

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Полянская Елена Александровна

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ
СИНДРОМ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ**

специальность 3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	25
1.1 Представления о концепции фибрилляция предсердий-ассоциированных коморбидных состояниях.....	25
1.2 Современные представления о характере взаимного влияния фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.....	29
1.3 Современные представления о взаимосвязи фибрилляции предсердий и хронической болезни почек.....	37
1.4 Современные представления о взаимоотношениях кардиоренального синдрома и фибрилляции предсердий.....	45
Глава 2. Материалы и методы.....	57
2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, включенных в исследование	57
2.2 Методы диагностики и верификации заболеваний, методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований.....	63
2.2.1 Верификация и оценка тяжести хронической сердечной недостаточности.....	63
2.2.2. Верификация и оценка тяжести хронической болезни почек.....	68
2.2.3. Верификация и определение формы фибрилляции предсердий, клиническая оценка фибрилляции предсердий.....	69
2.2.4. Методы оценки состояния артериальной стенки.....	70
2.2.5. Методы оценки латентного железодефицита и анемии.....	71
2.3. Статистическая обработка данных.....	72
ГЛАВА 3. ВКЛАД ПОСТОЯННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА.....	75

3.1	Характеристика клинико-anamнестических показателей больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от основного сердечного ритма.....	75	
3.2.	Характеристика показателей феррокинетики у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек в зависимости от основного сердечного ритма.....	80	
3.3.	Характеристика нарушений функции почек у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек в зависимости от основного сердечного ритма.....	82	
3.4.	Характеристика клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей, отражающих стадию, функциональный класс и фенотип хронической сердечной недостаточности, у больных хронической болезнью почек в зависимости от основного сердечного ритма.....	84	
3.5.	Характеристика дополнительных биомаркеров для оценки прогноза течения хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек в зависимости от основного сердечного ритма.....	87	
3.6.	Характеристика состояния артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с хронической болезнью почек в зависимости от основного сердечного ритма.....	89	
3.7.	Определение предикторов развития постоянной формы фибрилляции предсердий у больных кардиоренальным синдромом.....	90	
3.8.	Оценка прогноза у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с ХБП в зависимости от основного сердечного ритма.....	97	
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ/ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....			102
4.1.	Сравнительная характеристика основных клинических параметров пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий.....	102	

4.2. Оценка формирования кардиоренального синдрома в зависимости от клинического течения пароксизмальной/ персистирующей фибрилляции предсердий.....	107
4.2.1. Характеристика развития кардиоренального синдрома у больных с пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий в зависимости от частоты эпизодов фибрилляции предсердий.....	108
4.2.2. Характеристика развития кардиоренального синдрома у больных с пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий в зависимости от средней ЧСС во время анамнестических эпизодов фибрилляции предсердий.....	112
4.2.3. Характеристика развития кардиоренального синдрома у больных с пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий в зависимости от средней продолжительности эпизодов фибрилляции предсердий.....	117
4.3. Характеристика клинико-анамнестических показателей больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и нарушений сердечного ритма.....	121
4.4. Характеристика функционального состояния почек у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	130
4.5. Характеристика структурно-функциональных эхокардиографических показателей у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	133
4.6. Характеристика дополнительных биомаркеров у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	137
4.7. Характеристика функционального состояния артериальной стенки у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	139
4.8. Определение предикторов развития пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий у больных кардиоренальным синдромом.	140

4.9. Оценка прогноза у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий.....	148
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	154
5.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	154
5.2. Характеристика функционального состояния почек у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	161
5.3. Особенности формирования хронической сердечной недостаточности и ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных кардиоренальным синдромом в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	162
5.4. Анализ дополнительных прогностических маркеров у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	165
5.5. Характеристика усредненных показателей частоты сердечных сокращений и состояния артериальной стенки у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	167
5.6. Оценка прогноза у больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы фибрилляции предсердий.....	168
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	172
ВЫВОДЫ.....	196
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	198
ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	199
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	202
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	206

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давления

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМКР – антагонист минералокортикоидных рецепторов

АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

БАБ – β -адреноблокатор

БКК – блокатор кальциевых каналов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГБУЗ ПК – государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Пермского Края

ГК – гипертонический криз

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ЕОК – европейское общество кардиологов

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИЛ - интерлейкин

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

ИФА – иммуноферментный анализ

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

КРС – кардиоренальный синдром

КСР – конечный систолический размер

КСО – конечный систолический объем

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛЖД – латентный железodefицит

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

НОАК – новые оральные антикоагулянты

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

РКО - Российское кардиологическое общество

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФВ – фракция выброса

ФГБОУ ВО – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния по В.Ю. Марееву

ЭхоКГ – эхокардиография

AIX_{ao} – augmentation index in aorta (индекс аугментации в аорте)

AIX_{br} – augmentation index in brachial aa. (индекс аугментации в брахиоцефальных сосудах)

ANP – atrial natriuretic peptide (предсердный натрийуретический пептид)

AUC – Area Under Curve

CHA₂DS₂-VASc – Congestive heart failure (сердечная недостаточность), Hypertension (артериальная гипертензия), Age (возраст >75 л.), Diabetes mellitus (сахарный диабет), Stroke (инсульт), Vascular disease (сосудистые

заболевания), Age (возраст 65-74 г.), Sex (пол) – шкала оценки риска инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based

CCS – Composite congestion score

E – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ

E/e' – соотношение раннего диастолического трансмитрального потока к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца

EHRA – European Heart Rhythm Association (Европейская ассоциация ритма сердца)

HAS-BLEED – Hypertension (артериальная гипертония), Abnormal renal and liver tests (нарушение функции печени и почек), Stroke (инсульт), Bleeding (кровотечение), Labile INR (нестабильное МНО), Elderly (возраст), Drug (прием медикаментов или алкоголя) – шкала оценки риска развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянты

IVRT – isovolumetric relaxation time (время изовольюметрического расслабления)

K - калий

KDIGO – kidney Disease: Improving Global Outcomes

laterale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области боковой стенки

Na - натрий

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

PPao – pulse pressure in aorta (пульсовое давление в аорте)

PWVao – скорость пульсовой волны в аорте

SBPao – центральное артериальное давление

sST2 – soluble ST2 (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2)

TIMP-1 – tissue inhibitor of matrix metalloproteinases of type 1 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)

septale e' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в фазу пассивного наполнения ЛЖ в области межжелудочковой перегородки

UACR – Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – соотношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, определяющей риск осложнений и прогноз. [21, 31, 60]. Распространенность ФП составляет от 1-2% в общей популяции до 39-46% среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [11]. Эти цифры неуклонно растут благодаря прогрессу в способах мониторинга и более ранней диагностике. Фремингемское эпидемиологическое наблюдательное исследование предсказывало трехкратный рост числа больных ФП в течение 50 лет [271], но по мнению некоторых исследователей внедрение цифровых методов домашнего мониторинга может десятикратно повысить частоту выявляемости ФП [119].

Очевидно, что увеличение продолжительности жизни с сопутствующим «накоплением» заболеваний выводит на первый план проблему полиморбидности, важной частью которой является, в том числе, ФП – настолько важной, что формирует концепцию ФП-ассоциированных состояний (atrial fibrillation-related comorbidities) [213].

По данным национального эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН за последние 20 лет в Российской Федерации структура основных причин развития ХСН, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД) претерпела несущественные изменения, при этом ФП как отдельная причина ХСН появилась в исследовании только в 2017 году и составила 12,3% всех случаев развития ХСН [23].

ФП не только вносит значительный вклад в развитие ХСН, но и является важной частью кардиоренального континуума, обеспечивая сложное взаимодействие клинических, патогенетических, электрофизиологических и гуморальных механизмов, в конечном итоге приводящих к развитию кардиоренального синдрома [18]. Его распространенность среди пациентов с

ХСН достигает 60%, среди больных ФП и ХБП – требует изучения [8]. Известно, что ФП взаимосвязана с развитием и прогрессированием ХСН и ХБП, однако взаимное влияние этой нозологической триады на remodelирование органов-мишеней, прогноз изучено недостаточно, а данные об особенностях развития и течения кардиоренального синдрома в зависимости от клинической формы ФП практически отсутствуют.

Таким образом, изучение формирования кардиоренального синдрома при различных фенотипах ФП, поиск предикторов ее развития в условиях недостаточности кровообращения в сочетании с ренальной дисфункцией, прогнозирование неблагоприятных событий в зависимости от формы ФП являются важными задачами кардиологии, актуальность которых со временем только нарастает. Представляется важным поиск ранних маркеров поражения сердца и почек, взаимосвязанных с ФП, в особенности на этапе до формирования выраженного нарушения сократительной способности миокарда и развития тяжелой диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) или до потребности в заместительной терапии и трансплантации почки при ХБП. Большой научный интерес выявление особенностей поражения органов-мишеней при кардиоренальном синдроме в зависимости от клинической формы ФП. Наконец, стоит крайне важная задача определения новых прогностических маркеров или их комплекса при кардиоренальном синдроме в зависимости от основного ритма и клинических форм ФП, поскольку данная аритмия вносит существенные коррективы в прогноз больных, изменяя ценность общепринятых «классических» предикторов. Достижение вышеперечисленных целей в рамках особого внимания к коморбидным больным позволит оптимизировать качество диагностики ХСН и ХБП, предупредить развитие ФП и улучшить прогноз пациентов с особым фенотипом: кардиоренальный синдром при наличии различных форм ФП. В итоге, можно предполагать формирование индивидуализированного подхода к ведению таких больных, что потенциально будет определять и новые терапевтические цели.

Степень научной разработанности темы исследования

Пандемический характер распространенности ХСН, ФП и ХБП стимулирует неиссякаемый интерес к этим проблемам многих исследователей во всем мире [167, 268, 308]. Различные комбинации данных коморбидных состояний также в фокусе внимания авторов [92, 303]. При этом исследований, которые были бы посвящены комплексному изучению указанной нозологической триады, крайне мало. Чаще всего эти немногочисленные исследования не предоставляют данных о прочих компонентах коморбидности, дополнительных патогенетических механизмах формирования ХСН и ХБП при наличии ФП, также носят одномоментный, скрининговый или эпидемиологический характер, не оценивая долгосрочный прогноз у этих больных [45].

Обращает на себя внимание, что практически во всех исследованиях, посвященных взаимоотношениям ФП и других компонентов как кардиоренального континуума, так и прочих компонентов коморбидности, ФП не рассматривается в контексте ее клинической формы [127]. Таким образом, вопрос об особенностях взаимоотношений разных форм ФП и кардиоренальной дисфункции к настоящему времени не раскрыт.

К настоящему времени обоснована теоретическая и практическая база об информативности и предикторной ценности некоторых «классических» биомаркеров, например, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP)) или цистатин С, отдельно у больных с ХСН или ХБП или ФП, но при таком общем фенотипе, сведения о значимости даже «классических» маркеров практически отсутствует, более того поиск новых маркеров риска развития ФП у больных кардиоренальным синдромом, неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов продолжается [321].

Известно, что растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (soluble ST2) и тканевый ингибитор матриксных

металлопротеиназ типа 1 (TIMP-1) являются надежными прогностическими маркером у больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но их предикторная роль, как риска ФП, или прогноза при кардиоренальном синдроме не изучалась [266]. Показатели феррокинетики, позволяющие на ранних этапах у больных ХСН верифицировать наличие латентного железодефицита (ЛЖД), в литературе представлены, как прогностические маркеры при недостаточности кровообращения, но их значение при кардиоренальном синдроме и ФП, независимо от ее формы не исследовалось [90]. Цистатин С, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL), показатели экскреции альбумина с мочой (Urine Albumin-Creatinine Ratio – UACR) рассматриваются, как надежные предикторы прогноза больных при ХБП, но их роль, как предикторов при кардиоренальном синдроме, в том числе при наличии ФП спорна [85, 197, 215]. Одним из малоисследованных показателей, отражающих артериальную жесткость, является скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), который теоретически с учетом патогенетических механизмов может играть значительную роль в развитии и прогрессировании ХСН и, соответственно, ФП, но практически выполненных исследований на эту тему не найдено [222].

С учетом высокой частоты коморбидности в реальной кардиологической практике, одним из вариантов которой является сочетание хронического кардиоренального синдрома с различными формами ФП, современным требованием времени следует рассматривать проведение комплексной оценки больных с данной нозологической триадой с целью поиска «идеальных» маркеров, позволяющих повысить не только своевременность диагностики поражений сердца и почек у больных с ФП или ее различных клинических форм при наличии ХСН и ХБП, но и выявить новые патогенетические механизмы прогрессирования процесса, дополнительные предикторы развития ФП и неблагоприятного прогноза.

К настоящему времени в Пермском Крае в рутинной практике у больных ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом не определена диагностическая и прогностическая роль таких параметров, как показатели феррокинетики, цистатин С, sST2, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ типа 1 (TIMP-1), нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин NGAL, показатели повышения экскреции альбумина с мочой, показатели жесткости сосудистой стенки. Данное исследование предполагает проведение комплексной оценки больных с ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом с целью поиска маркеров, позволяющих повысить своевременность и аккуратность диагностики органного поражения, определить особенности поражения органов-мишеней в зависимости от клинической формы ФП, выявить дополнительные предикторы развития ФП и неблагоприятного прогноза.

Цель исследования

Разработать концепцию формирования и течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного сердечного ритма и клинической формы ФП.

Для реализации цели работы поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности формирования кардиоренального синдрома у больных постоянной формой ФП в сравнении с пациентами с ХСН и ХБП при наличии синусного ритма.
2. Определить предикторы развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.
3. Продемонстрировать влияние постоянной формы ФП на прогноз больных ХСН в сочетании с ХБП.
4. Дать клинико-патогенетическую характеристику ХСН и ХБП у больных с персистирующей/пароксизмальной формой ФП в сравнении с пациентами с кардиоренальным синдромом и синусовым ритмом, а также при

ФП без поражения сердца и почек со сравнительной оценкой обоих клинических фенотипов.

5. Выявить предикторы развития персистирующей/пароксизмальной формы ФП при кардиоренальном синдроме.

6. Продемонстрировать влияние персистирующей/пароксизмальной формы ФП на прогноз больных кардиоренальным синдромом.

7. Дать сравнительную характеристику степени тяжести и выраженности кардиоренального синдрома в условиях его сочетания с различными клиническими формами ФП.

8. Определить и охарактеризовать влияние на прогноз больных кардиоренальным синдромом различных клинических форм ФП.

Научная новизна исследования

Впервые разработана концепция формирования и течения кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма и клинической формы ФП: наличие ФП не только взаимосвязано с развитием и прогрессированием ХСН преимущественно с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ в сочетании с выраженным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца, но и более тяжелой ХБП, характеризующейся ухудшением фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек в сочетании с увеличением экскреции альбумина с мочой, что негативно влияет на прогноз уже в первый год наблюдения, увеличивая риск не только сердечно-сосудистых событий, но и смертельных исходов. ЛЖД, увеличение коллагенообразования в тканях и артериальной жесткости явились дополнительными патогенетическими механизмами более тяжелого течения кардиоренального синдрома при наличии ФП.

Перманентная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом в сравнении с персистирующей/пароксизмальной формами ФП ассоциируется не только с более тяжелым течением ХСН и ХБП, но и является причиной смертельных исходов уже в первый год наблюдения.

Формирование более тяжелого кардиоренального синдрома и прогноз больных не зависят от наличия персистирующей или пароксизмальной формы ФП, а взаимосвязан с частотой пароксизмов ФП, их длительности и ЧСС во время приступа.

В работе доказано взаимное негативное влияние, как ФП и ее клинических форм на течение и формирование кардиоренального синдрома, так и его диагностических и патогенетических маркеров на риск возникновения различных фенотипов ФП.

Среди 22 кандидатов-предикторов определены 7 предикторов развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом, среди которых подтверждены известные предикторы, такие как индексированный объем ЛП, равный 33 мл/м^2 и выше и концентрация NT-proBNP в крови – 581 пг/мл и выше, и выявлены новые, которые взаимосвязаны с выраженностью и тяжестью ХБП (СКФ (СКД-EPICys), равная $31 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ и ниже, UACR – 347 мг/г и выше), неблагоприятным прогностическим маркером при ХСН (sST2 – 65 нг/мл и выше), интегральным маркером фиброза тканей (TIMP-1 – 105 нг/мл и выше) и артериальной жесткостью (PWV_{ao} - 8,0 м/с и выше).

Риск развития персистирующей/пароксизмальной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом также взаимосвязан с 7 предикторами, которые были выбраны среди 33 кандидатов-предикторов, но с отличным от перманентной формы ФП представителем и точками отсечения, за исключением, TIMP, PWV_{ao}: СКФ (СКД-EPICys) – $34 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ и ниже, sST2 56 нг/мл и выше, E/e' – 13 и выше, NT-proBNP – 564 пг/мл и выше, индексированный объем ЛП - 34 мл/м^2 и выше.

Обозначенные выше положения позволяют сформулировать научную **концепцию**, согласно которой независимо от клинической формы ФП у больных кардиоренальным синдромом формируются более тяжелые ХСН преимущественно с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ и ренальная дисфункция с различными ее фенотипами, сопровождающиеся ухудшением прогноза уже в первый год наблюдения. В свою очередь,

некоторые диагностические критерии и маркеры прогноза ХСН и ХБП являются предикторами развития определенной формы ФП. Перманентная форма ФП в сравнении с персистирующей/пароксизмальной формой ФП является наиболее неблагоприятным вариантом коморбидности у больных кардиоренальным синдромом, как в отношении его тяжести и выраженности, так и в отношении неблагоприятного прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дана всесторонняя клиничко-патогенетическая характеристика больных с различными фенотипами коморбидности, в основе которых лежит триада – ХСН, ХБП и ФП.

Продемонстрированы особенности влияния различных клинических форм ФП, как в сравнении с синусным ритмом, так и между собой, на развитие и течение кардиоренального синдрома с позиций оценки тяжести и выраженности ХСН и ХБП, а также в аспекте ухудшения прогноза. Независимо от клинической формы ФП в сравнении с больными с синусным ритмом формируется более тяжелый кардиоренальный синдром, что сопровождается ухудшением прогноза уже в течение года наблюдения. Наиболее неблагоприятным вариантом является сочетание перманентной формы ФП с ХСН и ХБП в сравнении с персистирующей/пароксизмальной формой ФП, как с позиций формирования более выраженной недостаточности кровообращения, так и ренальной дисфункции, что сопровождается не только увеличением частоты и скорости наступления сердечно-сосудистых событий, но и смертельных исходов в течение года наблюдения.

Влияние персистирующей и пароксизмальной формы ФП на формирование и течение кардиоренального синдрома равнозначно и зависит от частоты, длительности пароксизмов ФП, а также ЧСС во время приступа.

Выявлены дополнительные патогенетические механизмы при наличии ФП, формирующие более тяжелый кардиоренальный синдром, и связанные с

нарушением феррокинетики, повышенным коллагенообразованием в тканях и увеличением артериальной жесткости.

Наряду с известными маркерами риска развития ФП, такими как увеличение индексированного объема ЛП и миокардиального стресса, предложены новые предикторы риска возникновения ФП у больных кардиоренальным синдромом, отличающиеся представительством, точкой отсечения, чувствительностью и специфичностью в зависимости от клинической формы ФП, такие, как E/e' , sST2, цистатин С и СКФ, рассчитанная на его основе, TIMP-1, скорость пульсовой волны в аорте.

Даны практические рекомендации по тактике ведения коморбидных больных кардиологического профиля, обеспечивающие раннее выявление и своевременное лечение кардиоренального синдрома при наличии ФП с целью улучшения качества жизни и улучшения прогноза пациентов, позволяющие оборвать цепь неблагоприятного кардиоренального континуума.

Соответствие паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки) по пунктам 7, 9, 10, 13.

Положения, выносимые на защиту

1. Формирование кардиоренального синдрома зависит от основного сердечного ритма: наличие любой клинической формы ФП в сравнении с синусным ритмом взаимосвязано с более тяжелой ХСН с умеренной сниженной или сохраненной ФВ ЛЖ, характеризующейся более высоким миокардиальным стрессом и выраженным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца, и более выраженной ренальной дисфункцией, представленной более значимым снижением фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек, увеличением экскреции альбумина с мочой, что сопровождается ухудшением прогноза уже в течение года наблюдения. Дополнительными патогенетическими механизмами развития

неблагоприятного кардиоренального континуума являются высокая частота ЛЖД, трансформация обмена коллагена в тканях в сторону коллагенообразования и увеличение артериальной жесткости.

2. Формирование кардиоренального синдрома зависит от клинической формы ФП: при наличии перманентной формы ФП, в отличие от персистирующей или пароксизмальной формы, развивается более тяжелая ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, определяемая как по большей потребности в приеме петлевых диуретиков, так и по более высокому показателю NT-proBNP, характеризующаяся более выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП, а также более тяжелая ХБП с более выраженным снижением СКФ в сочетании с более высокой частотой ЛДЖ. Наличие перманентной формы ФП в отличие от персистирующей/пароксизмальной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом взаимосвязано не только с более высокой частотой и скоростью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, но и сердечно-сосудистой смерти. Вклад персистирующей и пароксизмальной формы ФП в формирование кардиоренального континуума равнозначен и зависит от частоты, длительности пароксизмов ФП и ЧСС во время приступа.

3. Доказано взаимное негативное влияние, как ФП и ее клинических форм на течение и формирование кардиоренального синдрома, так и его диагностических и патогенетических маркеров на риск возникновения различных клинических форм ФП: предикторную значимость в отношении риска развития ФП у больных кардиоренальным синдромом продемонстрировали индексированный объем ЛП, E/e', СКФ (СКД-EPICys), UACR, sST2, NT-proBNP, TIMP-1, PWV_{ao} с особым представителем, отличающимися точками отсечения, различной чувствительностью и специфичностью в зависимости от клинического фенотипа ФП.

Личный вклад автора

Гипотеза и дизайн исследования были разработаны автором при участии научного консультанта. Автор самостоятельно разработала критерии включения и невключения в исследование, основываясь на цели и задачах. Автором самостоятельно произведен первоначальный анализ больных, госпитализированных в кардиологическое отделение, произведена выборка больных с критериями кардиоренального синдрома и последующего разделения их на группы в зависимости от основного сердечного ритма, а также отобрана отдельная группа больных с ФП, не имевших критериев кардиоренального синдрома. Полное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку физикального статуса, анализ лабораторных показателей, интерпретацию данных инструментальных исследований выполнены автором самостоятельно. Автором самостоятельно осуществлено долгосрочное наблюдение включенных больных или контакты с их родственниками. Автором создана электронная база данных, содержащая все исследованные параметры включенных больных, проведена самостоятельная их систематизация и статистическая обработка.

Публикации по теме исследования, диссертация и автореферат автором написаны самостоятельно.

Степень достоверности

Достоверность диссертационного исследования обеспечена достаточным объемом клинических наблюдений (580 пациентов первично обследованы для формирования исследуемой страты, 243 пациентам проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, более 85% завершенных случаев долгосрочного наблюдения). Статистическая обработка данных обеспечена современными инструментами – пакетами статистического программного обеспечения, предназначенного для биомедицинских исследований.

Апробация работы и публикации

Результаты, полученные в ходе исследования были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, Санкт-Петербург, 2018-2021гг.); Конгрессе Американского колледжа кардиологии (США, Чикаго, 2020); Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Испания, Севилья, 2015; Италия, Флоренция, 2016; Франция, Париж, 2017; Греция, Афины, 2019, Испания, Барселона, 2020); на Европейских конгрессах по нарушениям ритма (Греция, Афины, 2013; Италия, Милан, 2015); Европейском конгрессе по атеросклерозу (Чехия, Прага, 2017). По вопросам исследования опубликовано 29 научных статей, в том числе по материалам работы – 16, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus, 13 – в зарубежных изданиях.

Структура и объем работы

Диссертация выполнена в традиционном стиле, написана на русском языке, представляет собой 248 страниц компьютерного текста. В структуре диссертации представлены титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, шесть глав, в числе которых обзор литературы, материалы и методы, три главы, посвященные анализу полученных результатов, одна - их обсуждению, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 338 источниками, из них 300 - иностранная литература, 38 – российские авторы. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами и 56 рисунками.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены и применяются в деятельности отделения кардиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», а также в работе терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края

«Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней» для студентов 3-го курса педиатрического и медико-профилактического факультетов и по дисциплине «Госпитальная терапия» для студентов 6-го курса лечебного факультета, обучающихся на английском языке на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации – 121040500254-8.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Представления о концепции фибрилляции предсердий - ассоциированных коморбидных состояниях

Современный уровень развития кардиологии добавляет к портрету сердечно-сосудистого пациента новый яркий штрих – полиморбидность. Значительное (до 20%) снижение смертности больных, госпитализированных по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемое с 1980-х годов, в то же время сочетается с двукратным увеличением выявления коморбидной патологии, включая фибрилляцию предсердий (ФП) [109]. Фремингемское исследование прогнозировало трехкратный рост числа больных ФП в течение 50 лет [268]. В 2004 году риск развития ФП в течение жизни у пациентов старше 40 лет оценивался как 1 к 4 среди белых мужчин и женщин; декадой позже этот показатель достиг 1 к 3 [189].

