то это свидетельствует о нарушении семантической памяти, что чаще всего наблюдается при болезни Альцгеймера.

В качестве итоговой оценки по данному тесту предлагается учитывать максимальное количество названных слов.

3.5. Тест запоминания 10 слов – Word–List Recall

Источник:

Mormont E., Jamart J., Robaye L. Validity of the five-word test for the evaluation of verbal episodic memory and dementia in a memory clinic setting. J Geriatr Psychiatry Neurol. -2012;25(2):78-84.

№ попытки	Число	Хлор	Камень	Гриб	Зонт	Море	Шмель	Лампа	Рысь	«Лишнее слово»
1										
2										
3										
4										
5										
6										
Через час										

Инструкция для взрослых:

1. Сейчас я прочту несколько слов. Слушайте внимательно. Когда я закончу читать, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке.

2. Сейчас я снова прочту вам те же слова, и вы опять должны повторить их – и те, которые вы уже назвали, и те, которые в первый раз пропустили. Порядок слов не важен.

Далее опыт повторяется без инструкций. Перед следующими 3–5 прочтениями экспериментатор просто говорит: «Еще раз». После 5–6-кратного повторения слов экспериментатор говорит испытуемому: «Через час вы эти же слова назовете мне еще раз».

Интерпретация результатов. По полученному протоколу составляется график – «кривая запоминания».

3.6. Тест словесно–цветовой интерференции, теста Струпа (Stroop color–word conflict)

Источник:

Stroop J. R. Studies of interference in serial verbal reactions. J. Exp. Psychol. – 1935;8:643–662.

Тест предназначен для диагностики гибкости/ригидности когнитивного контроля.

Тест характеризует степень субъективной трудности в смене способов переработки информации в ситуации когнитивного конфликта. Ригидный контроль свидетельствует о трудностях в переходе от вербальных функций к сенсорноперцептивным в силу низкой степени их автоматизации, тогда как гибкий — об относительной легкости такого перехода в силу высокой степени их автоматизации.

Процедура проведения: испытуемому последовательно предъявляются три карты:

- **На первой** — сто слов, обозначающих названия четырех основных цветов (инструкция: как можно быстрее прочитать слова).
- **На второй** — сто разноцветных звездочек тех же основных четырех цветов (инструкция: как можно быстрее назвать цвет звездочек).
- **На третьей** — сто названий цветов, не соответствующих цвету чернил, которыми написано данное слово. Например, слово «красный» написано желтыми чернилами, слово «синий» — зелеными и т. д. (инструкция: как можно быстрее назвать цвет, которым написано каждое слово).

Инструкция: испытуемому состояла в том, чтобы он называл вслух цвета шрифта или читал слова на карте построчно слева направо по возможности быстро и без ошибок. В случае возникновения ошибки испытуемый исправлял ее самостоятельно, если замечал, или после указания экспериментатора.

Обработка и интерпретация: показатель ригидности/гибкости контроля: разница во времени выполнения третьей (цветные слова) и второй (цвет) карт в виде T3 – T2. Чем больше эта разница, тем больше выражен эффект интерференции и, соответственно, более выражена ригидность (узость, жесткость) познавательного контроля.

Интерференция в данном случае является результатом конфликта словесно–речевых (вербальных) и сенсорно–перцептивных функций: испытуемый должен игнорировать (подавлять) значение слова и назвать цвет, который он видит. Низкая интерференция говорит о способности тормозить более сильные по своей природе вербальные функции ради восприятия цвета, высокая — о том, что испытуемый с трудом освобождается от влияния значения слова при его несоответствии наглядному впечатлению.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4.

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS)

Источник:

Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 1960;23:56–62.

1) **Пониженное настроение** (переживания печали, безнадежности, беспомощности, малоценности)

4 – больной при общении вербальным и невербальным образом спонтанно выражает только эти чувства

3 – больной выражает свои аффективные переживания невербальным образом (мимикой, голосом, готовностью к плачу и т.д.)