В современных эпидемиологических исследованиях ФП выступает как существенный фактор полиморбидности [14, 23, 35, 167]. Активное взаимное влияние ФП и коморбидной патологии формирует концепцию ФП-ассоциированных состояний (atrial fibrillation-related comorbidities), в число которых входят как сердечно-сосудистые заболевания – артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), клапанные заболевания сердца, так и внесердечные заболевания – хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) 2 типа, обструктивное апноэ сна, бронхо-легочные заболевания, и другие [110, 209]. Актуальные рекомендации ESC указывают, что термин «изолированная ФП» потенциально некорректен и от него следует отказаться, поскольку причина может присутствовать у каждого пациента [140, 149]. К. S. Khan и соавт. представили в 2020 году мета-анализ 134 рандомизированных исследований, включивших около 150 тыс пациентов с ФП, который продемонстрировал структуру коморбидности у больных с ФП. Так, ФП ассоциировалась с АГ в

75,4% случаев, с СД 2 типа в 66,4%, с ИБС в 35,8%, с ХБП 9,7%, с ХОБЛ в 9%, с апноэ сна в 4.5% случаев [158, 260]

Наибольший популяционный риск развития ФП во всем мире несет АГ [202]. Имеются убедительные данные о гемодинамических и не гемодинамических механизмах, повышающих риск формирования ФП у больных с АГ: исследователи выделяют электрофизиологические, морфологические и молекулярные маркеры, которые отражают основные механизмы неблагоприятного ремоделирования предсердий у пациентов с длительным повышением АД [297]. Основным фактором ремоделирования при АГ остается ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) с повышенной экспрессией фактора роста опухоли $\beta 1$ (tumor growth factor) TGF- $\beta 1$, повышенной продукцией альдостерона, активацией никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы и апоптозом [128]. В исследовании ARIC было показано, что гипотетическое устранение пограничных или повышенных факторов риска АГ, включая активацию РААС, позволит избежать более половины диагностированных случаев ФП [179].

Актуальную клиническую проблему представляет комбинация ФП и СД 2 типа. Отмечается, что нарушения углеводного обмена увеличивают риск развития ФП от 1,6 (при нарушении толерантности к глюкозе) до 3 раз при длительном течении СД 2 типа [48, 84, 319]. Повышение гликемии на 10 мг/дл (~0,5 ммоль/л) дает значительное увеличение риска развития ФП [319]. Исследования на людях и животных показали, что окислительный стресс и системное воспаление являются центральными модуляторами митохондриальной дисфункции и последующего повреждения ДНК, создавая субстрат для инициации ФП в миокарде, подверженном метаболическому стрессу [149]. Протеинкиназный путь, конечные продукты гликирования и их рецепторная ось активируются при СД и способствуют инициации ФП [154, 234]. Несмотря на доказанное неблагоприятное влияние гипергликемии на механизмы, реализующие развитие ФП, у пациентов, получающих

сахароснижающую терапию, отмечается U-образная взаимосвязь развития ФП и уровня сахара крови, что демонстрирует потенциальную роль гипогликемии в развитии ФП у больных СД [319].

Важное взаимное влияние оказывают ФП и ИБС. Так, наличие ФП в два раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) [281], а в постинфарктном периоде увеличивает на 25% число госпитализаций по поводу любых сердечно-сосудистых причин [77]. ИБС и, в частности, ИМ также оказывают влияние на развитие ФП. В течение 5 лет после перенесенного ИМ у каждого десятого пациента развивается ФП, значительно увеличивая риск сердечно-сосудистой смерти – до 40% [231]. Не только общие факторы сердечно-сосудистого риска, но и ряд прямых взаимодействий объясняют двунаправленную связь между обоими заболеваниями. Среди механизмов ФП, оказывающих потенциальное влияние на развитие ИБС, выделяют системное воспаление, частотно-зависимое ремоделирование миокарда, активацию тромбоцитарных факторов, эндотелиальную дисфункцию, вазомоторную дисфункцию и тромбоэмболии коронарных артерий; в обратном направлении развитию ФП способствуют ишемические механизмы – ишемия миокарда предсердий, тоногенная дилатация предсердий, экспрессия цитокинов и нейрогормонов [99, 199].

Отмечается тесная ассоциация ФВ и венозных тромбоэмболий (ВТЭ). Тромбоэмболия центральных и периферических вен и ФП проявляются как отдельные заболевания, но тесно связаны друг с другом, часто возникают одновременно и имеют несколько общих патофизиологических особенностей [61]. Как частота ФП после постановки диагноза ВТЭ, так и частота ВТЭ после постановки диагноза ФП на $\geq 70\%$ выше по сравнению с общей популяцией. В течение первых 6 месяцев после постановки одного из диагнозов пациенты подвержены развитию второго [191]. У пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) развитие ФП может быть частично вызвано повышением давления и дилатацией правых отделов сердца, что приводит к структурному ремоделированию предсердий [249]. Кроме того, были предложены

нейрогормональные механизмы, такие как высвобождение 5-гидрокситриптамина активированными тромбоцитами [324]. ФП ассоциируется с более тяжелым течением ТЭЛА и значительно ухудшает прогноз пациентов после перенесенной ТЭЛА независимо от времени возникновения [230].

Особое положение среди тромбоэмболических осложнений ФП занимает ишемический инсульт (ИИ), на который приходится до 90% всех артериальных тромбоэмболий у больных с ФП [2]. Наличие ФП пятикратно увеличивает риск развития ИИ [39, 211]. Основные патофизиологические механизмы тромбообразования и инсульта при ФП включают фиброз предсердий, увеличение предсердий и изменения кровотока [64]. Современные модели, изучающие взаимное влияние ФП и ИИ, предполагают наличие связи, выходящей за рамки образования тромбов. Так, Н. Kamel и соавт. представили модель тромбоэмболического инсульта, которая подчеркивает важность системного и предсердного ремоделирования наравне с нарушением ритма в объяснении взаимосвязи между ФП и инсультом. В этой модели старение и системные сосудистые факторы риска вызывают аномальный тканевый субстрат предсердий или кардиопатия, которая может привести к ФП и тромбоэмболии. Впервые развившаяся ФП вызывает сократительную дисфункцию и стаз, что еще больше увеличивает риск тромбоэмболии. Со временем аритмия вызывает структурное ремоделирование предсердия, что усугубляет предсердную кардиопатию и увеличивает риск тромбоэмболии еще больше. Параллельно системные факторы риска увеличивают риск инсульта за счет других внепредсердных механизмов, таких как атеросклероз крупных артерий, желудочковая систолическая дисфункция и окклюзия мелких сосудов головного мозга *in situ*. Впервые развившийся инсульт, приводящий к вегетативным изменениям и постинсультному воспалению, может временно увеличить риск ФП [152]. И ФП, и инсульт могут указывать на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и представлять собой факторы риска друг для друга [307].

Двунаправленная временная связь ФП и инсульта была подтверждена в проспективных когортных исследованиях [73].

Внимание исследователей также обращено к изучению взаимодействия ФП и ожирения [192], злокачественных новообразований [208], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [294, 322], обструктивного апноэ сна [180] и многих других заболеваний и состояний [135].

Таким образом, актуальность изучения ФП в контексте комбинаций с различными другими клиническими состояниями не вызывает сомнений. Во-первых, это диктуется условиями реальной клинической практики. Во-вторых, изучение нозологических взаимосвязей позволяет выделить либо акцентировать внимание на отдельных патогенетических механизмах, которые, возможно, оставались вне поля зрения исследователей. Наконец, с помощью изучения всей структуры коморбидности у больных с ФП возможно выявление новых точек приложения как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии.

В настоящей работе акцент сделан на роль ФП в формировании кардиоренального синдрома, поэтому целесообразно более детально рассмотреть особенности влияния ФП на сердечную и почечную дисфункцию.

1.2 Современные представления о характере взаимного влияния фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.

Согласно данным Российского регистра ЭПОХА-ХСН, ФП как основная причина формирования ХСН была отмечена у 12,3%, при этом среди больных с ХСН I-II ФК этот показатель составил 10,1%, а среди больных с III-IV ФК достиг 17,9% [23]. По данным Фремингемского и других крупных эпидемиологических исследований, у 37% лиц с впервые развившейся ФП ранее диагностировали ХСН. И наоборот, ФП была диагностирована у 57% больных с вновь развившейся ХСН [262]. Обращает на себя внимание, что данные по распространенности ФП среди больных ХСН в регистре ЭПОХА-ХСН появились только в 2017 году (через 15 лет после начала исследования), что косвенно свидетельствует о недостаточном внимании к этой проблеме в

более ранние годы, причем не только в РФ, но и в других развитых странах. Так, результаты регистра, проведенного в США в 1991-2015 гг. продемонстрировали, что за последние 25 лет скорректированные по возрасту показатели госпитализации по поводу ХСН снизились (-1,72% в год), но увеличились по поводу ФП (+1,61% в год). Показатели смертности от ХСН не изменились, а от ФП увеличились (+11,2% в год). Потерянные годы потенциальной жизни увеличились как для ХСН (+0,4% в год), так и для ФП (+9,8% в год) [301].

Клинико-демографические особенности ФП в сочетании с ХСН.

Распространенность обоих заболеваний резко возрастает после 60 лет [262]. Возраст является важным фактором ФП и оказывает влияние на ремоделирование предсердий. Возрастное ремоделирование предсердий включает, помимо дегенеративных изменений миокарда и формирования фиброза, также некоторые электрофизиологические изменения, обеспечивающие благоприятные условия для активации механизма re-entry [227]. Отмечается, что с возрастом нарастает взаимосвязь между ФП и ХСН, как факторами взаимного утяжеления клинического течения и ухудшения прогноза [237].

Отмечается, что пол не является фактором развития ФП у больных ХСН, однако среди женщин прогноз в отношении сердечно-сосудистых исходов, ассоциированных с ФП, в целом хуже [236, 283]. Так, по данным ретроспективного анализа, включившего более 250 тысяч пациентов с ХСН, не было различий по распространенности предшествующей ФП на момент выявления ХСН; однако последующее наблюдение показало более частые смертельные исходы среди женщин, чем среди мужчин, с прогрессивным нарастанием в зависимости от времени формирования ФП относительно выявления ХСН (в частности, наибольшая частота смертельных исходов у женщин ассоциирована с отсроченным возникновением ФП после впервые диагностированной ХСН) [55]. Подтверждается и негативная роль ранней

менопаузы в развитии ФП: наступление менопаузы в возрасте <40 лет значительно увеличивает риск ФП [277].

Особенности сердечной деятельности у больных с ХСН и ФП.

Как уже было отмечено, ФП усугубляет тяжесть клинических проявлений ХСН – по данным регистра ЭПОХА-ХСН почти каждый пятый пациент с выраженными симптомами на уровне III-IV ФК ХСН страдает ФП, тогда как среди пациентов с маловыраженными симптомами ХСН частота ФП в два раза ниже [ЭПОХА]. Наличие ФП у больных с ХСН снижает толерантность к физической нагрузке, уменьшает дистанцию при тесте 6-минутной ходьбы или количество повторений при пробе с приседаниями [329].

Структурно-динамические характеристики сердца у больных с ХСН и ФП

Наличие ФП у больных с ХСН ассоциировано с ухудшением систолической функции сердца. Так, по данным Российского регистра РИФ-ХСН, среди пациентов с ФП и ХСН больные с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (СНсФВ) составили 39%, с промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) – 15%, а преобладающее число больных – 46% - имели низкую ФВ ЛЖ (СНнФВ) [11]. Неблагоприятное влияние ФП на формирование нарушений систолической функции ЛЖ обусловлено рядом патофизиологических механизмов, включая быструю частоту сокращений желудочков, нерегулярность и неэффективность систолы предсердий [287].

Убедительных данных о влиянии ФП на формирование диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ недостаточно, что довольно странно, учитывая вклад АГ в развитие ФП. Следует учесть, что уже на этапе диагностики наличие ФП представляет собой проблему для адекватной оценки показателей трансмитрального кровотока и скорости тока в легочных венах; подход к оценке давления в левом предсердии (ЛП) зависит также от того, является ли ФВ ЛЖ нормальной или сниженной [56, 72, 223].

Данные о зависимости развития и течения ФП от состояния диастолической функции ЛЖ весьма противоречивы. В исследовании Т.

Rezawas была показана зависимость рецидивов ФП после абляции в зависимости от тяжести ДД, и риск рецидива ФП у больных с III степенью ДД пятикратно превышал таковой в группе больных без ДД [244]. Данные, полученные D.W. Barbara, напротив, свидетельствуют об отсутствии значительного влияния ДД на развитие ФП после кардиохирургических вмешательств [54].

Биомаркеры у больных с ХСН и ФП

Приведенные выше данные свидетельствуют о недостаточности исследования одних только структурно-динамических показателей сердца у больных ХСН в сочетании с ФП. Множество данных указывают на важность более глубокого изучения маркеров ремоделирования миокарда желудочков и предсердий, основываясь на несомненном влиянии ФП на эти процессы, а также на способности ремоделированного миокарда инициировать и поддерживать ФП [76]. В качестве основных патогенетических механизмов ремоделирования миокарда в условиях ХСН и ФП указываются механический стресс (за счет увеличения давления в ЛП, что влечет за собой активацию РААС, митоген-активированных протеинкиназ, что в конечном итоге приводит к формированию фиброза и гипертрофии), воспаление (активация провоспалительных цитокинов активирует металлопротеиназы и подавляет их ингибирование, что, в свою очередь, также приводит к гипертрофии миокардиоцитов и фиброзу) и электрофизиологическое ремоделирование [76]. Таким образом, ведущую роль в оценке состояния сердца у больных ХСН в сочетании с ФП приобретают биомаркеры [79, 251].

Большая роль в диагностике, контроле и оценке прогноза у больных ХСН в сочетании с ФП отводится нейропептидам, среди которых наиболее широкое распространение получил мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) и NT-proBNP) [69]. Многочисленные данные свидетельствуют о надежности NT-proBNP в качестве предиктора будущей ФП у больных ХСН разной этиологии, учитывая корреляцию NT-proBNP и размера ЛП [62]. Однако, даже в отсутствие увеличения ЛП у больных с ХСН

высокий уровень NT-proBNP указывает на большую вероятность развития ФП у больных с ХСН [332]. По некоторым данным, BNP и NT-proBNP являются самостоятельными маркерами ремоделирования предсердий [107]. NT-proBNP также относят к маркерам повышенного риска ИИ у больных с ФП [137]

Семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторы также являются ценными биологическими маркерами нарушения коллагенового обмена и ремоделирования, в т.ч. предсердного. Несмотря на довольно большой объем исследований, касающихся этих субстанций, продолжается поиск новых представителей этого семейства, и они демонстрируют высокую диагностическую ценность в отношении предсердного фиброза; последним из таких маркеров на сегодняшний день является ММП-28 – ее значительное повышение у больных с ФП демонстрирует наличие предсердного ремоделирования [330]. ММП-9 также относят к маркерам повышенного риска ИИ у больных с ФП [137].

Активность ингибиторов металлопротеиназ способствует формированию предсердного фиброза и, как следствие, развитию ФП [323]. Указывается, что повышение уровня TIMP-1 повышает риск рецидива ФП после проведения кардиохирургических вмешательств [183].

Маркером миокардиального фиброза, достоверно свидетельствующими о структурных аномалиях предсердий, в настоящее время представляется sST2 [124, 201]. Растворимый ST2 сверхэкспрессируется в условиях стресса или повреждения миокарда и связан с воспалением и иммунным ответом. Кроме того, считается, что sST2 секретируется сосудистым эндотелием и клетками миокарда из-за сердечной перегрузки, при этом сосудистый эндотелий экспрессирует наибольшее его количество [43, 57]. Несмотря на доказанную диагностическую ценность и широкое применение в реальной клинической практике, NT-proBNP и другие нейропептиды, во-первых, отражают только один патогенетический механизм миокардиальной дисфункции и развития ХСН, а во-вторых, в определенной

степени не могут считаться свободными от влияния таких распространенных сопутствующих ХСН состояний, как возраст, ожирение, ФП, дисфункция почек [80, 148, 267]. Таким образом, оправданы поиск и применение новых биомаркеров для диагностики и оценки тяжести ХСН, особенно в сочетании с ФП и ХБП. ST2 рассматривается в настоящее время как многообещающий маркер наличия и тяжести ХСН [204, 225]. У пациентов с ФП sST2 может выступать предиктором развития ХСН [46, 82], и наоборот, у больных ХСН повышение концентрации sST2 увеличивает риск впервые развившейся ФП или прогрессирования предшествующей ФП [193]. Исследования на животных демонстрируют значительное повышение sST2 в межклеточном матриксе предсердий, подверженных ремоделированию и аритмической готовности наравне с нейропептидами; также в экспериментальной модели уровень ST2 значительно изменялся под воздействием ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитора (АРНИ), что определяет его как одну из потенциальных мишеней в профилактике и лечении ФП [184].

В качестве «новых» биомаркеров при ХСН в сочетании с ФП предлагаются также проколлагены I и III типов [332], галектин-3 [233], высокочувствительные тропонины, профибротические медиаторы (например, TGF- β 1), маркеры воспаления (интерлейкины, С-реактивный белок) [195].

Состояние сосудистой стенки у больных с ХСН и ФП.

Рассмотрение фибротических метаморфоз в сердечно-сосудистой системе у пациентов с ХСН и ФП было бы неполным без оценки влияния этих заболеваний на состояние артериальной стенки. Отмечается, что увеличение жесткости артериальной стенки является независимым предиктором развития ФП у пациентов с АГ [70, 88]. Имеются также данные об аритмогенном влиянии повышенной артериальной жесткости у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными со значительным ремоделированием миокарда, гемодинамическими и электрофизиологическими изменениями, в частности, с ХСН (ишемической этиологии) [102]. У больных ХСН увеличение артериальной жесткости

сочетается с низким ФК ХСН сохраненной ФВ ЛЖ, выраженной гипертрофией ЛЖ, повышением концентрации биомаркеров фиброза; в меньшей степени ассоциируется с системным воспалением, снижением ФВ ЛЖ, почечной дисфункцией, яркой симптоматикой ХСН [86]. В последние годы активно обсуждается ценность повышенной жесткости артериальной стенки в ранней диагностике ХСН у мало- или асимптомных пациентов [41] и даже в качестве предиктора впервые развившейся ХСН [334]. Данные о состоянии артериальной стенки в условиях сочетания ХСН и ФП довольно скудны.

Ведение и прогноз у больных с ХСН и ФП.

ФП вносит существенные коррективы в ведение пациентов с ХСН. Так, у больных СНнФВ наличие пароксизмальной ФП усугубляет риск госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий по сравнению с персистирующей и перманентной формой ФП, что, по-видимому, связано с частотой назначения антикоагулянтов и качеством профилактики тромбоэмболических осложнений [214]. В то же время у больных с СНнФВ отмечаются преимущества лечебной стратегии контроля ритма над стратегией контроля частоты сердечных сокращений, поскольку она обеспечивает увеличение ФВ ЛЖ, улучшение потребления кислорода миокардом, значительное улучшение прогноза [65, 302].

Несомненную эффективность в профилактике развития новой ФП и кардиопротекции в условиях существующей ФП у больных ХСН демонстрируют блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА)) [81]. Выше упоминалось о потенциальном эффекте АРНИ в отношении ФП. Ретроспективный анализ, проведенный T. Zhu и соавт, в дополнение к их собственным исследованиям на животных, продемонстрировали преимущество АРНИ над БРА в отношении рецидива ФП после абляции, предполагая, что АРНИ способствуют стабилизации абнормальной электрической активности предсердий [336].

Применение спиронолактона в исследовании IMPRESS-AF у больных с СНсФВ не продемонстрировало преимуществ в отношении ФП [274]. Эплеренон способен профилактировать развитие клинической ФП в эксперименте на животных, но не оказал влияния на аритмогенное электрическое ремоделирование предсердий [224, 290]. Применение финеренона в исследовании FIDELIO-DKD позволило снизить частоту новых случаев ФП у больных ХСН в сочетании с ХБП и СД 2 типа [105].

Ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT2) снижают количество сердечно-сосудистых осложнений у больных СНсФВ и СНпФВ с любыми формами ФП, существовавшими на момент начала лечения [67], но не уменьшают риск развития новой ФП [68].

Результаты регистра NOAFCAMI-SH демонстрируют, что впервые возникшая ФП после перенесенного ИМ оказывала одинаково неблагоприятное влияние на число любых повторных сердечно-сосудистых госпитализаций независимо от систолической функции ЛЖ, но значительно увеличивала количество смертельных исходов среди больных с СНнФВ [320]. U. Sartipy и соавт. показали, что ФП неблагоприятно влияет на прогноз у больных ХСН независимо от ФВ ЛЖ в сравнении с пациентами с соответствующим состоянием систолической функции ЛЖ, но без ФП [263, 264]. Имеются, однако, и данные о неблагоприятном влиянии ФП на прогноз у больных с ХСН с сохраненной и умеренно-сниженной ФВ ЛЖ, без увеличения количества сердечно-сосудистых исходов у больных СНнФВ [325].

У пациентов с ХСН и ФП определение «новых» биомаркеров улучшает качество прогнозирования сердечно-сосудистых событий и изменения функции ЛЖ, добавляет независимую прогностическую информацию к рутинным клиническим параметрам и NT-proBNP. Продemonстрировано преимущество ST2 перед высокочувствительным тропонином и growth differentiation factor-15 (GDF-15) в качестве предиктора изменения функции ЛЖ и смертности у больных ХСН [112].

Приведенные выше данные свидетельствуют о несомненном взаимном и негативном влиянии ФП и ХСН, наглядно демонстрируя, что сочетание этих двух нозологий приводит к более выраженным проявлениям симптоматики, значительному усугублению и ускорению процессов ремоделирования миокарда, избыточной активации нейрогуморальных влияний, а также негативно влияют на прогноз. В то же время, имеющиеся данные открывают новые горизонты для терапевтических методов, позволяют более детально изучить тонкие патогенетические механизмы. Следует все же отметить, что углубление изучения совместного течения ФП и ХСН порождает новые вопросы, в частности, недостаточно изучено влияние различных клинических форм ФП на развитие и течение ХСН; в сущности, на сегодняшний день среди многих патогенетических механизмов, пожалуй, исчерпывающие данные имеются только по вопросу частотно-зависимого ремоделирования миокарда (но не всего сердечно-сосудистого контура, в особенности микроциркуляторного русла), оставляя простор для исследований в области новых биомаркеров или новых медикаментозных и не медикаментозных средств.

1.3 Современные представления о взаимосвязи фибрилляции предсердий и хронической болезни почек

Патогенетические механизмы, лежащие в основе взаимного влияния ФП и почечной функции.

Распространенность ФП у больных с додиализными стадиями ХБП достигает, по различным данным, 16-21%, у больных с тяжелой ХБП – до 40% [33]. Наибольшее влияние на развитие ФП оказывает тяжелая почечная дисфункция. По данным мета-анализа 25 клинических исследований, проведенного D. Zimmerman и соавт., среди пациентов, нуждающихся в трансплантации почки или диализе, частота ФП достигала 11,6%, что в пять раз выше, чем в популяции [337]. Умеренное или выраженное снижение СКФ (15-60 мл/мин/1,73м²) также повышает риск развития ФП [178]. По некоторым

данным, даже умеренное снижение СКФ (30-60 мл/мин/1,73м²) ассоциировано с значительным увеличением случаев впервые развившейся ФП [308]. В свою очередь, ФП ухудшает течение сопутствующей ХБП и ускоряет наступление ХПН и потребности в диализе [52]. В особенности такая тенденция заметна у пациентов пожилого возраста [52]. В исследовании E. Liampas et al. у пациентов, недавно госпитализированных по поводу ФП, наличие сопутствующей ХБП 2-5 стадий значительно ухудшало прогноз в течение следующих 2,7 лет в стратах всех стадий, кроме 1-й; также снижение СКФ <50 мл/мин/1,73м² у больных с ФП предопределяло плохие сердечно-сосудистые исходы в последующие 3 года [185].

Взаимосвязь ФП и ХБП имеет двунаправленный характер: ХБП увеличивает частоту возникновения ФП, а наличие ФП усугубляет нарушение функции почек [92, 197, 259]. Распространенность ФП среди больных с ХБП в четыре раза выше, чем у больных без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) как в европейской [338], так и в азиатской популяции [126].

В 2023 году М.А. Дружилов и соавт. привели некоторые аспекты клинической характеристики более 45 тыс больных с ФП в различных регионах РФ [10]. По данным авторов, у больных с ФП снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м² сопровождается большей частотой сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда и ишемический инсульт) в одинаковых возрастных стратах, хотя в целом пациенты с сочетанием ХБП и ФП старше; частота внутрочерепных кровоизлияний также выше у больных с ФП, имеющих снижение СКФ.

Данные Московского регистра больных с ФП демонстрируют, что у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73м² и в отсутствие других сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний имеются специфические (по сравнению с пациентами с ФП и СКФ в пределах нормальных значений) изменения со стороны структурно-функциональных параметров сердца: в частности, у этих больных отмечаются относительное увеличение ЛП, относительная дилатация

ЛЖ, ГЛЖ, относительное снижение ФВ ЛЖ (в пределах нормальных значений) [16]

В качестве основных механизмов взаимодействия ХБП и ФП лежат воспаление, активация РААС, электролитные нарушения, анемия, концентрация уремических токсинов [111]. Механизм избыточной активации провоспалительных цитокинов при ХБП, влияющий на проаритмогенную активность миокарда, известен довольно давно [177]. Доказано, что провоспалительные цитокины активируют фибробласты, которые, не являясь возбудимыми клетками, способны проводить электрический импульс к миокардиоцитам через коннексины в условиях дисметаболизма электролитов. Неоднородное распределение фибробластов в ремоделированном миокарде предсердий приводит к неравномерности распределения импульса, укорочению потенциала действия, деполяризации миоцитов в покое и их спонтанной деполяризации [128]. В эксперименте доказано влияние симпатической активации почек на воспалительно-индуцированное ремоделирование миокарда предсердий [270]. По данным S.-R. Selejan et al. ренальная денервация изменила баланс про- и противовоспалительных мультилигандных рецепторов, способствующих предсердному ремоделированию за счет увеличения содержания коллагена, в сторону значительного преобладания благоприятно влияющих молекул, что позволило снизить плотность фиброза предсердий на 33%, содержание коллагена I типа на 72%, уменьшить гипертрофию ЛП на 21% [270]. Помимо воспалительной активации, симпатическая активность почек может оказывать влияние на электрофизиологическое ремоделирование предсердий [141]. Так, авторы демонстрируют, что избыточная симпатическая активность почек приводит в эксперименте к пролонгации эпизодов ФП, увеличению ЛП, нарушению периода рефрактерности предсердий, неоднородности проводимости – то есть, создают очевидную проаритмогенную среду; соответственно, ренальная денервация нормализует фиброзирующие процессы в предсердиях, дает обратное развитие процессу ремоделирования, способствует возвращению

нормальных размеров ЛП и улучшает электрофизиологический профиль предсердий [141]. Активация РААС также является хорошо изученным механизмом развития ФП у больных ХБП за счет активации факторов роста, молекул адгезии, макрофагальной инфильтрации, увеличения синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса и пр. [164]. Повышение концентрации уремических токсинов у больных терминальной ХБП вызывает значимые нарушения обмена кальция, играющего центральную роль в формировании эктопической активности предсердий, стимуляции ре-энтри и предсердного ремоделирования [134].

Исследования о взаимном влиянии функции почек и ФП в настоящее время все больше смещаются в область изучения процессов фиброза. Например, результаты небольшого исследования В.З. Доржиевой и соавт. продемонстрировали наличие у больных с ФП среднего возраста взаимосвязи развития ренальной дисфункции с показателями фиброза – матриксными металлопротеиназами (ММП-2), трансформирующим фактором роста $\beta 1$, а также жесткостью сосудистой стенки [9]. По заключению авторов, с высокой активностью коллагенообразования ассоциировано значительное (до 10% от исходного либо до уровня ниже 60 мл/мин/1,73м²) снижение СКФ в течение года у больных с ФП.

*Роль оценки функционального состояния почек
у больных с фибрилляцией предсердий.*

Существует ряд методов оценки фильтрационной функции почек в условиях ФП, однако их применение усложняется разностью задач, ставящихся перед кардиологом. Так, важнейшей задачей при обследовании пациента с ФП является адекватная оценка риска осложнений, которая в случае ХБП вызывает ряд сложностей [47, 255]. Основным предметом изучения преимуществ того или иного способа расчета почечного клиренса является оптимизация оценки риска назначения антикоагулянтной терапии. В отношении пациентов с сочетанием ХБП и ФП парадоксальность ситуации заключается в том, что факторы ХБП способны влиять как на риск

тромбоэмболических осложнений, так и на риск кровотечений, что затрудняет для практического врача применение шкал CHA2DS2-VASc и HAS-BLED [151]. Появление новых оральных антикоагулянтов в значительной мере улучшило прогноз у больных с ФП [2, 140, 149, 200]. Довольно многочисленные исследования подтверждают их очевидную пользу и для больных с ФП в сочетании с ХБП: соотношение профилактики системных тромбозов и риска больших кровотечений остается благоприятным несмотря на ряд весьма специфических аспектов. Например, частота назначения некорректных доз антикоагулянтов при ФП в сочетании с ХБП составляет от 23% до 30% случаев, причем на передозировки приходится меньшая часть, а большая часть некорректных дозировок находится в терапевтическом интервале [38, 75, 131]. Системный обзор результатов ряда рандомизированных клинических исследований различных антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП в сочетании с ХБП различной тяжести, опубликованный J. Feldberg соавт. в 2019 году указывает на гетерогенность и вариабельность исходов у этих больных [103]. Авторы не приводят объяснений этого результата; впрочем, можно предположить, что вариабельность воздействия антикоагулянтов на пациентов с сочетанием ФП и ХБП обусловлена прежде всего сложностью адекватной коррекции дозы в зависимости от выраженности ренальной дисфункции. В упоминавшемся ранее согласительном документе KDIGO по лечению ФП у больных в условиях ХБП указывается на неадекватную оценку риска кровотечений у этой группы больных – недостаточное использование шкал риска кровотечений и повышенного риска кровотечений вообще у больных с ХБП [309]. В этой связи критическое значение принимает аккуратность оценки функционального состояния почек.

Результаты крупных регистров PREFER-in-AF, PREFER-in-AF Prolongation, исследования ORBIT-AF демонстрируют преимущества определения клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта для оценки почечной функции перед назначением оральных антикоагулянтов [256, 321].

В настоящем исследовании не стоит задача оценить эффективность и безопасность приема оральных антикоагулянтов пациентами с ФП; областью исследовательского интереса является развитие и течение ХБП на фоне сопутствующей ФП. Наличие ФП, как и любой другой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, не влияет на применение основных диагностических критериев ХБП – СКФ и экскреции альбумина с мочой [12]. Современные требования предполагают расчет СКФ по формуле СКD-EPI в качестве метода оценки как для текущего состояния ренальной функции, так и для оценки прогноза у больных с ХБП [12, 155, 159]. Основываясь на этом соображении, следует подробнее остановиться на роли оценки СКФ у больных с сочетанным поражением почек и сердца. Большинство кардиологов не опирается на показатели СКФ при выборе стратегии лечения ФП [247], однако имеются данные о благоприятном влиянии кардиохирургической коррекции ФП на функциональное состояние почек в последующем [91]. Например, в проспективном исследовании J.W. Park и соавт, Δ СКФ у пациентов после абляции достигала +4 мл/мин/1,73м², что в 4 раза выше, чем у пациентов, получавших медикаментозную антиаритмическую терапию [239]. Авторы связывают этот эффект с уменьшением рецидивов ФП после проведенного вмешательства, отмечая также, что и само по себе улучшение ренальной функции уменьшает частоту рецидивов. Их данные также свидетельствуют о более выраженном предсердном ремоделировании у больных с СКФ <60 мл/мин/1,73м², что оказывает влияние на неблагоприятное влияние на эффективность процедуры абляции [239].

Несколько лет назад консенсусом исследователей был поднят вопрос о том, что проведение клинических исследований, касающихся лечения ФП, зачастую обходится без включения пре-диализных и диализных пациентов, что нарушает целостность представлений о подходах в выборе лечебных стратегий [63] В 2016 году в Берлине, Германия, группа KDIGO провела конференцию «СКD and Arrhythmias» («ХБП и аритмии»), где впервые на экспертном уровне был поднят вопрос о пробелах, имеющих в официальных

рекомендациях, касающихся необходимости оценки функционального состояния почек при определении стратегии лечения ФП. В согласительном документе указывается, что ХБП с незначительным или умеренным снижением СКФ не требуют радикального изменения в подходах к лечению ФП, однако при более тяжелом поражении почек отмечается повышенная склонность к развитию выраженной частотно-зависимой кардиомиопатии, что может определять интенсификацию контроля ЧСС, включая хирургические методы коррекции (расширение показаний к катетерной и радиочастотной абляции, имплантации водителей ритма и т.п.) в условиях ограниченных возможностей для полнодозовой терапии [309].

В настоящее время в рутинной клинической практике основным методом оценки функционального состояния почек является расчет СКФ на основе сывороточного креатинина. Приведенные выше данные в большей степени касаются оценки взаимосвязи ФП и СКФ, рассчитанной на основании креатинина. Однако недавние исследования демонстрируют некоторые преимущества цистатина С и, соответственно, СКФ, рассчитанной по цистатину С (СКФ_{cys}), для оценки функционального состояния почек у больных ФП. Так, L.-L. Jin и соавт. показали, что увеличение концентрации цистатина С на 1 мг/л на 30% увеличивает риск рецидива ФП после абляции, а высокий уровень цистатина С уступает в прогностической ценности рецидива ФП только диаметру ЛП [150]. Клинические рекомендации по ХБП (2021 года) рекомендуют использование цистатина С и СКФ, рассчитанной на его основе, для оценки функции почек в ряде некоторых клинических состояний, в частности, при ХСН или сахарном диабете [12, 155, 159]. В планируемом пересмотре Клинических рекомендаций по ХБП в 2023 году ФП также отсутствует в списке особых состояний, которые требуют изменения подходов в диагностике ХБП, однако есть основания предполагать, что дальнейшее изучение этой проблемы внесет соответствующие коррективы в диагностический процесс.

Оценка экскреции альбумина с мочой.

Важным аспектом в оценке функции почек у больных с ФП является экскреция альбумина с мочой [2, 140, 149]. Альбуминурия у больных с ФП является отражением микроваскулярного повреждения, эндотелиальной дисфункции или кардиометаболического синдрома [215]. Отмечается, что высокая (30-299 мг/г) и очень высокая (>300 мг/г) экскреция альбуминов с мочой ассоциируется с синхронным увеличением риска ФП, и предикторная ценность альбуминурии в отношении развития ФП сопоставима с таковой у СКФ [52]. По некоторым данным, альбуминурия может свидетельствовать о повышенном риске развития ФП даже при СКФ >60 мл/мин/1,73м², - авторы предполагают, что избыточная фильтрация альбуминов в мочу имеет больше генетически-детерминированных механизмов, чем снижение СКФ, на которую могут оказывать большее влияние приобретенные факторы [115, 116]. По мнению авторов, общность генетической архитектуры ренальной дисфункции и ФП может представлять собой важную терапевтическую мишень для предотвращения обоих заболеваний, а также их осложнений в целом в популяции [тоже гуерц]. А. Нøjager и соавт. представили данные о том, что у больных СД 2 типа альбуминурия ассоциировалась с бессимптомной ФП и являлась ее независимым фактором риска наравне с возрастом и полом, и, будучи включенной в программу домашнего мониторинга, косвенно влияла на прогноз, позволяя выявить бессимптомную ФП и начать своевременную профилактику инсульта [142].

Оценка тубулоинтерстициальной функции.

Состояние тубулярного аппарата почек у больных с ФП исследовано недостаточно. Представлены некоторые данные о том, что концентрация NGAL повышается у больных с ФП, но в большей степени отражает наличие кардиоренального синдрома, вызванного ХСН, чем вносит самостоятельный вклад в формирование ФП [19, 49, 186]. Принимая это во внимание, целесообразно остановиться на обсуждении роли NGAL в соответствующем разделе ниже.

Резюмируя вышесказанное, можно констатировать, что ренальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и течении ФП; равно велико и обратное влияние. На сегодняшний день представления о взаимодействии аритмии и ренальной дисфункции выглядят довольно полными, но отнюдь не исчерпывающими. Так, выявляются недостатки широко применяемых в реальной клинической практике способов оценки функции почек, что приводит к неверной интерпретации роисков для пациента, потенциально ухудшая долгосрочный прогноз. Недостаточно изучены особенности формирования ренальной дисфункции в условиях различных клинических форм ФП. Учитывая результаты новых исследований о генетической детерминированности ФП и повышенной экскреции альбумина с мочой представляется перспективным изучение функционирования почек с этой точки зрения. Усиление процессов канальцевой реабсорбции в условиях ХСН, СД 2 типа и т.п. указывает на важность исследований, направленных на изучение роли и функции тубулоинтерстициального аппарата почек у больных с ФП, данных о чем на сегодняшний день крайне недостаточно.

1.4 Современные представления о взаимоотношениях кардиоренального синдрома и фибрилляции предсердий.

1.4.1. Определение. Место кардиоренального синдрома в реальной клинической практике.

Кардиоренальный синдром (КРС) представляет собой комплексную дисфункцию сердца и почек, вызывающую каскад механизмов обратной связи и приводящую к повреждению обоих органов [15]. Классификация С. Ronco, предложенная в 2008 году, выделяет 5 типов КРС:

- 1) Острый кардиоренальный синдром – тип I;
- 2) Хронический кардиоренальный синдром – тип II;
- 3) Острый ренокардиальный синдром – тип III;
- 4) Хронический ренокардиальный синдром – тип IV;
- 5) Вторичный кардиоренальный синдром тип V [258].

В настоящем исследовании приняли участие пациенты с множественным сочетанным поражением различных систем, с длительным анамнезом сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, в связи с чем не представляется возможным с большой степенью достоверности судить о том, какое именно состояние появилось раньше. Руководствуясь этим соображением, было принято не выделять отдельно хронические типы кардиоренального синдрома и принять индексное состояние исследования как кардиоренальный синдром II либо IV типов.

Многочисленные исследования наглядно свидетельствуют о чрезвычайно тесном переплетении и взаимном влиянии сердечной и почечной дисфункции. КРС является результатом взаимодействия таких заболеваний и состояний, как СД, АГ, сердечная недостаточность, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, анемия и нарушения обмена железа, синдром хронического воспаления и др [250]. По данным регистра GARFIELD-AF, проведенного в 35 странах мира в 2013-2016 году и включившего более 33 тысяч пациентов с впервые возникшей ФП, до 30% лиц имели ХБП (10,9% - тяжелую, 16,9% легкую и средней тяжести) [122]. Тяжесть ХБП у больных, включенных в регистр, коррелировала с частотой и тяжестью сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, в наибольшей степени ассоциируясь с ГБ, СД 2 типа и ХСН. Такие данные подтверждаются и скандинавским регистром SCREAM, где 30% пациентов с впервые диагностированной ФП имели СКФ <60 мл/мин/1,73м² [295, 311]. Результаты регистра ADHERE, включивший 105 тысяч участников, продемонстрировали, что более 90% пациентов с острой декомпенсацией ХСН имеют признаки той или иной ренальной дисфункции, и 64% пациентов страдали ХБП 3 или выше стадии [173, 248]. Отечественные исследования также указывают на высокую частоту ренальной дисфункции у пациентов, госпитализированных с острой сердечной недостаточностью, отмечая, что наличие ХБП у таких пациентов достигало 45%, а любые варианты кардиоренальных интеракций установлены у более 60% больных [1].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы КРС в сочетании с ФП, в настоящее время имеется не так много данных о взаимодействии ФП и сочетанного поражения сердца и почек. В целом, большинство исследователей сходятся во мнении, что ФП негативно влияет на прогноз у больных, имеющих КРС, что заставляет искать механизмы этого взаимодействия и маркеры, способные их адекватно оценить.

В 2020 году J.V. Cohen et al. представили субанализ исследования TOPCAT, в котором выделили три феногруппы пациентов с СНсФВ: феногруппа 1 объединила пациентов более младшего возраста, с большей частотой курения в анамнезе, с умеренно выраженной симптоматикой ХСН и ГЛЖ либо повышенной жесткостью артериальной стенки; феногруппа 2 включила больных более старшего возраста, с ФП, увеличением и ремоделированием ЛП, активностью провоспалительных биомаркеров; феногруппа 3 состояла из пациентов с высокой частотой СД, ожирения, ХБП, активацией факторов роста [86]. При оценке характеристик различных феногрупп больных с ХСН обращает на себя внимание, что феногруппа 2 с преобладающей долей ФП по сравнению с другими феногруппами, ассоциирована с самой низкой средней СКФ и самой высокой частотой ХБП даже по сравнению с феногруппой 3, куда вошли пациенты с ХБП, но без ФП. Следует также отметить, что именно в феногруппе 2 отмечена самая высокая смертность от любых причин при относительно низкой частоте превентивных конечных точек, что демонстрирует драматичность сочетания таких факторов, как ХСН, ХБП и ФП для дальнейшей медицинской судьбы пациента.

1.4.2. Роль биомаркеров в развитии, течении, диагностике кардиоренального синдрома в свете его взаимоотношений с ФП

Национальные клинические рекомендации по ХБП (2021 г.) для особых клинических ситуаций, когда присутствуют факторы, прямо не связанные с заболеванием почек, но способные влиять на концентрацию креатинина в сыворотке крови, рекомендуют основывать оценку функционального состояния почек на уровне цистатина С [12]. К таким

факторам относят, в частности, усиление тубулярной реабсорбции креатинина при ХСН или сахарном диабете. Преимуществом цистатина С у больных ХСН и ХБП является то, что он катаболизируется клетками проксимальных канальцев, но не экскретируется, что делает его независимым от диуретической терапии [104]. Кроме того, имеются указания, что у больных ХСН, в особенности пожилого возраста, связь между концентрацией сывороточного креатинина и СКФ, рассчитанной на его основе, теряет линейный характер, что усложняет интерпретацию полученных результатов и имплементацию их для оценки рисков пациента [333]. Показано, что СКФ, рассчитанная по цистатину С, имеет более тесную взаимосвязь с такими сердечно-сосудистыми биомаркерами, как высокочувствительный тропонин и NT-proBNP, у больных ХСН, что делает ее более чувствительной, чем СКФ на основании креатинина, для оценки сердечно-сосудистого риска [235]. Имеются данные о том, что сочетанное повышение концентраций NT-proBNP и цистатина С повышает риск неудач ресинхронизирующей терапии и неблагоприятных исходов: так, Q.A. Truong et al. показали, что оценка кардиоренального статуса с помощью NT-proBNP и цистатина С повышает аккуратность прогноза у больных, нуждающихся в ресинхронизирующей терапии [306]. Исследование BIOCRT выявило, что сочетанное повышение концентрации NT-proBNP и цистатина С в 9 раз увеличивает риск неудач ресинхронизирующей терапии и в 6 раз увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, имеющими нормальные концентрации этих биомаркеров [296]. Авторы выделили несколько типов течения кардиоренального синдрома, основываясь на динамике биомаркеров после проведения ресинхронизирующей терапии: «обратимый» КРС при снижении уровня цистатина С от исходного, «необратимый» КРС при сохранении или нарастании уровня цистатина С и т.п., и выявили, что пациенты с «необратимым» КРС имеют 9-кратный риск неудач ресинхронизации по сравнению с пациентами с «обратимым» КРС, а также 4-кратный риск сердечно-сосудистых событий. Таким образом, цистатин С у

больных кардиоренальным синдромом может служить существенным критерием при выборе тактик ведения больных, а не только повышать качество оценки ренальной функции. Исследования также демонстрируют, что расчет СКФ на основании цистатина С снижает риск передозировки дигоксина у больных ХСН в сочетании с ФП [261]. Ряд исследований обозначают, что концентрация цистатина С увеличивает риск развития ФП у больных с кардиоренальным синдромом [89]. В исследовании REGARDS была продемонстрирована связь между высоким уровнем цистатина С и риском ишемического инсульта у больных с ФП наряду с NT-proBNP, интерлейкином-6, ввиду чего авторы считают целесообразным инкорпорировать эти показатели в шкалы оценки риска для больных с ФП, полагая, что это повысит их информативность [280]. По данным А. Huerta et al. у пациентов с СНсФВ уровень цистатина С коррелирует с активностью фибротических процессов, в частности, с уровнем матриксных металлопротеиназ и TIMP-1 независимо от СКФ, что свидетельствует об участии цистатина С в системном процессе коллагенолиза и дает представления об его потенциальной роли в формировании аритмогенной готовности миокарда [146]. Цистатин С может служить прогностическим признаком неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных ХСН [306]. Так, Zheng T. et al. изучили зависимость смертности среди 2 тыс. больных ХСН от уровня цистатина С и выявили нелинейную зависимость – повышение концентрации цистатина С на каждый 1 мг/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти на 50% [335]. Следует все же отметить, что имеющиеся данные не в полной мере отражают диагностические и предиктивные возможности цистатина С и СКФ, рассчитанной на его основе, у больных с ФП.

Данные о состоянии тубулярного аппарата почек у больных КРС недостаточны. А. Gala-Władzińska и соавт. представили в 2020 году результаты небольшого исследования, в котором была отмечена корреляция NGAL и ФК ХСН у больных кардиоренальным синдромом, а также отмечалось снижение уровня NGAL уже в течение 48 часов после проведения ресинхронизирующей

терапии [113]. Субанализ около 750 амбулаторных участников Фремингемского исследования, проведенный M. Naouf, продемонстрировал, что повышенная экскреция альбумина с мочой ассоциируется в моменте с нарушением систолической функции ЛЖ даже без установленного диагноза ХСН, а также проспективно свидетельствует о риске развития СНнФВ [228]. При этом, по данным авторов, снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² прогнозирует развитие любой ХСН, не имея предикторной ценности в отношении снижения ФВ. Авторы заключают, что имеются некие общие механизмы, обуславливающие повышение экскреции альбумина с мочой и развития систолической дисфункции [228].

1.4.3. Влияние частоты сердечных сокращений на развитие и течение кардиоренального синдрома.

В контексте обсуждения совместного течения ФП и КРС нельзя не затронуть вопросы частотно-зависимого поражения сердца и почек. Являясь основным параметром жизнедеятельности, ЧСС оказывает весьма существенное влияние на состояние сердца, периферических артерий, почек.

Понятие «тахикардия-индуцированная кардиомиопатия» применяется в течение нескольких десятков лет [139, 284]. Проведенные в начале 2000-х гг. крупное исследования SHIFT продемонстрировало преимущества снижения ЧСС как в отношении функции ЛЖ, так и в отношении долгосрочного прогноза у больных с симптоматической ХСН со сниженной ФВ ЛЖ [289]. В то же время исследование BEAUTIFUL, включившее пациентов с ИБС и ХСН, продемонстрировало преимущества снижения ЧСС с помощью ивабрадина только в отношении исходов, касающихся ИБС, но не снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [108]. Следует учесть, что исследования SHIFT и BEAUTIFUL проводились у больных с синусным ритмом и приведены в качестве иллюстрации зависимости кардиальной функции от ЧСС. Разумеется, тахикардия на фоне ФП также является значимым фактором, усугубляющим структурные и функциональные изменения сердца. По данным S. Geurts et al. длительно существующая некорректируемая вариабельность

сердечного ритма ощутимо повышает в популяции риск развития новой ФП, особенно у лиц женского пола; следовательно, раннее выявление variability сердечного ритма и ее коррекция позволят снизить частоту возникновения ФП [116]. Высокая variability сердечного ритма в большей степени выражена у больных с постоянной формой ФП по сравнению с пароксизмальной формой ФП, что, по-видимому, связано с избыточным влиянием вегетативной нервной системы; вероятно, воздействие на эти механизмы должно стать предметом последующих исследований [157]. Variability сердечного ритма является независимым предиктором ухудшения течения ХСН и сердечной смерти [168].

Известно, что в условиях ФП чрезмерное (менее 80 уд. в 1 мин) снижение ЧСС в равной степени способствует развитию неблагоприятных исходов у больных с ХСН, как и выраженная тахикардия (>110 уд. в 1 мин) [253]. Тахикардия-индуцированное ремоделирование предсердий развивается в условиях увеличения скорости сокращений предсердных синцитиев, что изменяет функционирование фибробластов миокарда, индуцируя специфический фенотип активированных миофибробластов [66, 147]. Исследования отечественных авторов обосновывают преимущества контроля ЧСС и у пациентов с постоянной формой ФП, демонстрируя увеличение толерантности к физической нагрузке при активной адаптации водителей ритма с определением безопасного верхнего предела ЧСС [271]. Современное состояние кардиологии позволяет осуществлять поиск новых терапевтических мишеней на основании представлений о частотно-зависимом ремоделировании. В качестве новых объектов для воздействия предлагаются некодирующая рибонуклеиновая кислота РНК (известен также утративший актуальность термин «миниРНК»), которая интенсивно экспрессируется при ФП ввиду активации кальциевых каналов, приводя к электрофизиологическому ремоделированию; также представители семейства микроРНК участвуют в структурном ремоделировании предсердий, способствуя накоплению внеклеточного матрикса и увеличивая количество

коллагена I и III типов, а также участвуют в дисрегуляции деятельности автономной нервной системы, что играет важную роль в поддержании ФП [331]. По некоторым данным, экспрессия микроРНК при тахикардии с соответствующими альтерациями миокардиальных синцитиев до 3-х раз интенсивнее, чем в условиях стойкого нединамического растяжения при увеличении пред- или пост-нагрузки [93, 317].