2 – спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них)

1 – сообщает о своих переживаниях только при расспросе

0 – отсутствует

Оценка _____

2) **Чувство вины**

4 – слышит голоса обвиняющего или унижающего содержания, испытывает угрожающие зрительные галлюцинации

3 – свое болезненное состояние расценивает как наказание, имеют место бредовые идеи преследования

2 – идеи вины и наказания за ошибки и грехоподобные поступки в прошлом

1 – идеи самоуничтожения, самоупреки, испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей 0 – отсутствует

Оценка _____

3) **Суицидальные тенденции**

4 – суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла)

3 – суицидальные мысли или жесты

2 – высказывает мысли о своей смерти или любые другие идеи о нежелании жить

1 – высказывает мысли о бессмысленности, малоценности жизни

0 – отсутствует

Оценка _____

4) Трудности при засыпании

2 – ежедневные жалобы на трудности при засыпании

1 – периодические жалобы на трудности при засыпании

0 – отсутствуют

Оценка _____

5) Бессонница

2 – не спит в течение ночи (любое вставание с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла)

1 – жалуется на возбуждение и беспокойство в течение ночи

0 – отсутствует

Оценка _____

6) Ранние пробуждения

2 – при пробуждении заснуть повторно не удается

1 – просыпается рано, но снова засыпает

0 – отсутствуют

Оценка _____

7) Работа и деятельность

4 – неработоспособен по причине настоящего заболевания

3 – существенное понижение активности и продуктивности

2 – потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям

1 – мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности

0 – трудностей не испытывает

Оценка _____

8) Заторможенность (замедленность мышления и речи, трудности при концентрации внимания, снижение двигательной активности)

4 – неработоспособен по причине настоящего заболевания

3 – существенное понижение активности и продуктивности

2 – потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям

1 – мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности

0 – трудностей не испытывает

Оценка _____

9) Возбуждение

2 – заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы

1 – двигательное беспокойство, "игра руками, волосами"

0 – отсутствует

Оценка _____

10) Тревога психическая

4 – спонтанно излагает свои тревожные опасения

3 – признаки особого беспокойства обнаруживаются в мимике и речи

2 – беспокоится по незначительным поводам

1 – мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности

0 – отсутствует

Оценка _____

11) Тревога соматическая (физиологические признаки)

3 – очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности

2 – тяжелая

1 – средняя

0 – отсутствует

Оценка _____

12) Желудочно–кишечные соматические нарушения

2 – испытывает трудности в еде без помощи персонала, нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению

1 – жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения, испытывает ощущение тяжести в желудке

0 – отсутствуют

Оценка _____

13) Общесоматические симптомы

2 – отчетливая выраженность какого–либо соматического симптома оценивается в 2 балла

1 – ощущение тяжести и усталости в конечностях, спине, голове, боли в спине, голове, мышечные боли

0 – отсутствуют

Оценка _____

14) Расстройства сексуальной сферы

2 – отчетливая выраженность снижения полового влечения

1 – легкая степень снижения полового влечения

0 – отсутствуют

Оценка _____

15) Ипохондрические расстройства

4 – бредовые ипохондрические идеи

- 3 – частые жалобы, призывы о помощи
- 2 – особая озабоченность своим здоровьем
- 1 – повышенный интерес к собственному телу
- 0 – отсутствуют

Оценка _____

16) Потеря веса (по пунктам А и Б)

А. Оценка производится по анамнестическим данным

- 2 – потеря веса составила 3 или более кг
- 1 – потеря веса составила от 1 до 2,5 кг
- 0 – потери веса не наблюдалось

Оценка _____

Б. Оценка производится еженедельно по показаниям взвешиваний

- 1 – потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю
- 0 – потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю

Оценка _____

17) Отношение к своему заболеванию

- 2 – больным себя не считает

1 – признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией и т.д.