1.4.4. Представления о взаимоотношениях ФП, процессов обмена железа и развития анемии

Мета-анализ 28 исследований, включивших более 365 тысяч пациентов с ФП, заверченный в 2020 году S.J. Tu, продемонстрировал выраженное влияние анемии и железодефицита на прогноз у больных с кардиоренальным синдромом [120, 238, 246, 293, 298, 299]. В целом частота анемии у больных с ФП старшей возрастной группы (средний возраст 74,4 года) составила 16%, что несколько выше, чем в среднем в популяции [74, 143, 162]. Было показано, что наличие анемии у больных ФП на 78% увеличивает риск смерти от любых причин, на 60% - риск сердечно-сосудистой смерти, на 134% - риск смерти от внесердечных причин (в частности, на 78% увеличивает частоту массивных кровотечений). Имеются также данные о вкладе анемии или железодефицита в развитие острого поражения почек у больных с ФП [158, 212].

Общеизвестно, что велико взаимное влияние анемии и/или железодефицита и ХСН. Среди пациентов с ХСН доля лиц с анемией составляет, по разным данным, от 22% до 37%, а частота латентного железодефицита – от 35% до 55%, достигая 80% у больных с острой декомпенсацией СН [59, 238]. Хотя патофизиологические механизмы, вызывающие анемию, многофакторны, дефицит железа является наиболее частой причиной анемии при ХСН. Обращает на себя внимание, что, у большинства пациентов с железодефицитом нет сформировавшейся ЖДА, что указывает на то, что эти два состояния не обязательно сосуществуют [59].

В то время как железодефицит, анемия и ХБП по отдельности широко изучались при ХСН, только в нескольких исследованиях изучалось

взаимодействие между этими сопутствующими заболеваниями, особенно в отношении аддитивного воздействия железодефицита [45]. Между тем, исследование BIOSTAT-CHF продемонстрировало, что принятый проводившими его исследователями термин CRAIDS (Cardio-Renal Anemia Iron Deficiency Syndrome) применим к 17% популяции пациентов с ХСНнФВ, тогда как число больных с «конвенциональным» CRAS (Cardio-Renal Anemia Syndrome) составило только 4,9% [45]. Масштабное исследование биомаркеров, проведенное в рамках BIOSTAT-CHF, выявило 46 различных патогенетических механизмов развития комплекса CRAIDS, наиболее значимыми среди которых представляются иммунный и воспалительный. Среди наиболее влиятельных биомаркеров были выделены натрийуретические пептиды (мозговой и предсердный), GDF-15, интерлейкин-6.

Ряд исследований подтверждает негативный вклад железодефицита в прогноз у больных ХСН независимо от концентрации гемоглобина или функционального состояния почек [305]. Субанализ исследования FAIR-HF выявил преимущества коррекции железодефицита по клиническим и функциональным показателям даже у пациентов без анемии, а также у пациентов с сохраненной функцией почек, предполагая, что дефицит железа является терапевтической целью у всех пациентов с симптомами ХСН, независимо от наличия анемии или ХБП [106].

1.4.5. Оценка прогноза у больных с сочетанием кардиоренального синдрома и ФП – проблемы и перспективы

Современные терапевтические возможности в значительной степени продляют век пациентов с сочетанным течением ХСН, ХБП и ФП [130]. Это стимулирует исследователей искать подходы к прогнозированию дальнейшего течения заболеваний у такой категории больных, что является нетривиальной задачей именно ввиду специфичности каждого отдельного компонента этой клинической триады. Например, L.R. Zelnick et al., исследуя стратификацию сердечно-сосудистого риска у больных с ХБП в популяции

пациентов из клинического исследования CRIC, показали, что такая шкала, как ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) в модификации Fine&Gray для прогнозирования развития ХСН в общей популяции, скомпрометирована наличием ХБП у взрослых пациентов [216, 328]. Авторы указывают на необходимость специальных мер для адаптации прогностических шкал сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с ХБП, предлагая, помимо общепризнанных клинических и эхокардиографических компонентов некоторые лабораторные, в частности, NT-proBNP и высокочувствительный тропонин Т. В то же время исследование, проведенное М. Emdin et al. представляет sST2 как более надежный предиктор исходов, ассоциированных с ХСН и любой сердечно-сосудистой смертности, чем уже упомянутые NT-proBNP и высокочувствительный тропонин Т [101]. Анализируя все ту же когорту пациентов из исследования CRIC, N. Bansal et al. показали, что высокий уровень NT-proBNP ассоциируется у больных с ХБП с высоким риском развития ФП, а повышение концентрации sST2 прогнозирует развитие ХСН [52, 53]. В то же время Y. Sun et al. подтверждают самостоятельную роль sST2 в развитии как ХСН, так и ФП [288]. Впрочем, выше уже упоминалось, что такой «классический» предиктор неблагоприятного прогноза у больных ХСН, как NT-proBNP, имеет ряд ограничений в применении у больных с ХБП, особенно в сочетании с ФП [148, 207]. Учитывая это обстоятельство, поиск адекватных и информативных предикторов для пациентов с ХСН, ХБП и ФП остается актуальнейшей задачей.

Анализируя спектр биомаркеров сердечной дисфункции в условиях ХБП, X. Nan et al. оценили sST2 в ряду прочих кардиомаркеров фиброза и воспаления (таких, как галектин-3 и дифференцирующий фактор роста Growth differentiation factor-15 (GDF-15)) как наиболее перспективный, поскольку ранее продемонстрированы были его возможности служить независимым предиктором смертности от любых сердечно-сосудистых причин и риск госпитализаций по поводу ХСН [34]. Имеются данные о том, что sST2 позволяет адекватно оценивать сердечно-сосудистый риск у больных с

тяжелым и даже терминальным поражением почек [144]. Являясь уникальным рецептором интерлейкина-33, sST2 играет важную роль в иммунном ответе на миокардиальный стресс и воспаление, что определяет его как компонент воспалительного патогенетического механизма развития и течения кардиоренального синдрома [288]. Процесс метаболизма и клиренса sST2 до конца не ясен, однако его концентрация не зависит от СКФ [42], не претерпевает существенных изменений после процедуры гемодиализа [218], не зависит от возраста, веса, диетических особенностей [219]. Таким образом, определение биомаркера sST2 целесообразно для диагностики ХСН и оценки прогноза в сочетании с ХБП ввиду высокой аккуратности и результативности, при этом в отсутствие необходимости коррекции диагностического порога в зависимости от тяжести ХБП [129].

Одним из биомаркеров ренальной дисфункции, ассоциированных также с сердечной недостаточностью, способным определять прогноз, является NGAL [136, 194, 196]. Являясь маркером раннего тубулярного повреждения в почках, NGAL также вовлечен в воспалительные и фиброзирующие процессы в миокарде и сосудах в ответ на миокардиальный стресс и развитие атеросклероза [129]. Показано, что у больных ХБП спонтанное повышение NGAL в сыворотке крови ассоциировано с риском значительного ухудшения функции почек, что в свою очередь коррелирует с ухудшением течения ХСН, о чем свидетельствуют результаты исследования AKINESIS [221]. Некоторые исследования демонстрируют преимущества определения NGAL в сыворотке, нежели в моче, для оценки сердечно-сосудистого прогноза у больных ХСН и ХБП [221, 273]. Так, в исследовании AKINESIS концентрация NGAL в сыворотке крови у больных с острой сердечной недостаточностью, нуждающихся во внутривенном лечении диуретиками, при поступлении и в пиковых значениях показала наиболее сильные (по сравнению с концентрацией NGAL в моче и концентрацией креатинина в сыворотке крови) предикторные свойства в отношении краткосрочных сердечно-сосудистых исходов [312].

Резюмируя приведенные выше данные, с полной уверенностью можно утверждать, что на сегодняшний день несомненным является чрезвычайно высокая актуальность проблемы ведения пациентов с комплексной проблемой – сочетанием ФП, ХСН и ХБП. Каждый компонент этой нозологической триады оказывает существенное влияние на течение остальных ввиду общности патогенетических механизмов – активации провоспалительных медиаторов, интенсификации фибротических процессов, генетических предетерминант. Объединенные в одном патологическом континууме, указанные состояния значительно ухудшают качество жизни пациента, накладывая множество ограничений на традиционные методы контроля болезненных проявлений, усугубляют риски, присущие каждому состоянию в отдельности, наконец, сокращают продолжительность жизни. Настоящим исследованием мы надеемся внести вклад в структуризацию представлений о взаимоотношениях кардиоренального синдрома и ФП, определить наиболее уязвимые места в современных подходах к диагностике и ведению, наметить пути к их решению.

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Настоящее исследование инициировано после получения одобрения Независимого этического комитета ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» на его проведение. Всеми пациентами собственноручно было подписано информированное согласие до включения в исследование. Конфликт интересов в работе отсутствует.

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Выполнено когортное наблюдательное клиническое исследование с проведением трех субанализов в 2 этапа: одномоментный скрининговый и проспективный. Первый этап представлял собой одномоментное скрининговое клиническое исследование, задачей которого было определение закономерностей формирования кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма и различных форм ФП и оценка взаимного влияния каждого из коморбидных состояний с определением предикторов развития ФП. На втором этапе при длительном наблюдении за больным проводилась оценка прогноза в зависимости от основного ритма и формы ФП, наличия или отсутствия ХСН и ХБП. Медиана наблюдения составила 17,0 [12,0; 23,0] месяца.

В условиях кардиологического стационара были обследованы 553 пациента в возрасте от 50 до 80 лет с ХСН и ХБП. Также в амбулаторных условиях были обследованы 27 пациентов с ФП, среди которых были выбраны 19 пациентов без критериев ХСН и ХБП. Среди 580 обследованных больных согласно критериям включения и невключения в исследование было отобрано 243 пациента. Медиана возраста пациентов составила 69,1 [55,0; 80,0] лет. Пациентов мужского пола было 42,0% (102 человека), пациентов женского пола – 58,0% (141 человек). Дизайн исследования представлен на рис.2.1.

Критерии включения:

- 1) Подписание пациентом информированного согласия;

- 2) Наличие подтвержденной стабильной ХСН;
- 3) Наличие подтвержденной ХБП.

Критерии не включения:

- 1) ОСН или ОДСН;
- 2) ОКС давностью <1 мес
- 3) ОНМК давностью <1 мес
- 4) Травмы сердца
- 5) Инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда
- 6) Клапанные пороки сердца
- 7) Острые тромбозмболические нарушения
- 8) ОПП, терминальная стадия ХБП, диализ, трансплантация почки в анамнезе
- 9) Острые воспалительные и инфекционные заболевания (включая заболевания мочевыделительной системы и мочевыводящих путей)
- 10) Врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей
- 11) Гемодинамически значимые двусторонние стенозы почечных артерий
- 12) Опухоли и кисты почек
- 13) Заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся некорригированными функциональными нарушениями
- 14) Онкологические заболевания IV стадии, активные опухолевые заболевания в стадии распада опухоли
- 15) Ментальные и когнитивные расстройства, потенциально препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с пациентом
- 16) Потенциальная ожидаемая продолжительность жизни <1 года

Дизайн исследования

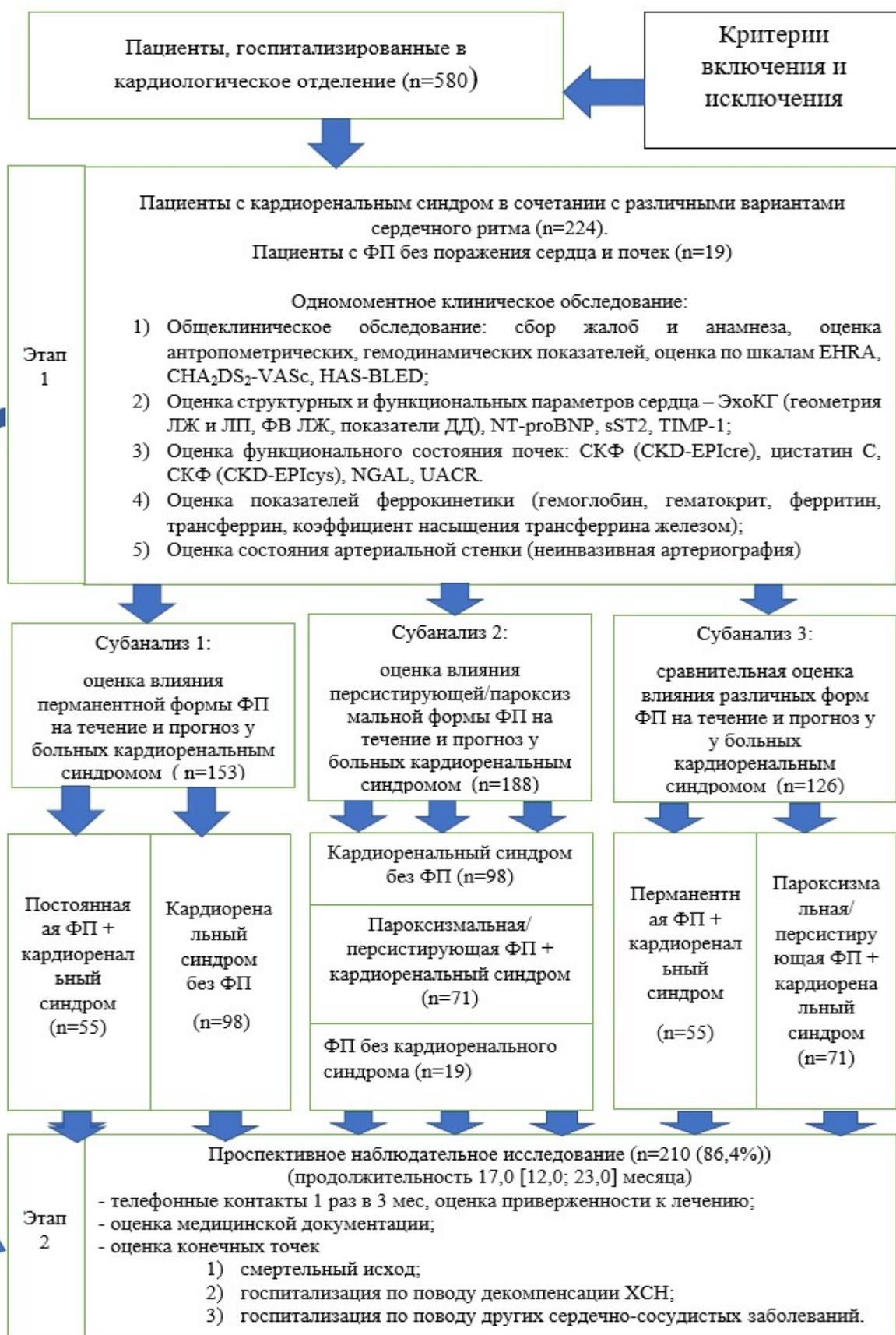


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Для *первого субанализа*, в соответствии с критериями включения и невключения, были последовательно отобраны 153 пациента с ХСН и ХБП, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них перманентной формы ФП. В состав первой группы вошли 98 больных КРС без ФП, в состав второй группы включены 55 пациентов с постоянной формой ФП в сочетании с КРС.

Медиана возраста пациентов, участвовавших в первом субанализе, составила 67,5 [56,0; 80,0] лет. Было включено 66 (43,1%) мужчин и 87 (56,9%) женщин. Медиана ИМТ пациентов в среднем составила 28,9 [25,0; 32,0] кг/м², доля пациентов с ИМТ > 30 кг/м² – 26,8%. Длительность ХСН у пациентов, включенных в первый субанализ, составила 12,5 [5,5; 20,0] лет, ФК ХСН на момент включения 3,0 [2,0; 3,0]. У 88 (57,5%) пациентов ФВ ЛЖ в диапазоне нормальных значений; умеренное снижение ФВ ЛЖ 40-49% отмечено у 65 (42,5%). Медиана показателя E/e', отражающего выраженность ДД ЛЖ, 13,5 [8,5; 15,5] м/сек; E/e' > 9 м/сек отмечен у 108 (70,6%) пациентов. Медиана концентрации NT-proBNP 483,5 [127,5; 1150,0] пг/мл.

Медианная СКФ (СКД-EPiCre) составила 53,3 [41,2; 58,4] мл/мин/1,73м². ХБП IIIa была выявлена у 129 (84,3%) пациентов, ХБП IIIb у 23 (15,0%), ХБП IV у 1 (0,7%) пациента. Медиана уровня экскреции альбумина с мочой, оцененный по UACR, составила 240,0 [90,0; 430,0] мг/г.

Группу пациентов с постоянной формой ФП составили 55 лиц, у которых в течение >12 мес отмечалась ФП без попыток восстановления синусного ритма. Медианный стаж перманентной формы ФП после прекращения стратегии контроля ритма и перехода к стратегии контроля ЧСС у этой группы пациентов составил 2,5 [1,5; 4,0] лет.

При оценке интенсивности симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с перманентной формой ФП I класс отмечен у 18,2%, IIa – у 21,8%, IIb – у 47,3%, III – у 12,7%, больных с классом IV не было.

Медианна оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5,0 [3,0; 9,0], по шкале HAS-BLED 4,0 [2,0; 6,0].

ГБ в анамнезе отмечена у 146 (95,4%) пациентов, ее длительность к моменту включения в медианном значении была 17,0 [10,0; 20,0] лет. ИБС присутствовала в анамнезе у 117 (76,4%) пациентов, в т.ч. перенесенный ИМ – у 74 (48,4%) лиц. ОНМК (включая ТИА) отмечены у 38 (24,8%) пациентов. СД 2 типа страдали 50 (32,7%) пациентов. ХОБЛ в анамнезе диагностирована у 27 (17,6%) лиц. Атеросклероз периферических артерий выявлен у 33 (21,6%) пациентов. Анемия в анамнезе присутствовала у 35 (22,9%) пациентов.

Терапию иАПФ/А/АРНИ получали 98,5% больных, бета-адреноблокаторами – 92,1%, петлевыми диуретиками – 44,7%, тиазидными/тиазидоподобными диуретиками – 30,5%, АМКР – 42,5%, статинами – 88,5%, антиангинальными средствами – 39,4%, сахароснижающими препаратами – 36,9%.

Для проведения второго субанализа были последовательно отобраны 188 больных, распределенных в 3 группы в зависимости от основного сердечного ритма и присутствия верифицированного КРС. Больные с ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП составили первую группу (N=71). В составе второй группы (N=98) были пациенты с КРС без зарегистрированной ФП. Третья группа состояла из 19 пациентов с диагностированной ФП, но без критериев КРС.

Медиана возраста пациентов составила 67,5 [55,0; 80,0] лет. Всего среди пациентов было 112 (59,6%) женщин и 76 (40,4%) мужчин. Пациенты с ИМТ >30 кг/м² составили 75 (39,9%) от общего числа при медианном значении ИМТ 29,5 [25,2; 32,0] кг/м².

При оценке интенсивности симптомов ФП по модифицированной шкале EHRA у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой ФП I класс отмечен у 9,9%, IIa – у 45,1%, IIb – у 42,3%, III – у 2,7%, больных с классом IV не было.

Оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составила в медианном значении 5,0 [4,0; 9,0], по шкале HAS-BLED 4,0 [2,0; 7,0].

Длительность ХСН у пациентов, у которых данный диагноз был верифицирован, составила 10,0 [5,0; 20,0] лет, при этом средний ФК ХСН был на уровне 3,0 [2,0; 3,0]. Умеренное снижение ФВ ЛЖ наблюдалось у 72 (38,3%) пациентов, у 116 (61,7%) ФВ ЛЖ была >50%. В среднем этот показатель составил 58,0 [44,0; 64,0] %. Среднее E/e' в когорте 12,5 [8,5; 15,5]. У 117 (62,2%) пациентов показатель E/e' был выше 9 м/сек.

Медиана СКФ (СКД-EPICre) у пациентов в когорте ФП без кардиоренального синдрома составила 64,5 [48,0; 97,0] мл/мин/1,73м². У пациентов с верифицированным кардиоренальным синдромом медианная СКФ (СКД-EPICre) была равна 55,5 [47,9; 58,4] мл/мин/1,73м².

90 (47,9%) пациентов, включенных во второй субанализ с установленным диагнозом пароксизмальной/персистирующей формы ФП, были обследованы после восстановления синусного ритма. Доля спонтанных кардиоверсий составила 10 (11,1%), у 80 (88,9%) восстановление ритма было достигнуто медикаментозно. Средний стаж ФП до поступления в стационар у пациентов составил 3,5 [0,5; 5,5] лет. Медиана продолжительности пароксизма до восстановления ритма от момента поступления равнялась 4,0 [0,0; 24,0].

Анализ коморбидной патологии продемонстрировал наличие ГБ у 164 (87,2%) пациентов при ее средней продолжительности 10,0 [5,0; 20,0] лет. ИБС в анамнезе отмечена у 116 (61,7%) пациентов, включая 77 (41,0%) пациентов, перенесших ИМ и 16 (8,5%) пациентов, подвергшихся процедурам реваскуляризации. ОНМК (в т.ч. ТИА) выявлены у 33 (17,6%) пациентов. ХОБЛ в анамнезе присутствовала у 35 (18,6%) пациентов. СД 2 типа отмечен у 51 (27,1%) пациентов. Признаки атеросклероза периферических артерий отмечены у 38 (20,2%) лиц. Установленный диагноз анемии присутствовал в 29 (15,4%) случаев.

Терапию иАПФ/А/АРНИ получали 74,0% больных, бета-адреноблокаторами – 83,7%, петлевыми диуретиками – 24,6%, тиазидными/тиазидоподобными диуретиками – 53,0%, АМКР – 31,0%, антиагрегантами – 58,0%, антикоагулянтами – 38,0%, статинами – 79,7%.

антиангинальными средствами – 27,0%, сахароснижающими препаратами – 33,7%.

В третьем субанализе был проведен сравнительный анализ двух групп: в составе первой группы 55 пациентов с ХСН и ХБП в сочетании с постоянной формой ФП, второй – 71 пациент с ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП.

На втором этапе для оценки прогноза регистрировалась частота и тип неблагоприятных исходов. В качестве конечных точек, послуживших критериями неблагоприятных исходов, были определены следующие:

- 1) смертельный исход;
- 2) госпитализация по поводу декомпенсации ХСН;
- 3) госпитализация по поводу других сердечно-сосудистых заболеваний.

Медиана наблюдения составила 17,0 [12,0; 23,0] месяца. Медиана времени до наступления первой конечной точки составила 12,0 [5,0; 18,0] месяцев от момента включения в исследование. Для выявления конечных точек были использованы телефонные контакты с пациентами и их родственниками, амбулаторные приемы пациентов по их обращениям при ухудшении состояния и получение данных из Единой информационной системы здравоохранения Пермского края.

2.2 Методы диагностики и верификации заболеваний, методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований

2.2.1. Верификация и оценка тяжести ХСН

Диагноз ХСН был пересмотрен и верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациям Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года [36, 205, 318]. Диагноз ХСН был подтвержден при наличии клинических симптомов и/или признаков, повышения NT-proBNP, доказательств наличия систолической дисфункции ЛЖ и/или как минимум

при наличии одного из следующих критериев: изменения геометрии сердца, ДД ЛЖ. Функциональный статус сердца оценивался методом двухмерной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) традиционным методом с определением систолической и диастолической функции ЛЖ, объемных параметров ЛП. Для пациентов с постоянной формой ФП или пациентов не имеющих ФП, ЭхоКГ проводилась в течение 48 часов с момента госпитализации. Для пациентов с пароксизмальной/ персистирующей формой ФП ЭхоКГ выполнялась в течение 48 часов после восстановления ритма. Исследование проводилось с помощью ультразвукового сканера Samsung Assuix A30 (Южная Корея) по стандартной методике двухмерной трансторакальной ЭхоКГ, в соответствии с Российскими и международными рекомендациями [36, 205, 206, 318]. Параметры функциональной оценки ЛЖ приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Основные эхокардиографические критерии оценки систолической и диастолической функции ЛЖ

Критерий	Диагностический параметр	Диагностическое значение
Систолическая дисфункция	Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Simpson	ФВ ЛЖ 50% и более - ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; ФВ ЛЖ 41-49 % – ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ; ФВ ЛЖ 40% и менее – ХСН с низкой ФВ ЛЖ.
Диастолическая дисфункция	Трансмитральный ток крови и тканевая визуализация скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу	Максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (Е); скорость движения в области межжелудочковой перегородки (septale e'); скорость движения в области боковой стенки (laterale e');

		их среднее значение (среднее e'); соотношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ (E) к среднему e' (E/e') *примечание: ДД ЛЖ определяется при соотношении E/e' >9.
--	--	---

Учитываемые критерии структурных изменений сердца и ДД представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Дополнительные эхокардиографические критерии структурных изменений сердца и диастолической дисфункции.

Критерий	Диагностический параметр	Диагностическое значение
Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)	Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов без избыточной массы тела, определенный как соотношение ММЛЖ/ППТ, г/м ² *Примечание: ППТ определялась по модифицированной формуле DuBois DF.	>115 г/м ² у мужчин > 95 г/м ² у женщин
	Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у пациентов с избыточной массой тела, определенный как соотношение ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7} *Примечание: ППТ определялась по модифицированной формуле DuBois DF.	> 50 г/м ^{2,7} у мужчин > 47 г/м ^{2,7} у женщин
Дилатация левого предсердия (ЛП)	Индексированный объем левого предсердий (ИОЛП) при синусовом ритме	более 34 мл/м ²

	Индексированный объем левого предсердий (ИОЛП) при ФП	более 40 мл/м ²
Легочная гипертензия	Систолическое давления в легочной артерии (СДЛА)	более 35 мм рт. ст.
	Скорость трикуспидальной регургитации в покое	более 2,8 м/с

Определяли также основные эхокардиографические структурно-функциональные показатели сердца, представленные в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Основные эхокардиографические структурно-функциональные показатели сердца.

Критерий	Параметр
Размеры левого желудочка (ЛЖ)	конечный систолический размер (КСР), см
	конечный диастолический размер (КДР), см
Объемы левого желудочка (ЛЖ)	конечный систолический (КСО), мл
	конечный диастолический (КДО), мл
индексированные показатели к площади поверхности тела *Примечание: ППТ определялась по модифицированной формуле DuBois DF	КСО/ППТ, мл/м ²
	КДО/ППТ, мл/м ²
Толщина миокарда	Толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), мм
	Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), мм

Для определения ФК ХСН по клиническим признакам была использована и последующей верификации ФК ХСН, установленного клинически, применены Шкала оценки клинического состояния в модификации Ю.В. Мареева (2000 г.) и оценка дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы (Приложение I) [36].

Производился анализ концентрации биомаркеров ХСН для дополнительной верификации диагноза и оценки тяжести ХСН, данные представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Определение биомаркеров ХСН

Биомаркер	Назначение	Метод выполнения, реактив	Референсные значения
N-фрагмент мозгового натрийуретического пептида (N-terminal brain natriuretic peptide) NT-proBNP в сыворотке крови	Диагностика ХСН, определение тяжести ХСН	Иммуноферментный анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов «Biomedica Group» (Австрия)	4,45–8,25 пмоль/л. *Примечание: полученные результаты в пмоль/л переведены в пг/мл с использованием специального конвертора [http://unitslab.com/ru.] Диагноз ХСН подтверждался значением NT-proBNP более 125 пг/мл при синусовом ритме и более 365 пг/мл при ФП
Растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемого геном 2 (soluble ST2) sST2 в сыворотке крови	Дополнительный диагностической и прогностический маркер ХСН	Иммуноферментный анализ с использованием реактива «Critical Diagnostics» (США).	1,75–34,3 нг/мл

2.2.2 Верификация и оценка тяжести ХБП

Верификация диагноза ХБП проведена по критериям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [12, 155, 159]. Подтвержденным диагнозом ХБП считался у пациентов, у которых расчетная СКФ (с

использованием формулы СКД-EPiCre) составила менее 60 мл/мин/1,73 м² на протяжении минимум 3 месяцев, в сочетании с наличием повышенной экскреции альбумина с мочой (оцененная по UACR) либо без повышения экскреции альбумина с мочой (Приложение II). Стадия ХБП у пациентов определялась по СКФ, рассчитанной на основе креатинина, с интерпретацией согласно критериям KDIGO (2012) [12, 155, 159].

Для дополнительной оценки тубулоинтерстициальной и фильтрационной функции почек проведены дополнительные измерения биомаркеров, представленных в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Дополнительные биомаркеры, использованные для оценки функции почек

Биомаркер	Назначение	Метод выполнения, реактив	Референсные значения
Цистатин С в сыворотке крови	Определение фильтрационной функции почек	иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия)	10,4 ± 1,1 нг/мл
СКФ, рассчитанная на основе цистатина С	Определение фильтрационной функции почек	Расчет СКД-EPiCys (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin C-based) https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator	Более 60 мл/мин/1,73м ²
Липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов	Оценка тубулярной функции почек	Иммуноферментный анализ с применением реактива	0,9-4,5 нг/мл

(Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) NGAL		«BioVendor» (Чехия)	
---	--	------------------------	--

2.2.3. Верификация и определение формы ФП, клиническая оценка ФП.

ФП определялось при записи ее на стандартной 12-канальной ЭКГ или при наличии ее на фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек при длительном мониторинге ЭКГ [2, 140, 149]. ЭКГ в 12-стандартных отведениях производилось с использованием прибора «HeartScreen 60G».

Пароксизмальная форма ФП определялась как эпизод ФП, который прекращается спонтанно или дополнительным вмешательством в течение 7 суток от начала эпизода [2, 140, 149]. Персистирующая форма ФП определялась как эпизод ФП, который продолжается > 7 суток, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя ≥ 7 суток. Перманентная (постоянная) форма ФП определялась как эпизод ФП продолжительностью более 12 мес при условии выбора стратегии контроля ЧСС и без попыток восстановления синусного ритма.

Для оценки выраженности симптомов ФП и ее влияния на повседневную деятельность в соответствии с рекомендациями РКО 2020 г. использовалась шкала EHRA (Приложение III) [2]. У всех пациентов с ФП в соответствии с рекомендациями РКО 2020 г. была проведена оценка риска тромбоэмболических осложнений с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (см. рис. 4) [2]. У всех пациентов с ФП в соответствии с рекомендациями РКО 2020 г. была проведена оценка риска кровотечений с использованием шкалы HAS-BLED (Приложение III) [2].

Оценивались частота и продолжительность эпизодов ФП у пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП. Первую терциль составили пациенты с редкими эпизодами – реже 1 раза в год и продолжительностью менее 7 дней; вторую – с частотой эпизодов ФП чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц и

продолжительностью менее 7 дней; третью – пациенты с эпизодами ФП чаще 1 раза в месяц или продолжительностью более 7 дней.

Произведена оценка средней ЧСС во время эпизода ФП. В зависимости от нее также были выделены три терцили: в первую были включены больные с ЧСС во время эпизода ФП <80 в 1 мин, во вторую – с ЧСС от 80 до 110 в 1 мин, в третью – с ЧСС >110 в 1 мин.

2.2.4. Методы оценки состояния артериальной стенки

Функциональное состояние артериальной стенки оценивалось с помощью прибора «Arteriograph 24 Tensiomed» (Венгрия). При проведении неинвазивной артериографии были определены показатели, представленные в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Параметры, определенные при проведении неинвазивной артериографии для оценки жесткости стенки аорты

Параметр	Референсные значения
Скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV _{ao})	от $7,2 \pm 1,63$ до $7,8 \pm 1,87$ м/с *Примечание: значения с учетом возраста
Индекс аугментации в аорте (AIХ _{ao})	< -10%
Систолическое центральное давление в аорте (SBP _{ao})	$103,5 \pm 1,79$ до $114,5 \pm 11,5$ мм рт ст *Примечание: значения с учетом возраста и пола
Диастолическое центральное давление в аорте (SBP _{ao})	$69,71 \pm 1,9$ до $81,0 \pm 1,0$ мм рт ст *Примечание: значения с учетом возраста и пола

Активность коллагенолиза в межклеточном матриксе для интегральной оценки активности процессов фиброза оценена с помощью определения концентрации сывороточного TIMP-1 методом ИФА с использованием реактива «Aviscera Bioscience» (США). Представлены референсные значения в диапазоне 75-101 нг/мл.

2.2.5. Методы оценки латентного железодефицита и анемии

Верификация анемии и ЛЖД у больных с ХСН производилась в соответствии с критериями ВОЗ [313] и рекомендациями Европейского общества кардиологов [205], представленным в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Критерии анемии и ЛЖД у больных ХСН.

Состояние	Параметр	Диагностический критерий
Анемия	Концентрация гемоглобина	менее 130 г/л у мужчин менее 120 г/л у женщин
	Уровень гематокрита	менее 39% у мужчин менее 36% у женщин
Латентный железodefицит (ЛЖД) у больных ХСН	Концентрация ферритина в сыворотке крови	менее 100 нг/мл
	Концентрация ферритина в сыворотке крови	в диапазоне 100-299 нг/мл при снижении коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ) менее 20%

Исследования концентрации гемоглобина и уровня гематокрита у пациентов производились в рамках рутинного обследования при поступлении в стационар. Для дополнительной верификации железodefицита, включая ЛЖД, были произведены определения дополнительных маркеров, представленных в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Дополнительные критерии верификации железodefицита.

Параметр	Метод определения, использованный реактив
Концентрация ферритина в сыворотке крови	Иммуноферментный анализ на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора «ИФА – ферритин» ООО «Компания Алкор Био» (Россия, Санкт-Петербург).
Концентрация трансферрина крови	Иммуноферментный анализ с помощью анализатора BS – 200E («Mindray», Китай) с использованием набора реагентов для клинической биохимии «Randox Laboratories» (Великобритания). Референсные

	значения трансферрина в крови - 170-340 мг/дл.
Коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ)	рассчитывали, как отношение железа сыворотки к общей железосвязывающей способности сыворотки, выраженное в процентах

2.3. Статистическая обработка данных

С помощью онлайн-калькулятора (<https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyboroki>) рассчитан размер выборки на основе данных о частоте встречаемости ФП среди пациентов с ХСН, которая составила 42% по результатам европейских регистров (рис.2.2, 2.3) [35, 92, 97 110, 122, 169, 170].

КАЛЬКУЛЯТОР ОШИБКИ ВЫБОРКИ ДЛЯ ДОЛИ ПРИЗНАКА

Доверительный уровень:

Объём выборки (n):

Объём генеральной совокупности (N):
(можно пропустить, если больше 100 000)

Доля признака (p):
 %

Рассчитать

±11.50%. Доверительный интервал: (30.50%;53.50%)

Рисунок 2.2 – Расчет ошибки выборки для доли признака

**КАЛЬКУЛЯТОР ДЛЯ РАСЧЕТА
ДОСТАТОЧНОГО ОБЪЕМА ВЫБОРКИ**

Доверительный уровень:

Ошибка выборки (?):
 %

Объём генеральной совокупности (N):
(можно пропустить, если больше 100 000)

Рассчитать

Рисунок 2.3 – Расчет достаточного объема выборки.

В настоящее исследование вошло 243 больных с ХСН и ХБП, которые соответствовали критериям включения. Минимальный размер выборки при ошибке выборки 11,5% составил 50 пациентов. Согласно дизайну исследования, в различные субанализы были включены от 55 до 71 пациентов.

Статистический анализ произведен с применением пакетов статистического программного обеспечения, предназначенного для биомедицинских исследований STATISTICA 12.0 и MedCalc 11.5.0. Верификация нормальности распределения проведена по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При проведении описательного статистического анализа для количественных показателей с отличным от нормального распределением признака или для признаков с невозможным установлением нормальности распределения проведен расчет медианы и 25 % и 75% перцентилей (1-й и 3-й квартили) (Me [LQ; UQ]). Для качественных номинальных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака (количество обследованных) и доля признака в % от общего числа наблюдений в группе.

Сравнительный анализ для качественных номинальных признаков проведен с применением критерия Хи-квадрат (χ^2); для количественных признаков при распределении, отличном от нормального, использованы

непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни при сравнении двух групп и критерий Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп). При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости при сравнении двух групп принято как $p < 0,05$, при сравнении трех групп как $p_{mg} < 0,017$.

Определение тесноты взаимосвязи между качественными и количественными признаками проведено на основе ранговых коэффициентов корреляции Пирсона. Для определения взаимосвязи между качественными признаками был использован коэффициент взаимной сопряженности А. А. Чупрова.

Оценка прогностической значимости кандидатов-предикторов развития ФП проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC (Receiver Operating Characteristic) – анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve). Значимым считали $AUC > 0,5$ при $p < 0,05$. Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Оценка прогностической значимости качественных признаков производилась с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с рандомизированными и фиксированными показателями, с конструкцией форест-плот диаграмм.

Для оценки прогноза использовали построение кривых выживаемости Каплана-Мейера с последующим их сравнением.

Финансирование произведено из собственных средств.

ГЛАВА 3

ВКЛАД ПОСТОЯННОЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Реализация задачи изучения особенности формирования кардиоренального синдрома у больных постоянной формой ФП в сравнении с пациентами с ХСН и ХБП при наличии синусного ритма была осуществлена в ходе первого субанализа.

В субанализ включены 153 пациента ХСН в сочетании с ХБП. Первую группу (n=98 больных) составили пациенты с подтвержденным диагнозом ХСН в сочетании с ХБП. Во вторую группу включены 55 больных, у которых, помимо ХСН и ХБП, была диагностирована перманентная ФП.

3.1 Характеристика клинико-anamнестических показателей больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от основного сердечного ритма

Сравнительный анализ клинико-демографических показателей больных по группам обследуемых представлен в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Сравнительный анализ клинико-демографических показателей больных по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
Возраст, лет	75,0 [67,5; 80,0]	65,5 [56,0; 78,5]	0,121
Пол, м/ж, абс. /%	М 40/40.8; Ж 58/59.2	М 26/47.3; Ж 29/52.7	0,664
ИМТ кг/м ²	28,4 [25,2; 30,5]	29,4 [28,8; 30,2]	0,189
ИМТ>30 кг/м ² , абс. /%	26/26,5	15/27,3	0,914
ОТ, см	94,0 [86,0; 101,5]	94,0 [87,0; 99,0]	0,945

Курение, пачка/лет	24,5 [10,5; 33,5]	22,0 [5,5; 32,0]	0,770
САД исходно, мм рт. ст.	140,0 [125,0; 160,0]	130,0 [120,0; 155,0]	0,347
ДАД исходно, мм рт. ст.	85,0 [80,0; 90,0]	80,0 [75,0; 80,0]	0,159

Не выявлены статистически значимые различия между группами по оцененным клинико-демографическим показателям, таким как возраст, пол, ИМТ, ОТ, индексу курения, САД и ДАД на момент обследования.

Сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых представлен в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
ГБ, абс. /%	92 / 93,9	54 / 98,2	0,664
ГБ длительность, лет	20,0 [10,0; 20,0]	10,0 [10,0; 12,5]	0,037
ИБС, абс. /%	70 / 71,4	47 / 83,6	0,560
ИБС, длительность, лет	12,0 [5,0; 20,0]	10,0 [1,0; 10,0]	0,260
Стабильная стенокардия, абс. /%	59 / 60,2	46 / 83,7	0,254
Стабильная стенокардия, ФК	2,5 [0,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,873
ПИКС, абс. /%	34 / 34,7	40 / 72,7	0,014
АКШ, ЧКВ, абс. /%	6 / 6,1	10 / 18,2	0,220
ОНМК или ТИА в анамнезе, абс. /%	20 / 20,4	18 / 32,7	0,267
ТЭЛА в анамнезе, абс. /%	2 / 2,0	2 / 3,6	0,960

ХОБЛ в анамнезе, абс. /%	16 / 16,3	11 / 20,0	0,205
ХОБЛ длительность, лет	10,5 [5,5; 18,5]	15,5 [5,5; 24,5]	0,241
БА в анамнезе, абс. /%	3 / 3,6	2 / 3,6	0,802
БА длительность, лет	8,3 [5,2; 11,6]	7,0 [7,0; 7,5]	0,801
СД 2 типа, абс. /%	26 / 26,5	24 / 43,6	0,537
СД 2 типа, длительность, лет	6,7 [3,3; 18,5]	8,0 [5,5; 17,8]	0,567
Атеросклероз периферических артерий, абс. /%	19 / 19,4	14 / 25,5	0,617
Анемия в анамнезе, абс. /%	20 / 20,4	15 / 27,3	0,569
Наличие коморбидных состояний, абс. /%	+1 0 / 0 +2 4 / 4,0 +3 55 / 56,1 +4 32 / 32,7 ≥ 5 7 / 7,2	0 / 0 0 / 0 12 / 21,8 34 / 61,8 9 / 16,4	-- 0,339 0,012 0,045 0,186

*Примечание: в этой таблице и далее полужирным шрифтом выделены показатели или параметры, имеющие статистически значимые различия (при сравнении качественных номинальных признаков χ^2 ; при сравнении количественных показателей двух групп – критерий Манна-Уитни) при значении $p < 0,05$.

При оценке анамнестических данных были выявлены статистически значимые различия между группами по длительности ГБ, которая в первой группе составила 20,0 [10,0; 20,0] лет, а во второй группе – 10,0 [10,0; 12,5] лет ($p=0,037$). Также группы статистически значимо различались по частоте перенесенных ИМ: 34,7% в первой группе против 72,7% во второй группе ($p=0,014$). Результаты корреляционного анализа продемонстрировали наличие прямой слабой степени зависимости взаимосвязи между наличием перманентной формы ФП и частотой перенесенных ИМ ($r=0,365$, $p < 0,005$).

Для оценки коморбидности пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от количества сопутствующих заболеваний. В первой группе статистически значимо преобладали пациенты с тремя сопутствующими заболеваниями ($p=0,012$), а во второй группе было статистически значимо

больше пациентов с четырьмя и более сопутствующими заболеваниями ($p=0,045$).

Отмечено, что частота и продолжительность таких заболеваний, как стабильные формы ИБС, расстройства мозгового кровообращения, тромбоэмболические осложнения, атеросклеротические поражения периферических артерий, заболевания бронхолегочной системы, анемия не имели статистически значимых различий между группами.

Был проведен анализ структуры лекарственных препаратов, постоянно принимаемых пациентами амбулаторно, по группам обследуемых. Результаты анализа представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Сравнительный анализ структуры постоянно получаемого лечения больными по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
ИАПФ/АРА/АРНИ, абс. /%	95 / 96,9	55 / 100,0	0,992
Бета-блокаторы, абс. /%	86 / 87,8	53 / 96,4	0,792
Диуретики, абс. /%	59 / 60,2	51 / 92,7	0,116
Петлевые диуретики, абс. /%	20 / 20,4	38 / 69,1	<0,001
Тиазидные/ тиазидоподобные диуретики, абс. /%	42 / 42,9	10 / 18,2	0,039
АМКР, абс. /%	35 / 35,7	36 / 65,5	0,050
Дигоксин, абс. /%	1 / 1,0	4 / 7,3	0,125
Антикоагулянты, абс. /%	3 / 3,1	46 / 83,6	<0,001
Антиагреганты, абс. /%	90 / 91,8	9 / 16,4	<0,001

Антиаритмики, абс. /%	10 / 10,2	19 / 34,5	0,006
Статины, абс. /%	84 / 85,7	50 / 90,9	0,907
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин, ранолазин), абс. /%	40 / 40,8	21 / 38,2	0,959
Сахароснижающие препараты, абс. /%	26 / 26,5	26 / 47,3	0,104
Препараты сульфонилмочевины, абс. /%	18 / 18,4	20 / 36,4	0,089
Инсулин, абс. /%	3 / 3,1	5 / 9,1	0,255
Ингаляционные глюкокортикоиды, абс. /%	4 / 4,1	2 / 3,6	0,762

Во второй группе отмечена статистически значимо большая частота приема петлевых диуретиков, чем в первой: 69,1% против 20,4%, $p < 0,001$; АМКР: 35,7% против 65,5%, $p=0,050$; антикоагулянтов: 83,6% против 3,1%, $p < 0,001$; антиаритмиков: 34,5% против 10,2%) $p=0,006$. Антиагреганты и тиазидные/тиазидоподобные диуретики принимали статистически значимо чаще пациенты в первой группе, чем во второй (42,9% vs 18,2%, $p=0,039$ и 91,8% vs 16,4%, $p < 0,001$, соответственно). Частота использования иАПФ, АРА, АРНИ, ББ, а также сахароснижающих препаратов, статинов, ингаляционных глюкокортикостероидов была сопоставима по группам обследуемых.

В таблице 3.4 приведена сравнительная характеристика биохимических показателей сыворотки и плазмы крови, выполненных в рамках рутинного клинического обследования, по группам обследуемых.

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика биохимических показателей по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	4,41 [3,66; 6,26]	4,49 [3,57; 4,79]	0,539
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,98 [1,97; 3,76]	2,82 [2,27; 3,18]	0,838
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14 [0,90; 1,39]	0,98 [0,88; 1,15]	0,305
ТГ, ммоль/л	1,16 [0,77; 1,69]	1,10 [0,92; 1,32]	0,669
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,5 [4,4; 12,8]	8,1 [4,0; 14,6]	0,438
Общий белок, г/л	71,5 [59,4; 82,7]	68,6 [57,5; 80,8]	0,103
Альбумины, г/л	37,1 [29,5; 42,0]	39,5 [30,6; 41,5]	0,053
АЛТ, МЕ/л	36,1 [17,0; 59,5]	38,5 [15,2; 68,1]	0,401
АСТ, МЕ/л	33,3 [18,0; 57,3]	36,0 [18,6; 62,0]	0,264
Общий билирубин, мкмоль/л	16,4 [5,5; 22,5]	17,3 [6,0; 30,0]	0,711
Na плазмы крови, ммоль/л	139,2 [135,3; 142,2]	138,5 [136,0; 142,4]	0,652
K плазмы крови, ммоль/л	4,9 [3,5; 6,2]	4,8 [3,3; 6,0]	0,671

Показатели липидного спектра, электролитного обмена, функциональных проб печени находились в пределах нормальных значений и статистически значимо не различались между группами.

3.2. Характеристика показателей феррокинетики у больных ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от основного сердечного ритма

Была проведена оценка показателей феррокинетики у пациентов по группам обследуемых. Данные обследования представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Сравнительная оценка показателей феррокинетики по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л	133,5 [122,0; 147,0]	121,5 [109,0; 134,5]	0,073
Гематокрит, %	38,0 [35,0; 44,0]	36,0 [33,0; 42,0]	0,088
* Hgb <130 г/л при Hct <39% у муж. и Hgb <120г/л при Hct <36% у жен., абс. /%	32 / 32,7	27 / 49,0	0,247
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,58 [8,71; 18,94]	12,88 [6,65; 15,40]	0,014
ОЖСС, мкмоль/л	77,0 [59,5; 102,4]	61,5 [37,1; 92,6]	0,075
Ферритин, нг/мл	105,8 [66,2; 202,5]	79,6 [38,7; 155,4]	<0,001
Ферритин <100 нг/мл, абс. /%	37 / 38,2	33 / 59,2	0,150
Трансферрин, мг/дл	224,0 [151,0; 244,0]	280,0 [206,0; 396,0]	<0,001
КНТЖ, %	23,1 [15,5; 36,4]	17,3 [9,0; 30,6]	0,038
КНТЖ <20%, абс. /%	29 / 29,6	37 / 67,3	0,009
ЛЖД без анемии, абс. /%	25 / 25,5	28 / 51,0	0,046

Примечание * Hgb – hemoglobin (гемоглобин), Hct – hematocrit (гематокрит)

В обеих группах гемоглобин определен в пределах нормальных значений без статистически значимых различий между группами. Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте встречаемости анемии у больных первой и второй группы. При этом выявлены статистически значимые различия между группами по частоте встречаемости ЛЖД без анемии и показателям, представляющим его диагностические критерии. У пациентов с ФП содержание сывороточного железа, концентрация ферритина были статистически значимо ниже, чем у пациентов без ФП, а уровень трансферрина статистически значимо выше, чем у пациентов без ФП. Так, уровень сывороточного железа в первой группе составил 14,58 [8,71; 18,94] мкмоль/л, во второй – 12,88 [6,65; 15,40] мкмоль/л, $p=0,014$; концентрация

ферритина в первой группе – 105,8 [66,2; 202,5] нг/мл, во второй – 79,6 [38,7; 155,4] нг/мл, $p < 0,001$; концентрация трансферрина в группе больных без ФП – 224,0 [151,0; 244,0] мг/дл, в группе больных с перманентной формой ФП – 280,0 [206,0; 396,0] мг/дл, $p < 0,001$.

При проведении корреляционного анализа установлены обратные сильные и умеренной силы взаимосвязи между присутствием перманентной ФП и уровнем сывороточного железа ($r = -0,676$; $p < 0,05$), уровнем ферритина ($r = -0,720$, $p < 0,05$), прямая средней силы взаимосвязь с уровнем трансферрина ($r = 0,522$, $p < 0,05$). Коэффициент насыщения трансферрина железом был статистически значимо выше у больных в первой группе (23,1 [15,5; 36,4] %), чем во второй (17,3 [9,0; 30,6]), $p = 0,038$. Определена обратная слабой степени зависимости взаимосвязь коэффициента насыщения трансферрина железом с наличием перманентной ФП ($r = -0,410$; $p < 0,05$). Частота встречаемости коэффициента насыщения трансферрина железом $< 20\%$ была статистически значимо реже в первой группе (29,6%), чем во второй (67,3%), $p = 0,009$. Всего лиц с признаками ЛЖД было выявлено статистически значимо больше в группе больных с перманентной ФП (51,0%), чем в группе больных, не имеющих ФП (25,5%), $p = 0,046$.

3.3. Характеристика нарушений функции почек у больных ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от основного сердечного ритма

В таблице 3.6 представлена сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, по группам обследуемых.