- 0 – считает себя больным депрессией

Оценка _____

18) Суточные колебания состояния (по пунктам А и Б)

А. Отметить, когда наблюдаются ухудшение состояния

- 2 – вечером
- 1 – утром
- 0 – состояние не меняется

Оценка _____

Б. Если колебания имеются, уточнить их выраженность

- 2 – выраженные
- 1 – слабые
- 0 – состояние не меняется

Оценка _____

19) Деперсонализация и дереализация

- 4 – полностью охватывают сознание больного

- 3 – сильно выражены
- 2 – умеренно выражены
- 1 – повышенный интерес к собственному телу
- 0 – отсутствуют

Оценка _____

20) Бредовые расстройства

- 3 – бредовые идеи отношения и преследования
- 2 – идеи отношения
- 1 – повышенная подозрительность
- 0 – отсутствуют

Оценка _____

21) Обсессивно–компульсивные расстройства

- 2 – сильно выражены
- 1 – слабо выражены
- 0 – отсутствуют

Оценка _____

Итоговая оценка _____ баллов

Интерпритация:

- 0–7 баллов – норма ·
- 8–13 баллов – лёгкое депрессивное расстройство ·
- 14–18 баллов – депрессивное расстройство средней степени тяжести ·
- 19–22 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени ·
- 23 и более баллов – депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory, BAI)

Источник: Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. Archives of general psychiatry. – 1961;4(6):561-571.

	Совсем не беспокоит (0)	Слегка Не слишком меня беспокоил (1)	Умеренно Это было неприятно, но я мог это переносить (2)	Очень сильно Я с трудом мог это выносить (3)
1. Ощущение онемения или покалывания в теле				
2. Ощущение жара				
3. Дрожь в ногах				
4. Неспособность расслабиться				
5. Страх, что произойдет самое плохое				
6. Головокружение или ощущение легкости в голове				
7. Ускоренное сердцебиение				
8. Неустойчивость				
9. Ощущение ужаса				
10. Нервозность				
11. Дрожь в руках				
12. Ощущение удушья				
13. Шаткость походки				
14. Страх утраты контроля				
15. Затрудненность дыхания				
16. Страх смерти				
17. Испуг				
18. Желудочно–кишечные расстройства				
19. Обмороки				
20. Прилив крови к лицу				
21. Усиленное потоотделение (не связанное с жарой)				

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Индекс коморбидности Чарлсон (Charlson index)

Источник:

Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Journal of Chronic Diseases. – 1987;40(5):373–383.

Сопутствующее заболевание / состояние	Балл
Инфаркт миокарда	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Поражение периферических артерий (атеросклероз сосудов нижних конечностей)	1
Атеросклероз сосудов головного мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями	1
Деменция	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Заболевание соединительной ткани	1
Сахарный диабет без поражения органов мишеней*	1
Сахарный диабет с поражением органов-мишеней (ретинопатия, полиневропатия, нефропатия, неконтролируема гипергликемия на фоне сахароснижающей терапии)	2
Цирроз печени с портальной гипертензией (но без эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен в анамнезе)	2
Перенесенный инсульт с последствием в виде гемиплегии	2
Хроническая болезнь почек умеренной (креатинин >3 мг/дл (0,27 ммоль/л)) или тяжелой степени (гемодиализ, состояние после трансплантации почки, уремия)	2
Солидная опухоль локализованная	2
Лейкемия	2
Лимфома	2
Цирроз печени в сочетании с портальной гипертензией и наличием в анамнезе эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен	3
Солидная опухоль с метастазами	6
СПИД**	6

Примечания: * - в случае коррекции гипергликемии только диетотерапией присваивается 0 баллов; ** - данный параметр взят из первоначального исследования Чарлсон, проведенного в 1987 году, до того, как эффективная антиретровирусная терапия стала широкодоступной.

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла, и т.д.).