Медиана концентрации креатинина сыворотки у пациентов в первой группе составила 93,0 [74,0; 103,4] мкмоль/л, во второй 106,5 [97,6; 118,5] мкмоль/л без статистически значимых различий между группами ($p = 0,070$). Оценка СКФ (СКД-EPiCre) демонстрирует статистически значимые различия между группами: 57,1 [50,1; 58,4] мл/мин/1,73м² против 47,2 [41,2; 52,1]

мл/мин/1,73м², $p=0,040$. Уровень цистатина С в крови также не продемонстрировал статистически значимых различий между группами. В то же время СКФ (СКД-ЕРІсус), была статистически значимо ниже (42,0 [28,0; 48,5] мл/мин/1,73м²) у больных с постоянной формой ФП, чем у больных с синусным ритмом (46,2 [31,5; 52,5] мл/мин/1,73м²), $p=0,014$. При проведении корреляционного анализа определена обратная средняя силы взаимосвязь между наличием перманентной формы ФП и СКФ (СКД-ЕРІсус), ($r=-0,675$; $p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	93,0 [74,0; 103,4]	106,5 [97,6; 118,5]	0,070
СКФ (СКД-ЕРІсус), мл/мин/1,73м²	57,1 [50,1; 58,4]	47,2 [41,2; 52,1]	0,040
СКФ (СКД-ЕРІсус) 45-59 мл/мин/1,73м ² абс. /%	88 / 89,8	41 / 74,6	0,542
СКФ (СКД-ЕРІсус) 30-44 мл/мин/1,73м ² абс. /%	10 / 10,2	13 / 23,6	0,097
СКФ (СКД-ЕРІсус) 15-29 мл/мин/1,73м ² абс. /%	0 / 0,0	1 / 1,8	0,776
Цистатин С, нг/мл	2,4 [1,7; 3,0]	3,0 [1,97; 6,43]	0,249
СКФ (СКД-ЕРІсус), мл/мин/1,73м²	46,2 [31,5; 52,5]	42,0 [28,0; 48,5]	0,014

UACR, мг/г	180,0 [90,0; 360,0]	290,0 [100,0; 480,0]	0,009
UACR>30 мг/г, абс. /%	90 / 92,9	37 / 67,3	0,280
UACR, A2, абс. /%	53 / 54,1	23 / 41,8	0,480
UACR, A3, абс. /%	37/ 37,8	15 / 27,3	0,445
NGAL, нг/мл	1,0 [0,6; 1,1]	0,8 [0,6; 1,1]	0,200

Увеличение экскреции альбумина с мочой наблюдалось в обеих группах, но статистически значимо показатель UACR был выше в группе больных с перманентной формой ФП (290,0 [100,0; 480,0] мг/г), чем в группе пациентов с синусным ритмом (180,0 [90,0; 360,0] мг/г), $p=0,009$. Выявлена прямая сильной степени зависимости взаимосвязь между наличием перманентной формы ФП и соотношением альбумина к креатинину мочи в утренней порции ($r=0,720$; $p < 0,05$).

3.4. Характеристика клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей, отражающих стадию, функциональный класс и фенотип ХСН, у больных ХБП в зависимости от основного сердечного ритма

В таблице 3.7 дана сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых.

При клинической оценке тяжести ХСН не было выявлено статистически значимых различий между группами по длительности ХСН ($p=0,945$), ФК ХСН ($p=0,110$) и баллам по шкале ШОКС ($p=0,664$). Обращает на себя внимание статистически значимо меньшая дистанция, пройденная во время теста 6-минутной ходьбы, больными с ХСН и ХБП в сочетании с перманентной формой ФП – 288,7 [200,0; 360,5] м в сравнении с дистанцией, пройденной пациентами с синусным ритмом – 313,5 [260,0; 410,0] м ($p=0,014$).

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
ХСН, ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,945
ХСН длительность, лет	12,5 [7,5; 20,0]	10,0 [5,0; 12,5]	0,110
ШОКС, баллы	7,5 [6,5; 8,5]	8,0 [6,5; 8,5]	0,664
Тест 6-минутной ходьбы, м	313,5 [260,0; 410,0]	288,7 [200,0; 360,5]	0,014
КСО, мл	36,0 [31,5; 50,0]	37,5 [21,0; 60,0]	0,550
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	26,3 [16,5; 37,0]	27,4 [18,2; 40,4]	0,135
КДО, мл	81,5 [68,5; 105,5]	94,0 [60,5; 115,0]	0,120
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м²	46,5 [39,0; 60,0]	56,4 [48,8; 68,9]	<0,001
УО, мл	46,5 [37,5; 57,0]	42,0 [32,0; 49,5]	0,305
ФВ ЛЖ (Simpson), %	57,0 [44,5; 64,0]	53,5 [47,0; 58,5]	0,270
ФВ ЛЖ 40-49%, абс. /%	38 / 38,8	27 / 49,0	0,531
ФВ ЛЖ >50%, абс. /%	60 / 61,2	28 / 51,0	0,611
МЖП, мм	13,5 [11,5; 15,0]	12,5 [12,0; 14,0]	0,590
ЗСЛЖ, мм	12,0 [10,5; 14,0]	12,5 [11,5; 14,0]	0,564
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м ²	130,5 [117,5; 158,0]	124,0 [99,0; 152,0]	0,490
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	66,4 [43,5; 106,4]	61,2 [42,2; 95,6]	0,210
ГЛЖ, абс. /%	77 / 78,6	33 / 60,0	0,381
Объем ЛП, мл	53,5 [50,5; 59,0]	61,5 [60,0; 65,5]	<0,001
ИОЛП, мл/м²	30,5 [28,9; 35,7]	35,2 [34,3; 40,0]	<0,001
ИОЛП > 34 мл/м²	13 / 13,0	50 / 90,1	<0,001
ИОЛП > 40 мл/м²	7 / 7,1	20 / 36,4	<0,001
Е/А	1,0 [0,7; 1,2]	1,0 [0,85; 1,15]	0,752
Septale e', см/сек	5,5 [5,0; 7,0]	6,5 [6,0; 8,0]	0,061
Laterale e', см/сек	5,1 [5,0; 7,0]	6,2 [5,5; 7,5]	0,030
Среднее e', см/сек	7,0 [6,0; 7,0]	9,0 [7,0; 9,0]	0,021

Среднее E/e'	12,0 [8,5; 14,0]	15,0 [14,0; 15,5]	0,030
Среднее E/e'>9, абс. /%	55 / 56,1	53 / 96,4	0,046
IVRT, мс	83,6±26,5	93,6±20,5	0,017
ДД ЛЖ, абс. /%	56 / 57,1	50 / 91,0	0,093
СДЛА, мм рт. ст.	34,1 [20,2; 41,6] 34,1+10,5	38,3 [18,8; 42,5] 38,3+11,3	0,022
Наличие легочной гипертензии, абс. /%	20 / 20,8	17 / 30,9	0,349
NT-proBNP, пг/мл	328,5 [127,7; 584,0]	615,1 [282,5; 1152,0]	<0,001

Анализ структурно-функциональных эхокардиографических показателей по группам обследуемых выявил, что КДО ЛЖ/ППТ был больше в группе пациентов с перманентной формой ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом: 56,4 [48,8; 68,9] мл/м² против 46,5 [39,0; 60,0] мл/м², $p < 0,001$. Также выявлена прямая средней степени зависимости взаимосвязь КДО ЛЖ/ППТ с наличием перманентной ФП ($r=0,620$; $p < 0,05$). Размеры и объем ЛП были статистически значимо больше у больных с перманентной формой ФП. Объем ЛП в группе без ФП составил 53,5 [50,5; 59,0] мл, в группе с перманентной ФП – 61,5 [60,0; 65,5] мл, $p < 0,001$. Индексированный объем ЛП/ППТ был статистически значимо выше в группе пациентов с перманентной формой ФП – 35,2 [34,3; 40,0] мл/м² против 30,5 [28,9; 35,7] мл/м² в группе пациентов без ФП, $p < 0,001$. Также было выявлено, что количество пациентов с индексированным объемом ЛП/ППТ >34 мл/м² было статистически значимо больше в группе пациентов с перманентной формой ФП (90,1%), чем в группе больных с синусным ритмом (13,0%), $p < 0,001$. Аналогичное соотношение наблюдалось по количеству пациентов в группах с индексированным объемом ЛП/ППТ >40 мл/м²: 36,4% в группе больных с перманентной формой ФП и 7,1% - в группе пациентов с синусным ритмом, $p < 0,001$). Корреляционный анализ продемонстрировал прямую сильной степени зависимости взаимосвязь между наличием перманентной ФП и объемом ЛП ($r=0,775$, $p < 0,05$), индексированным объемом ЛП/ППТ ($r=0,820$, $p < 0,05$), частотой

встречаемости индексированного объема ЛП/ППТ >34 мл/м² (коэффициент А.А. Чупрова $K=0,820$, $p < 0,05$).

При оценке сократительной функции ЛЖ не выявлены статистически значимых различий между группами по ФВ ЛЖ (Simpson) и по ударному объему ($p=0,270$ и $p=0,305$, соответственно).

Среди параметров скорости трансмитрального потока и движения фиброзного кольца МК были выявлены статистически значимые различия по следующим показателям: lateral e': в первой группе – 5,1 [5,0; 7,0] см/сек, во второй – 6,2 [5,5; 7,5] см/сек, $p=0,030$; среднее e': в первой группе – 7,0 [6,0; 7,0] см/сек, во второй – 9,0 [7,0; 9,0], $p=0,021$; среднее E/e': в первой группе – 12,0 [8,5; 14,0], во второй – 15,0 [14,0; 15,5], $p=0,030$; IVRT: в первой группе – $83,6 \pm 26,5$ мс, во второй – $93,6 \pm 20,5$ мс, $p=0,017$; количество больных, у которых значение Me E/e' было больше 9: в первой группе – 56,1%, во второй – 96,4%, $p=0,046$.

Увеличение СДЛА наблюдалось в обеих группах, при этом статистически значимо выше было в группе больных с перманентной формой ФП – 38,3 [18,8; 42,5] мм рт. ст., в группе пациентов с синусным ритмом – 34,1 [20,2; 41,6] мм рт. ст., $p=0,022$.

Концентрация NT-proBNP в крови у пациентов с перманентной формой ФП была статистически значимо выше, чем у пациентов с синусным ритмом: 615,1 [282,5; 1152,0] пг/мл против 328,5 [127,7; 584,0] пг/мл, $p < 0,001$. Была определена прямая сильной степени зависимости корреляция между NT-proBNP и наличием перманентной ФП ($r=0,820$; $p < 0,05$).

3.5. Характеристика дополнительных биомаркеров для оценки прогноза течения ХСН и ХБП в зависимости от основного сердечного ритма

В качестве дополнительных методов обследования были оценены новые прогностические маркеры, определяющие течение ХСН.

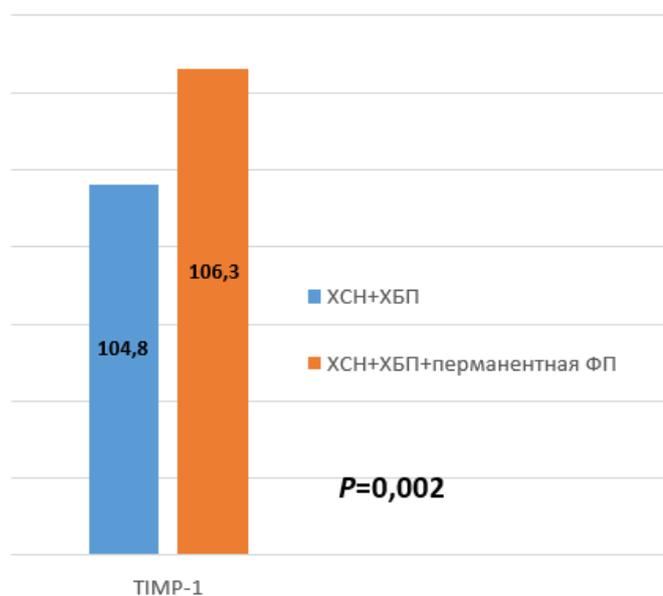


Рисунок 3.1 – Анализ концентрации TIMP-1 по группам больных.

Концентрация TIMP-1 была статистически значимо выше у больных с перманентной формой ФП – 106,3 [105,5; 107,8] нг/мл, чем у пациентов с синусным ритмом – 104,8 [103,6; 105,8] нг/мл, $p=0,002$ (рис.3.1).

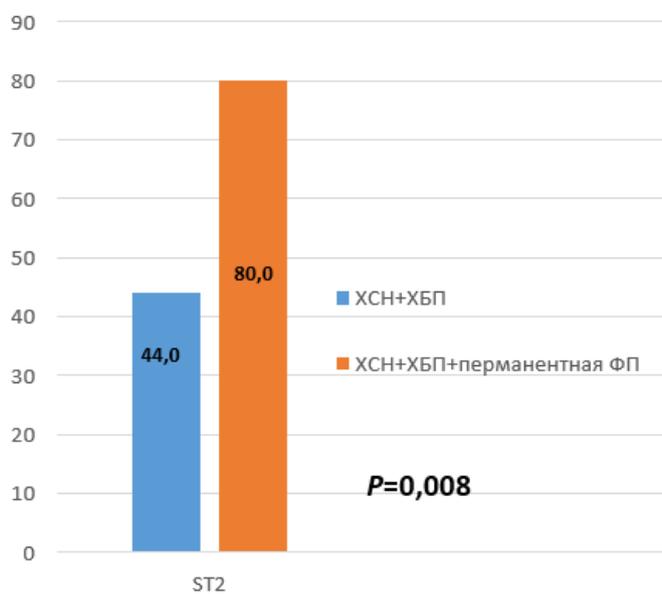


Рисунок 3.2 – Анализ концентрации sST2 по группам больных

Уровень ST2 также был статистически значимо ниже у больных в отсутствие перманентной ФП (44,0 [41,0; 56,0] нг/мл), чем у больных с перманентной ФП (80,0 [49,0; 141,0] нг/мл), $p=0,008$ (рис. 3.2).

Количество больных, у которых концентрация sST2 превышала 34,3 нг/мл, в первой группе составило 82,6%, во второй – 94,5% (рис.3.3). Данный

показатель статистически значимо между группами не различался ($p=0,670$).

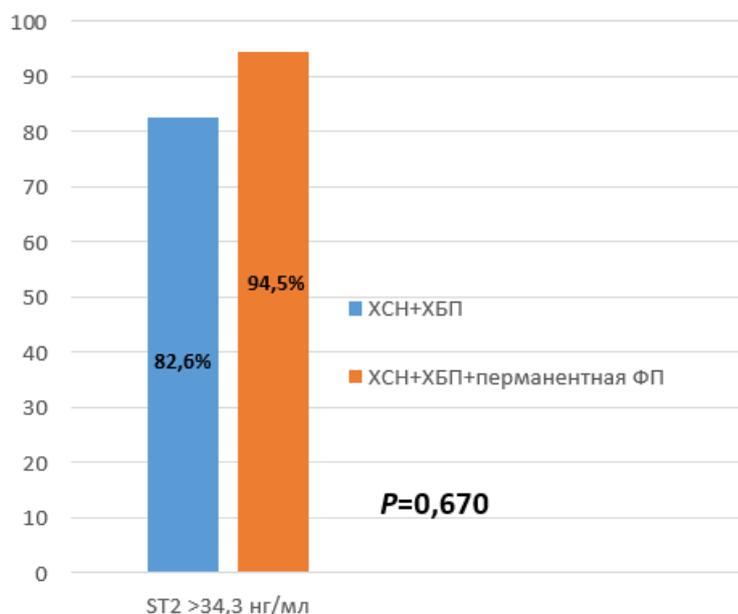


Рисунок 3.3 – Анализ частоты встречаемости концентрации sST2 >34,3 нг/мл по группам больных.

3.6. Характеристика состояния артериальной стенки у больных ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от основного сердечного ритма

В таблице 3.8 представлен сравнительный анализ показателей, характеризующих функциональное состояние артериальной стенки, по группам обследуемых

На основании сравнительного анализа продемонстрировано статистически значимое увеличение скорости PWV_{ao} у пациентов с перманентной формой ФП до 11,4 [8,8; 13,8] м/с по сравнению с больными с синусным ритмом – 6,95 [6,5; 7,4] м/с, $p < 0,001$. Также число пациентов с увеличением скорости PWV_{ao} более 7,8 м/с было статистически значимо выше в группе пациентов с перманентной формой ФП, чем с синусным ритмом: 50,9% против 15,3%, $p=0,001$. Выявлена прямая средней силы взаимосвязь между PWV_{ao} и наличия перманентной формы ФП ($r=0,511$, $p < 0,05$).

Другие показатели, отражающие состояние артериальной стенки, не имели статистически значимых различий.

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ показателей, характеризующих функциональное состояние артериальной стенки, по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
SBP _{ao} (ЦАД в аорте)	124,0 [102,0; 136,0]	135,0 [118,0; 143,0]	0,366
AIX _{ao}	19,6 [5,4; 35,2]	35,4 [4,8; 44,0]	0,534
AIX _{br}	-35,7 [-63,7; -69,3]	-18,9 [-64,8; 12,0]	0,533
PP _{ao}	50,0 [35,0; 59,0]	43,0 [38,0; 45,0]	0,731
PWV_{ao} (СПВ в аорте)	6,95 [6,5; 7,4]	11,4 [8,8; 13,8]	<0,001
PWV_{ao} > 7,8 м/с, абс. /%	15 / 15,3	28 / 50,9	0,001

3.7. Определение предикторов развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Методом бинарной логистической регрессии была реализована задача определения предикторов развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении логистической регрессии предикторную значимость в отношении риска развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом среди 22 кандидатов-предикторов продемонстрировали 7 показателей: СКФ (СКД-EP_{1cys}), UACR, PWV_{ao}, TIMP-1, NT-proBNP, sST2, ИОЛП (AUC=0,680, p=0,020).

Для верификации предикторной ценности определенных ранее параметров, для поиска точки отсечения прогностического уровня, а также определения чувствительности и специфичности данных параметров как

прогностических маркеров постоянной формы ФП был проведен ROC-анализ для каждого из кандидатов.

При построении ROC-кривой для всех значений СКФ (СКД-EP1cys) была получена точка отсечения 31 мл/мин/1,73м², (AUC=0,706 (95%ДИ 0,627-0,777), $p < 0,001$). Таким образом, СКФ (СКД-EP1cys) менее или равная 31 мл/мин/1,73м² может служить предиктором развития перманентной формы ФП у больных с кардиоренальным синдромом с чувствительностью 47,3% и специфичностью 96,9% ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

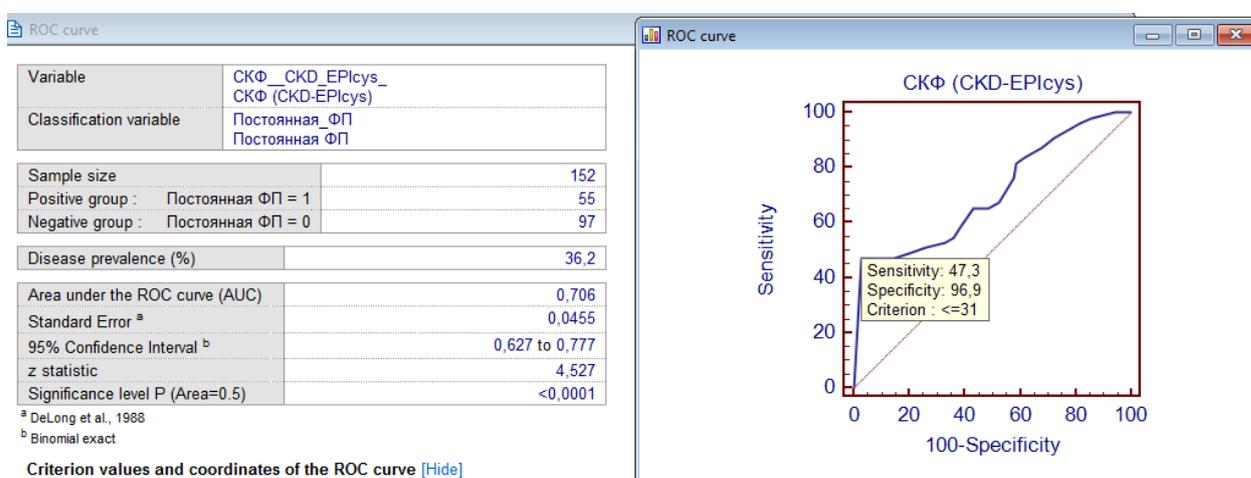


Рисунок 3.4 – ROC-кривая для СКФ (СКД-EP1cys) как предиктора развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

При построении ROC-кривой для всех значений UACR была получена точка отсечения 347 мг/г (AUC=0,703 (95%ДИ 0,623-0,774) $p < 0,001$). Таким образом, UACR более 347 мг/г может служить предиктором развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 50,9% и специфичностью 89,7% ($p < 0,05$) (рис. 3.5).

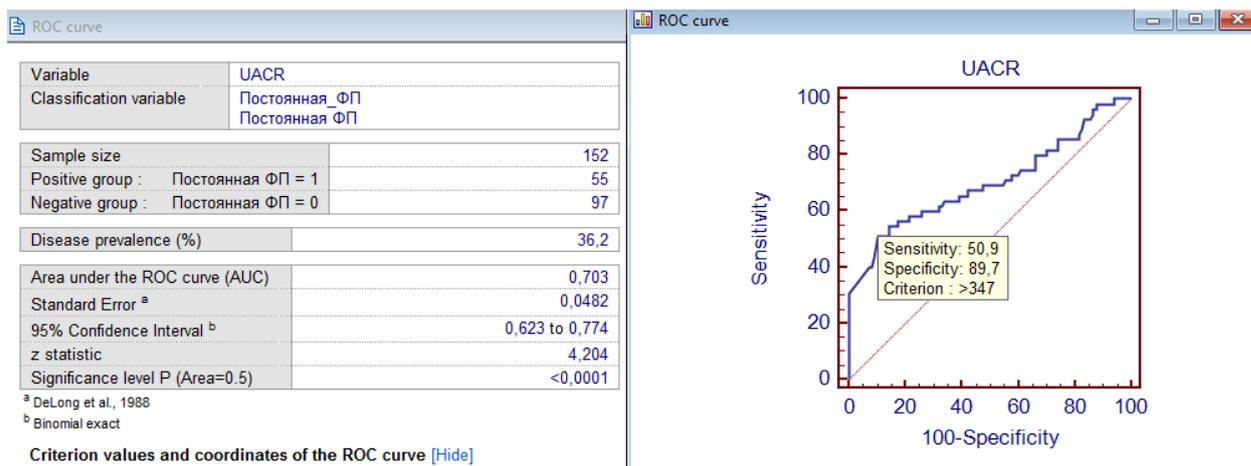


Рисунок 3.5 – ROC-кривая для UACR как предиктора развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

При построении ROC-кривой для всех значений sST2 была получена точка отсечения 65 нг/мл (AUC=0,938 (95%ДИ 0,886-0,971), $p < 0,001$). Таким образом, sST2 более 65 нг/мл может служить предиктором развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 83,3% и специфичностью 97,9% ($p < 0,05$) (рис. 3.6).

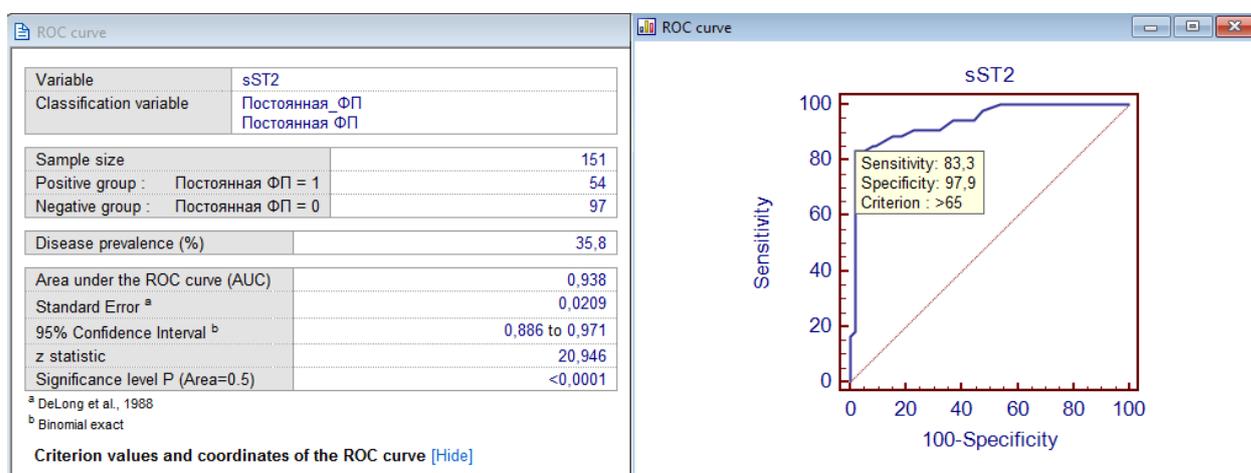


Рисунок 3.6 – ROC-кривая для sST2 как предиктора развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

При построении ROC-кривой для всех значений NT-proBNP была получена точка отсечения 581 нг/мл (AUC=0,919 (95%ДИ 0,864-0,957), $p < 0,001$). Таким образом, NT-proBNP более 581 нг/мл может служить предиктором развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным

синдромом с чувствительностью 76,4% и специфичностью 97,9% ($p < 0,05$) (рис. 3.7).

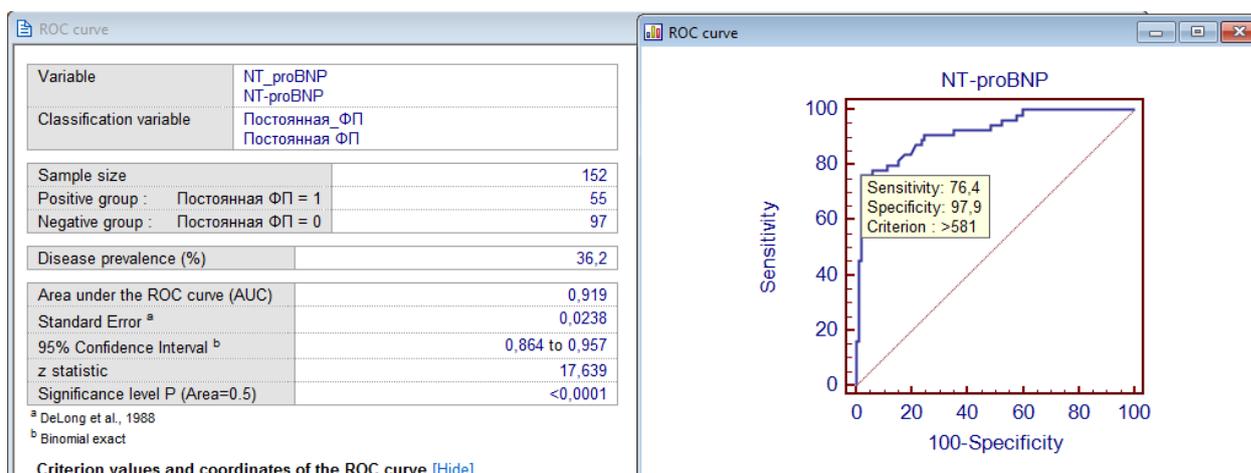


Рисунок 3.7 – ROC-кривая для NT-proBNP как предиктора развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений TIMP-1 была получена точка отсечения 105 нг/мл (AUC=0,907 (95%ДИ 0,849-0,948), $p < 0,001$). Таким образом, TIMP-1 более 105 нг/мл может служить предиктором развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 78,2% и специфичностью 83,5% ($p < 0,05$) (рис. 3.8).

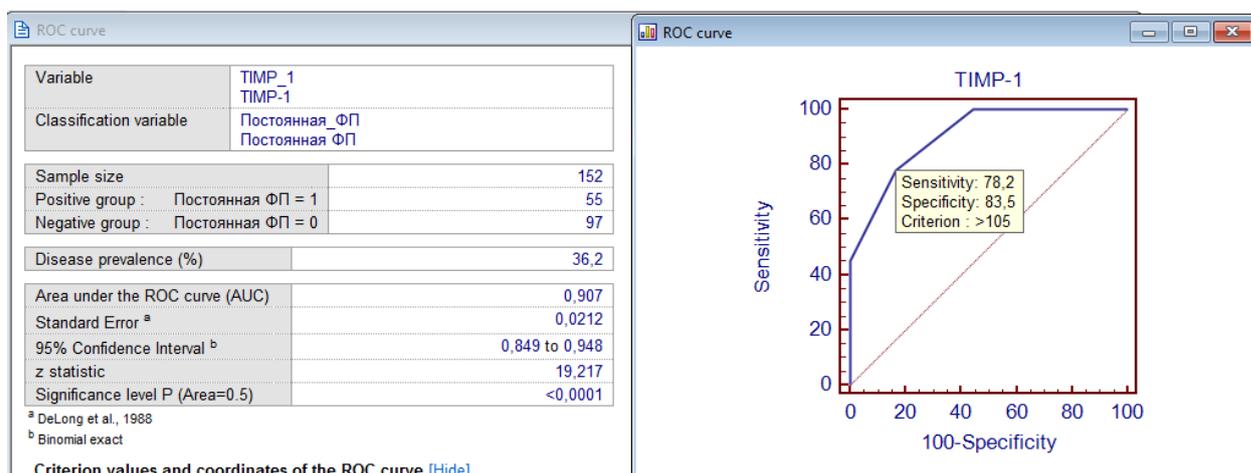


Рисунок 3.8. – ROC-кривая для TIMP-1 как предиктора развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений индексированного объема ЛП/ЛПТ была получена точка отсечения 33 мл/м² (AUC=0,952 (95%ДИ 0,905-0,980), $p < 0,001$). Таким образом, индексированный объем

ЛП/ППТ более 33 мл/м² может служить предиктором развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 96,4% и специфичностью 80,4% ($p < 0,05$) (см. рис. 3.9).

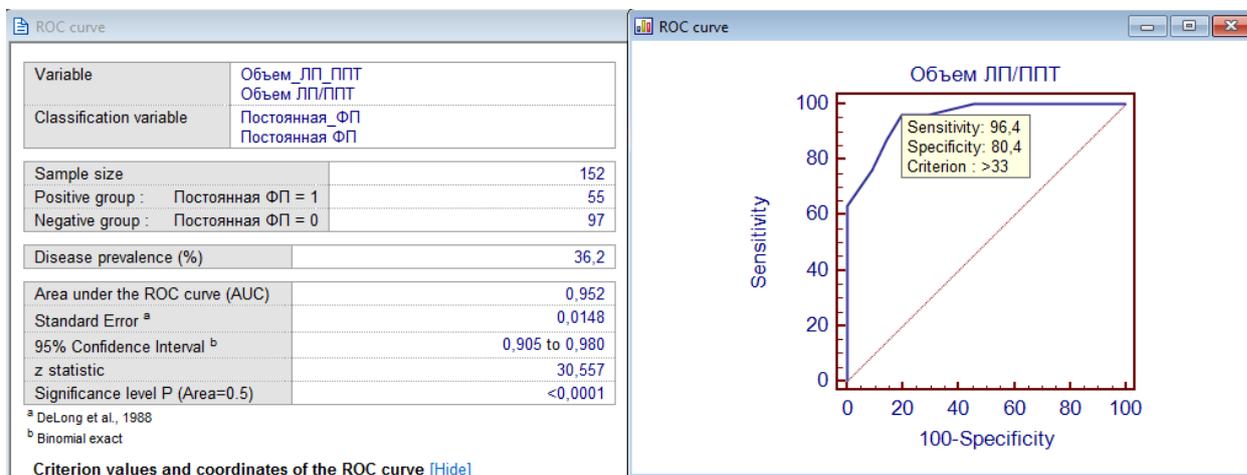


Рисунок 3.9 – ROC-кривая для индексированного объема ЛП/ППТ как предиктора развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений PWV_{ao} была получена точка отсечения 8,0 м/с (AUC=0,999 (95%ДИ 0,954-0,999), $p < 0,001$). Таким образом, PWV_{ao} более 8,0 м/с может служить предиктором развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 94,5% и специфичностью 97,9% ($p < 0,05$) (рис. 3.10).

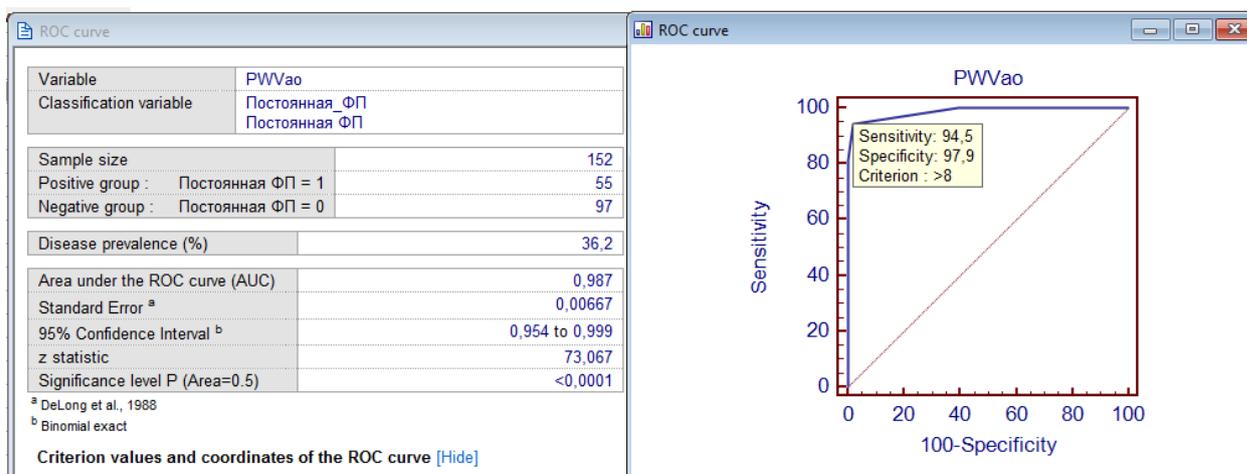


Рисунок 3.10 – ROC-кривая для PWV_{ao} как предиктора развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Для установленных предикторов развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом был проведен мета-анализ с определением отношения шансов. Форест-плот диаграммы мета-анализа представлены на рисунках 3.11-13.

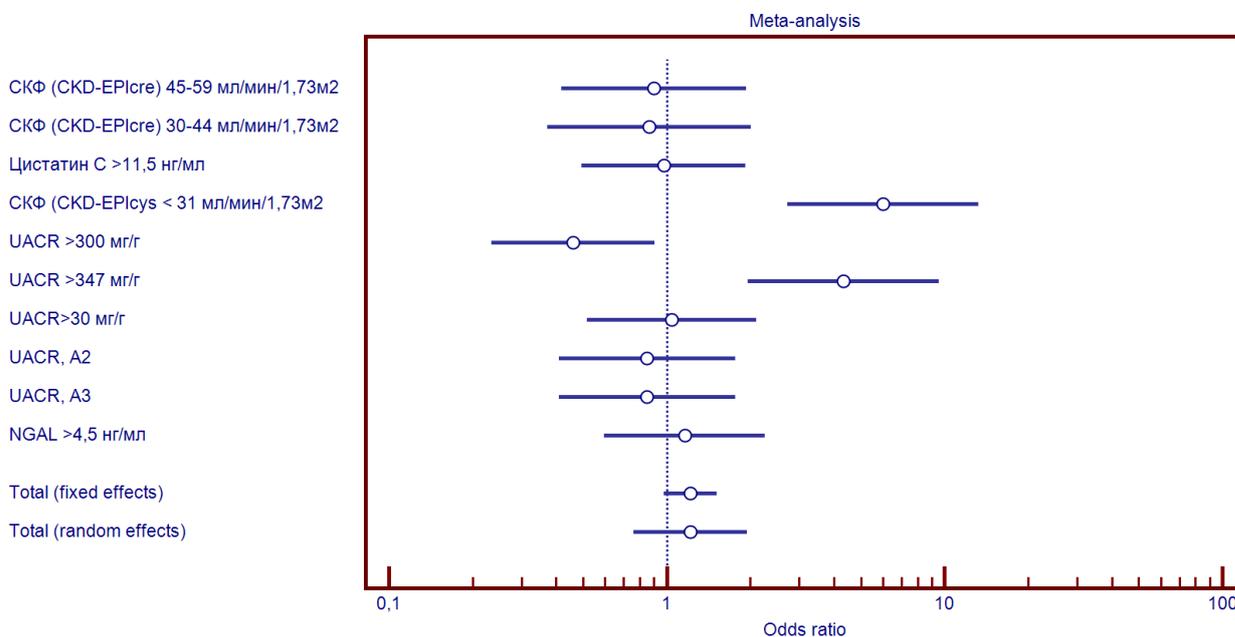


Рисунок 3.11 - Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов среди показателей ренальной функции.

На рис. 3.11. продемонстрированы результаты мета-анализа показателей, отражающих ренальную дисфункцию, и оценка их способности повышать риск развития постоянной формы ФП у больных с КРС. Представленные данные демонстрируют, что снижение у пациента с синусовым ритмом СКФ (СКД-ЕPIcys) ниже 31 мл/мин/1,73 м² повышает риск развития постоянной формы ФП почти в 4 раза (ОШ 3,880 (95% ДИ (1,500; 10,900), $p < 0,001$), а повышение UACR > 347 мг/г способствует трехкратному увеличению риска постоянной формы ФП (ОШ 3,102 (95% ДИ (1,484; 4,484), $p < 0,001$).

Результаты мета-анализа, проведенного по некоторым структурно-функциональным показателям сердца, демонстрируют повышение риска развития постоянной формы ФП у больных КРС при увеличении ИОЛП > 33 мл/м² в 5 раз (ОШ 4,523 (95% ДИ (2,500; 6,199), $p < 0,001$), при уровне NT-proBNP > 581 пг/мл в 3 раза (ОШ 1,880 (95% ДИ (1,543; 10,900)), при

повышении концентрации sST2 > 65 нг/мл – в 6 раз (ОШ 5,846 (95% ДИ (3,250; 20,877)), $p < 0,001$) (рис. 3.12.).

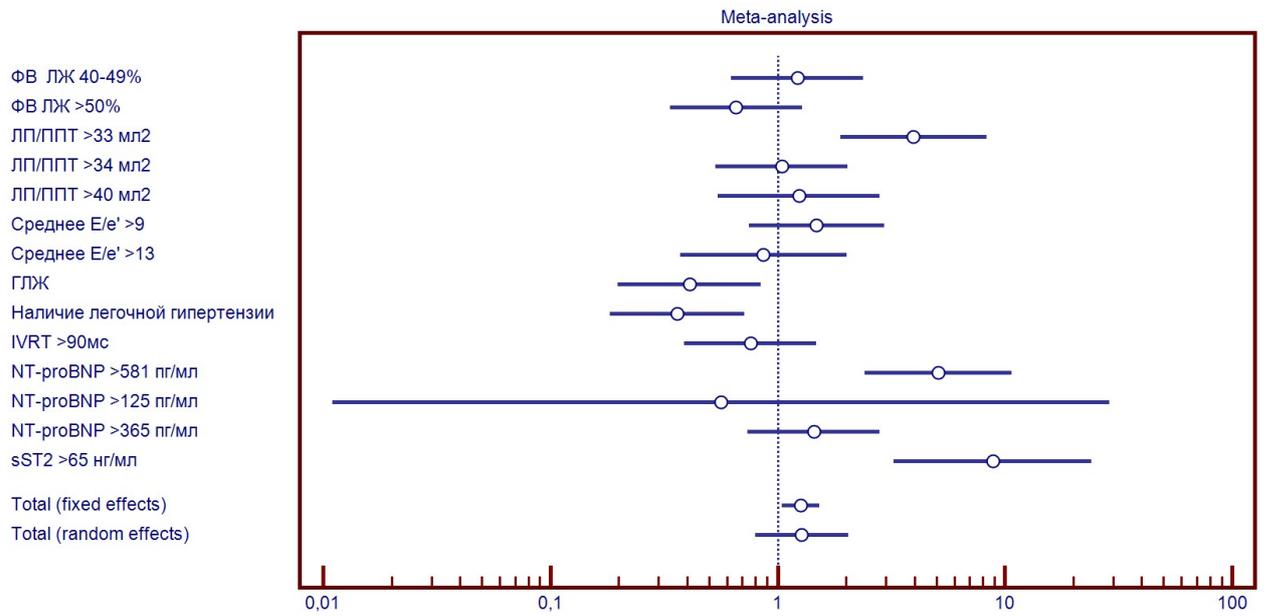


Рисунок 3.12 - Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов среди структурно-функциональных показателей сердца.

Был проведен также мета-анализ по показателям фиброза и жесткости артериальной стенки. Его результаты представлены на рис. 3.13.

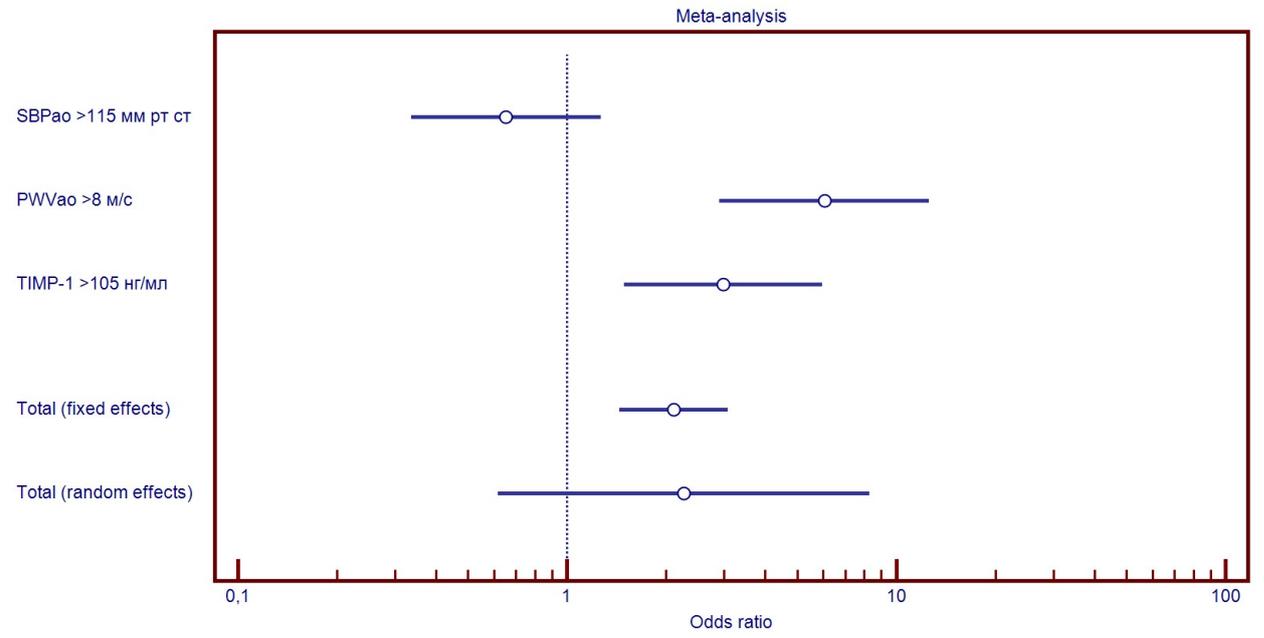


Рисунок 3.13 - Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов у показателей фиброза и жесткости артериальной стенки.

Предикторную ценность демонстрируют $PWV_{ao} > 8$ м/с, наличие которой способствует росту риска развития постоянной формы ФП в 6 раз (ОШ 6,044 (95% ДИ (2,905; 12,575), $p < 0,001$) и концентрация TIMP-1 > 105 нг/дл, способствующая увеличению риска развития ФП почти в 2 раза (ОШ 1,607 (95% ДИ (0,806; 3,205), $p < 0,001$).

В таблице 3.9 представлены сводные данные о предикторах постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Таблица 3.9 – Предикторы постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

Показатель-кандидат	Отношение шансов, 95% ДИ	p
СКФ (СКД-ЕРІсус) < 31 мл/мин/1,73м ²	3,880 [1,500; 10,900]	$< 0,001$
UACR > 347 мг/г	3,102 [1,484; 4,484]	$< 0,001$
sST2 > 65 нг/дл	5,846 [3,250; 20,877]	$< 0,001$
NT-proBNP > 581 пг/мл	1,880 [1,543; 10,900]	$< 0,001$
TIMP-1 > 105 нг/мл	1,607 [0,806; 3,205]	$< 0,001$
Объем ЛП/ППТ > 33 мл/м ²	4,523 [2,500; 6,199]	$< 0,001$
$PWV_{ao} > 8$ м/с	6,044 [2,905; 12,575]	$< 0,001$

3.8. Оценка прогноза у больных ХСН в сочетании с ХБП в зависимости от основного сердечного ритма

В последней части первого субанализа исследования была реализована задача оценки влияния постоянной формы ФП на прогноз больных ХСН в сочетании с ХБП. С этой целью было произведено долгосрочное наблюдение пациентов с фиксацией конечных точек. Средняя продолжительность наблюдения составила 17,0 [12,0; 23,0] месяцев. Результаты, полученные в ходе проспективной части исследования, представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	<i>p</i>
Количество пациентов, у которых отмечены конечные точки, абс./%	55 / 56,1	53 / 96,4	0,046
Общее количество конечных точек, n	88 (0,9 на 1 пациента)	80 (1,4 на одного пациента)	0,045
Количество госпитализаций по поводу ХСН (включая смерть от ХСН), абс. /%	42 / 42,9	29 / 52,7	0,578
Количество смертельных исходов, абс. /%	11 / 11,2	16 / 29,1	0,038
Среднее время до наступления первой конечной точки, мес	13,5 [6,0; 22,0]	10,0 [3,0; 18,0]	<0,001

Наступление любых конечных точек статистически значимо чаще отмечалось у больных с постоянной формой ФП (96,4%), чем у больных с синусным ритмом (56,1%), $p=0,046$. При этом в группе пациентов с перманентной формой ФП на одного больного в среднем развилось 1,4 конечных точек, а в группе пациентов без ФП – 0,9 конечных точек, $p=0,045$. Среднее время до наступления первой конечной точки было статистически значимо меньше во второй группе и составило 10,0 [3,0; 18,0] месяцев, по сравнению с первой группой – 13,5 [6,0; 22,0] месяцев, $p < 0,001$. Частота смертельных исходов была статистически значимо выше во второй группе и составила 29,1%, тогда как в первой группе смертельные исходы отмечены в 11,2% случаев, $p=0,038$.

Лог-ранк-тест сравнения кривых выживаемости продемонстрировал существенный вклад постоянной формы ФП в развитие конечных точек и скорость их наступления. Так, в отсутствие различий в абсолютных цифрах, характеризующих наступление таких конечных точек, как госпитализация по поводу ХСН и смерть от ХСН, логарифмический ранговый анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группами в отношении подобного исхода ($p=0,032$) (рис. 3.14а, 3.14б).

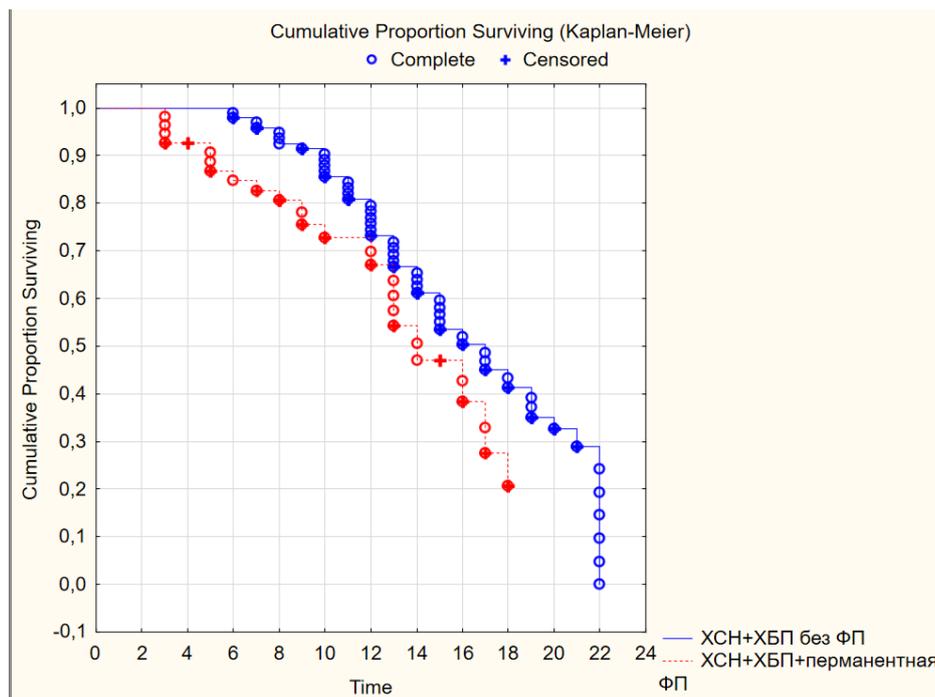


Рисунок 3.14а – Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых.

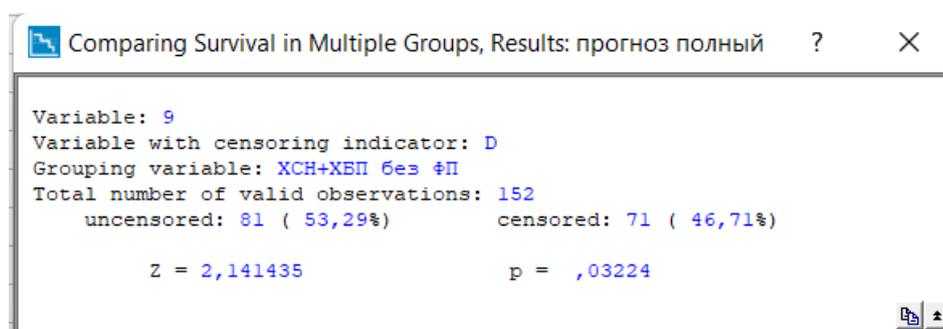


Рисунок 3.14б – Результаты статистической обработки кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН.

Также статистически значимые различия получены при анализе кривых смертельных исходов от любых причин (см. рис. 3.15а и 3.15б).

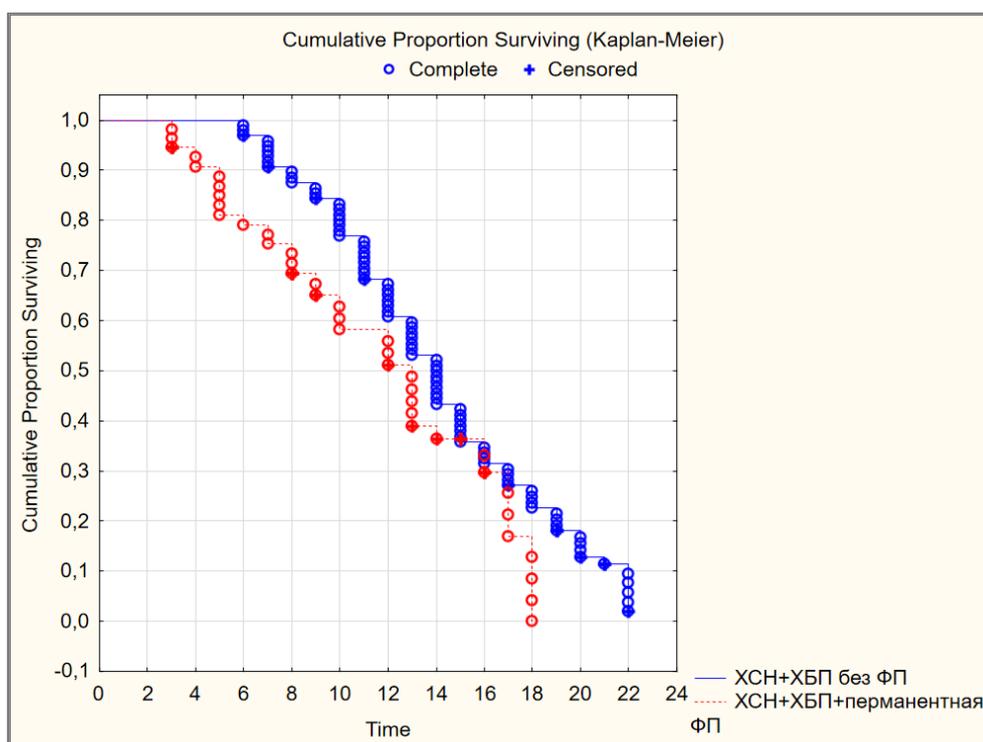


Рисунок 3.15а – Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых.

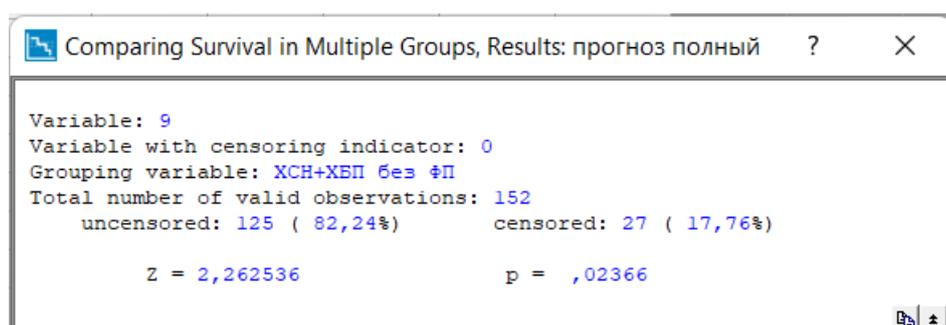


Рисунок 3.15б – Результаты статистической обработки кривых выживаемости.

Резюме

У больных кардиоренальным синдромом наличие постоянной формы ФП ассоциируется с большей частотой перенесенных ИМ, меньшей продолжительностью предшествующей ГБ и более тяжелой коморбидностью.

В отсутствие клинически манифестированной анемии постоянная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом сопровождается латентным железодефицитом, характеризующимся снижением уровня ферритина ниже 100 нг/мл у 59,2% больных, снижением коэффициента насыщения трансферрина железом менее 20% при значениях ферритина 100-299 нг/мл у 67,3% пациентов.

Наличие постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом взаимосвязано с более выраженной экскрецией альбумина с мочой и более низкой СКФ, рассчитанной по формуле СКD-EPI как на основе креатинина, так и на основе цистатина С.

У больных кардиоренальным синдромом наличие перманентной формы ФП ассоциируется с более тяжелой ХСН, оцененной по уровню NT-proBNP, с более выраженным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца и артериальной стенки, более выраженной ДД ЛЖ.

Наибольшей предикторной ценностью в отношении риска развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом обладают СКФ (СКD-EPI_{cys}), UACR, sST2, NT-proBNP, TIMP-1, PWV_{ao} и индексированный объем ЛП/ППТ.

Наличие постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом вносит негативный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых, в том числе смертельных исходов, и скорости их наступления.

ГЛАВА 4

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ/ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Реализации цели формирования клинико-патогенетической характеристики кардиоренального синдрома у больных с персистирующей/пароксизмальной формой ФП в сравнении с пациентами с кардиоренальным синдромом и синусовым ритмом, а также при ФП без поражения сердца и почек со сравнительной оценкой обоих клинических фенотипов была осуществлена во втором субанализе.

В субанализ включены 188 пациентов, которые были разделены на три группы в зависимости от сердечного ритма и наличия кардиоренального синдрома. В первую группу вошли больные с верифицированным диагнозом ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП (n=71). Вторую группу составили больные (n=98) с кардиоренальным синдромом без ФП в анамнезе. Третья группа была сформирована из 19 пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП без признаков кардиоренального синдрома.

4.1. Сравнительная характеристика основных клинических параметров пароксизмальной и персистирующей форм ФП.

С целью подтверждения целесообразности и правомочности объединения пациентов с временными (пароксизмальной и персистирующей) формами ФП в одну группу, первоначально была произведена сравнительная клиническая оценка показателей, отражающих особенности формирования ХСН и ХБП, а также прогноз отдельно у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП [315]. В группу пациентов с пароксизмальной ФП вошли 29 пациентов (40,8%), с персистирующей ФП – 42 пациента (59,2%). В таблице 4.1 представлены данные, отражающие сравнительную характеристику

показателей, отражающих особенности формирования ХСН по группам обследуемых.

Таблица 4.1 – Показатели, отражающие особенности формирования ХСН в зависимости от фенотипа ФП (n=71)

Показатель	Персистирующая ФП +ХСН+ХБП (n=42)	Пароксизмальная ФП +ХСН+ХБП (n=29)	<i>p</i>
ШОКС, баллы	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,845
ХСН, ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,720
ХСН, длительность, лет	11,0 [10,0; 20,0]	10,5 [7,5; 15,0]	0,880
Тест 6-минутной ходьбы, м	290,0 [220,0; 380,0]	310,0 [220,0; 390,0]	0,641
КСР, см	3,00 [2,80; 3,35]	3,10 [2,80; 3,25]	0,620
КДР, см	4,50 [4,25; 5,30]	4,70 [4,35; 5,25]	0,760
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	25,0 [20,0; 29,0]	24,0 [20,5; 29,0]	0,899
КДО ЛЖ / ППТ, мл/м ²	56,4 [48,8; 68,9]	54,5 [34,5; 65,7]	0,735
ФВ 40-49%, абс./%	20 / 47,6	14 / 48,3	0,857
ФВ>50%, абс./%	17 / 40,5	20 / 69,0	0,269
ФВ ЛЖ, %	54,0 [45,0; 59,0]	57,0 [47,0; 60,0]	0,610
ИММЛЖ, г/м ²	143,0 [115,0; 160,0]	137,0 [110,0; 170,0]	0,540
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	65,0 [55,0; 70,0]	64,0 [54,0; 68,0]	0,642
ГЛЖ, абс./%	30 / 71,4	20 / 69,0	0,924
Объем ЛП / ППТ, мл/м ²	37,0 [34,0; 40,0]	35,0 [32,0; 42,0]	0,590
Объем ЛП / ППТ>40 мл/м ² , абс./%	7 / 16,7	10 / 34,5	0,285
Е/е'	15,0 [14,0; 15,5]	15,0 [14,0; 15,5]	0,710
Среднее Е/е'>9 м/с, абс./%	36 / 85,7	22 / 75,9	0,876
ДД ЛЖ, абс./%	40 / 95,2	21 / 72,4	0,563
СДЛА, мм рт.ст.	34,0 [18,0; 41,0]	33,0 [17,0; 44,0]	
Наличие легочной гипертензии, абс./%	11 / 26,2	4 / 13,8	0,463
NT-proBNP, нг/мл	510,0 [270,0; 1100,0]	495,0 [260,0; 990]	0,320

Не были получены статистически значимые различия по показателям тяжести ХСН, систолической и диастолической функции ЛЖ, уровню NT-proBNP.

В таблице 4.2 представлена сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек.

Таблица 4.2 – Показатели, отражающие особенности формирования ренальной дисфункции в зависимости от фенотипа ФП (n=71)

Показатель	Персистирующая ФП +ХСН+ХБП (n=42)	Пароксизмальная ФП +ХСН+ХБП (n=29)	<i>p</i>
Креатинин, мкмоль/л	101,0 [88,0; 121,0]	98,0 [89,0; 120,0]	0,310
СКФ по креат (СКД-ЕРІ)	52,0 [47,0; 58,0]	56,0 [48,0; 59,0]	0,405
СКФ (СКД-ЕРІcre) 45-59 мл/мин/1,73м ² абс. /%	39 / 92,9	27 / 93,1	0,868
СКФ (СКД-ЕРІcre) 30-44 мл/мин/1,73м ² абс. /%	3 / 7,1	2 / 6,9	0,665
Цистатин С, нг/мл	2,75 [1,95; 3,20]	2,55 [2,10; 3,10]	0,129
СКФ (СКД-ЕРІcys), мл/мин/1,73м ²	44,0 [31,5; 49,5]	46,0 [32,0; 54,0]	0,254
UACR, мг/г	230,0 [100,0; 410,0]	210,0 [105,0; 370,0]	0,320
UACR>30 мг/г, абс. /%	31 / 73,8	17 / 58,6	0,686
UACR, А2, абс. /%	26 / 61,9	11 / 37,9	0,355
UACR, А3, абс. /%	7 / 16,7	4 / 13,8	0,961
NGAL, нг/мл	1,0 [0,6; 1,1]	0,9 [0,6; 1,1]	0,625

Из представленных данных следует, что пароксизмальная или персистирующая форма ФП у больных с КРС не приводят к статистически значимым изменениям со стороны как фильтрационной функции, оцененной на основании креатинина или цистатина С, так и тубулоинтерстициальной функции, а также не способствуют существенным различиям в экскреции альбуминов с мочой.

Была проведена оценка частоты неблагоприятных исходов у больных КРС в зависимости от фенотипа ФП. Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=71)

Показатель	Персистирующая ФП +ХСН+ХБП (n=42)	Пароксизмальная ФП +ХСН+ХБП (n=29)	<i>p</i>
Количество пациентов, у которых отмечены конечные точки, абс./%	42 / 100,0	26 / 89,7	0,888
Общее количество конечных точек, n	48 / 1,14 на чел	28 / 0,97 на чел	0,743
Количество госпитализаций по поводу ХСН (включая смерть от ХСН), абс./%	26 / 61,9	13 / 44,8	0,568
Количество смертельных исходов, абс./%	5 / 11,9	6 / 20,7	0,598
Среднее время до наступления первой конечной точки, мес	12,0 [5,0; 24,0]	10,0 [6,0; 23,0]	0,345

Статистически значимые различия не выявлены в отношении частоты и скорости развития сердечно-сосудистых событий у больных с пароксизмальной или персистирующей ФП.

Процедура сравнения кривых выживаемости не демонстрирует статистически значимых различий в скорости и частоте наступления летальных исходов у больных КРС в зависимости от пароксизмальной или персистирующей формы ФП ($p=0,381$) (рис. 4.1а, 4.1б).

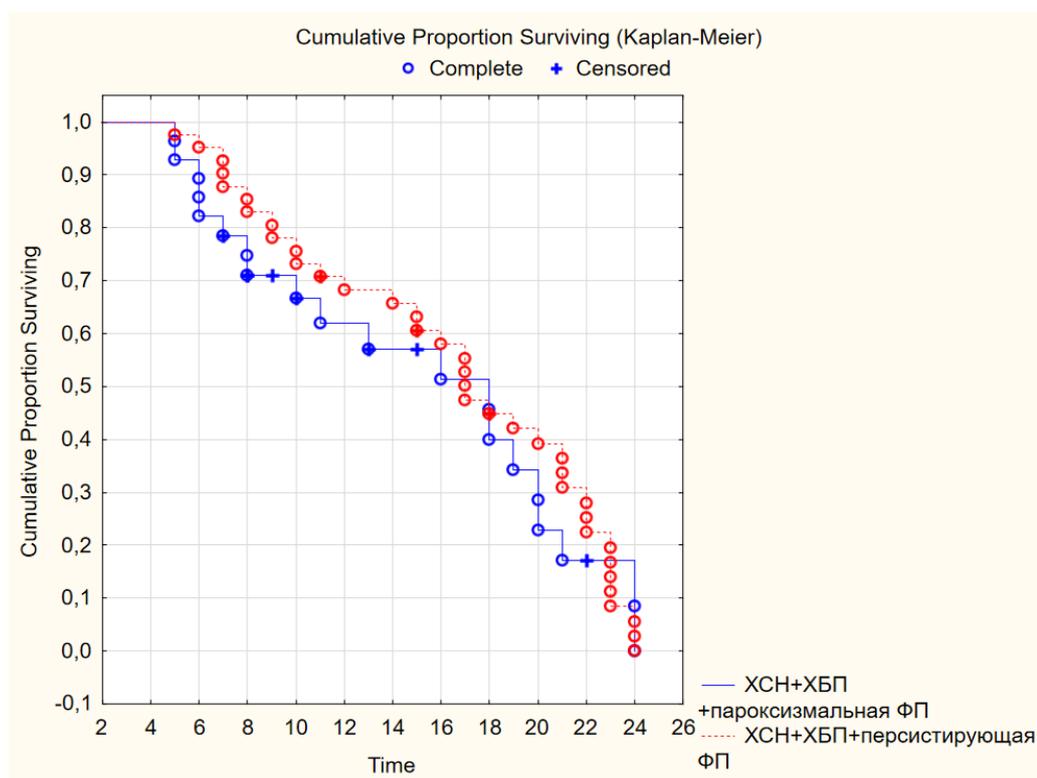


Рисунок 4.1а – Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых.

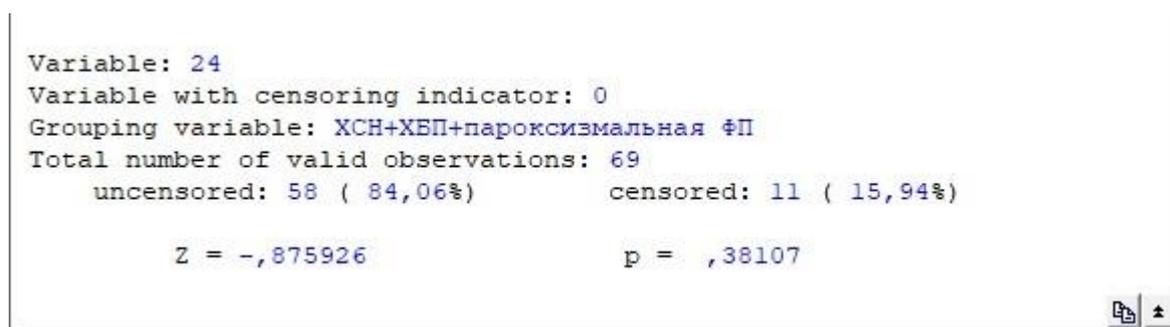


Рисунок 4.1б – Результаты статистической обработки кривых выживаемости по группам обследуемых.

Таким образом, отмечается, что у больных с КРС фенотип временной формы ФП не оказывает существенного влияния на формирование ХСН, оцененной по состоянию как систолической, так и диастолической функции, а также на клиническую тяжесть симптомов ХСН. Состояние фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных с верифицированным КРС также не имеют статистически значимой связи с каким-либо определенным фенотипом временной ФП. Пароксизмальная ФП у больных с КРС в сравнении с персистирующей ФП не способствовала более скорому и

частому развитию сердечно-сосудистых событий, включая госпитализации по поводу ХСН и смерть сердечно-сосудистого генеза. Приведенные выше соображения позволили в субанализе 2 объединить пациентов с кардиоренальным синдромом и различными фенотипами ФП в одну группу.

4.2. Оценка формирования кардиоренального синдрома в зависимости от клинического течения пароксизмальной/персистирующей ФП.

Ведение пациентов с ФП представляет сложности во многих аспектах: одним из дискуссионных вопросов долгое время является выбор оптимальной стратегии лечения – контроль ритма или контроль ЧСС [65, 81, 241, 257, 289, 302, 314]. Выбор и поддержание оптимальной ЧСС, сроки восстановления ритма, адекватная профилактика новых эпизодов – все эти задачи должны и могут решаться в рамках рутинной лечебной деятельности. Однако, представляет интерес влияние различных клинических ситуаций, сопровождающих реальную практику, в контексте развития и течения кардиоренального синдрома. С целью дополнительной оценки был проведен дополнительный анализ исследуемых параметров сердечной, почечной дисфункции и прогноза в зависимости от некоторых частотных и временных характеристик ФП у больных с непостоянными ее фенотипами.

Клиническое течение пароксизмальной/персистирующей ФП оценивали в следующих аспектах, предусмотренных Национальными и международными рекомендациями по ФП [2, 140, 149]:

- частота эпизодов ФП (реже 1 раза в год; чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц; чаще 1 раза в месяц);
- средняя ЧСС во время пароксизма ФП (менее 80 уд. в 1 мин.; от 80 до 110 уд. в 1 мин; более 110 уд. в 1 мин.);
- средняя продолжительность эпизодов ФП (более 7 суток; менее 7 суток).

4.2.1. Характеристика развития кардиоренального синдрома у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП в зависимости от частоты эпизодов ФП.

Группа больных кардиоренальным синдромом и персистирующей/пароксизмальной формой ФП была разделена на три терции в зависимости от частоты пароксизмов ФП в анамнезе. Группу 1 составили пациенты (n=17), у которых эпизоды ФП отмечались 1 раз в год и реже. В группу 2 включены пациенты (n=35), чья частота эпизодов ФП превышала 1 раз в год, но не превышала 1 раз в месяц. Группа 3 была составлена из пациентов (n=19), отмечающих эпизоды ФП чаще 1 раза в месяц.

Результаты оценки тяжести ХСН и структурно-функциональных параметров ЛЖ в зависимости от частоты эпизодов ФП представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Показатели, отражающие формирование ХСН, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной частоты эпизодов ФП (n=71)

Показатель	Эпизоды ФП реже 1 раза в год) (n=17)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц) (n=35)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в месяц) (n=19)	P_{mg}
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,841
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,237
Тест 6- минутной ходьбы, м	320,0 [240,0; 390,0]	310,0 [235,0; 390,0]	295,0 [220,0; 380,0]	0,435
ФВ ЛЖ, %	57,0 [54,0; 61,0]	54,0 [50,0; 60,0]	48,0 [45,0; 55,0]	0,015
ФВ ЛЖ 40- 49%, абс./%	15 / 88,2	20 / 57,1	2 / 10,5	0,018
ФВ ЛЖ > 50%, абс./%	2 / 11,8	15 / 42,8	17 / 89,5	0,019
ГЛЖ, абс./%	12 / 70,6	27 / 77,1	11 / 57,9	0,821

ИММЛЖ, г/м ²	140,0 [112,0; 155,0]	142,0 [115,0; 160,0]	145,0 [115,0; 180,0]	0,098
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	67,0 [48,0; 105,0]	69,0 [49,0; 110,0]	69,0 [50,5; 120,0]	0,424
Объем ЛП, мл	56,0 [48,0; 63,0]	62,0 [60,0; 67,0]	65,0 [64,0; 70,0]	0,010
ИОЛП, мл/м²	34,0 [31,0; 35,0]	35,0 [32,0; 41,0]	41,0 [39,0; 45,0]	0,005
ИОЛП > 40 мл/м²	1 / 5,9	2 / 5,7	14 / 73,7	<0,001
Е/е' среднее	13,0 [9,5; 14,0]	14,0 [10,0; 15,0]	14,5 [10,0; 15,0]	0,320
NT-proBNP, пг/мл	410,0 [370,0; 750,0]	510,0 [380,0; 900,0]	690,0 [550,0; 1100,0]	0,015

*Примечание: в этой таблице и далее полужирным шрифтом выделены показатели или параметры, имеющие статистически значимые различия (при сравнении качественных номинальных признаков χ^2 ; при сравнении количественных показателей для 3-х групп – критерий Манна-Уитни) при значении $p_{mg} < 0,017$ с поправкой на количество групп.

Наиболее низкие значения ФВ ЛЖ отмечены в группе с самой высокой (чаще 1 раза в месяц) частотой эпизодов ФП (57,0 [54,0; 61,0] % vs 54,0 [50,0; 60,0] % vs 48,0 [45,0; 55,0], $p=0,015$). Статистически значимые различия выявлены также по объему ЛП и по индексированному объему ЛП – наибольшая дилатация ЛП также ассоциирована с частыми эпизодами ФП (56,0 [48,0; 63,0] мл vs 62,0 [60,0; 67,0] мл vs 65,0 [64,0; 70,0] мл, $p=0,010$ и 34,0 [31,0; 35,0] мл/м² vs 35,0 [32,0; 41,0] мл/м² vs 41,0 [39,0; 45,0] мл/м², $p=0,005$, соответственно). В терцили пациентов с наибольшей частотой пароксизмов ФП отмечена также самая высокая частота встречаемости выраженной (>40 мл/м²) дилатации ЛП ($p < 0,001$). Интенсивность миокардиального стресса, оцененная по уровню NT-proBNP, также была максимальной в терцили с наибольшей частотой пароксизмов ФП (410,0 [370,0; 750,0] пг/мл vs 510,0 [380,0; 900,0] пг/мл vs 690,0 [550,0; 1100,0] пг/мл, $p=0,015$).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие обратной, средней силы взаимосвязи между частотой пароксизмов ФП и ФВ ЛЖ ($r=-$

0,470, $p=0,016$); прямой, средней силы взаимосвязи с индексированным объемом ЛП ($r=0,565$, $p=0,004$).

Была проведена оценка ряда показателей, отражающих формирование ренальной дисфункции в зависимости от частоты пароксизмов ФП. Данные представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Показатели, отражающий формирование ХБП, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной частоты эпизодов ФП (n=71)

Показатель	Эпизоды ФП реже 1 раза в год) (n=17)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц) (n=35)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в месяц) (n=19)	P_{mg}
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [87,0; 115,0]	99,0 [89,0; 120,0]	103,0 [92,0; 120,0]	0,122
СКФ по креат (СКД-ЕPI)	56,0 [52,0; 59,0]	55,0 [50,0]	49,0 [47,0; 54,0]	0,058
СКФ (СКД-ЕPIcre) 45-59 мл/мин/1,73 м ² абс. /%	16 / 94,1	32 / 91,4	4 / 21,1	0,028
СКФ (СКД-ЕPIcre) 30-44 мл/мин/1,73 м² абс. /%	1 / 5,9	3 / 8,6	15 / 78,9	<0,001
Цистатин С, нг/мл	2,10 [1,80; 2,45]	2,60 [2,00; 2,85]	2,90 [2,85; 3,20]	0,063
СКФ (СКД-ЕPIcys), мл/мин/1,73 м²	49,0 [46,0; 53,0]	47,0 [45,0; 54,0]	41,0 [29,0; 44,0]	0,013
UACR, мг/г	190,0 [90,0; 250,0]	180,0 [110,0; 225,0]	280,0 [180,0; 420,0]	0,002
UACR>30 мг/г, абс. /%	10 / 58,8	20 / 57,1	18 / 94,7	0,462

UACR, A2, абс. /%	9 / 52,9	16 / 45,7	17 / 89,5	0,307
UACR, A3, абс. /%	1 / 5,9	1 / 2,8	3 / 15,8	0,264
NGAL, нг/мл	1,00 [0,60; 2,10]	1,9 [1,2; 2,4]	2,6 [2,0; 4,0]	0,015

Выявлено, что высокая частота пароксизмов ФП ассоциирована с высокой частотой встречаемости умеренного (30-45 мл/мин/1,73м²) снижения СКФ, рассчитанной по креатинину сыворотки ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что в отсутствие различий по уровню цистатина С, СКФ, рассчитанная на его основе, была статистически значимо ниже у лиц с наибольшей частотой эпизодов ФП ($p=0,013$). Интенсивность экскреции альбуминов с мочой в наибольшей степени была выражена у больных с частыми эпизодами ФП ($p=0,002$). Уровень NGAL также достигал максимальных значений в терции больных с наибольшей частотой пароксизмов ФП ($p=0,015$).

Между СКФ(СКД-EPICre) и частотой эпизодов ФП определена обратная, средней силы взаимосвязь ($r=-0,580$; $p < 0,001$). Между СКФ(СКД-EPICys) и частотой эпизодов ФП также определена обратная, средней силы взаимосвязь ($r=-0,630$; $p=0,004$).

Процедура сравнения кривых Каплана-Мейера демонстрирует наиболее неблагоприятный вклад в развитие конечных точек – их частоту и скорость наступления – высокой частоты эпизодов ФП (рис. 4.2).

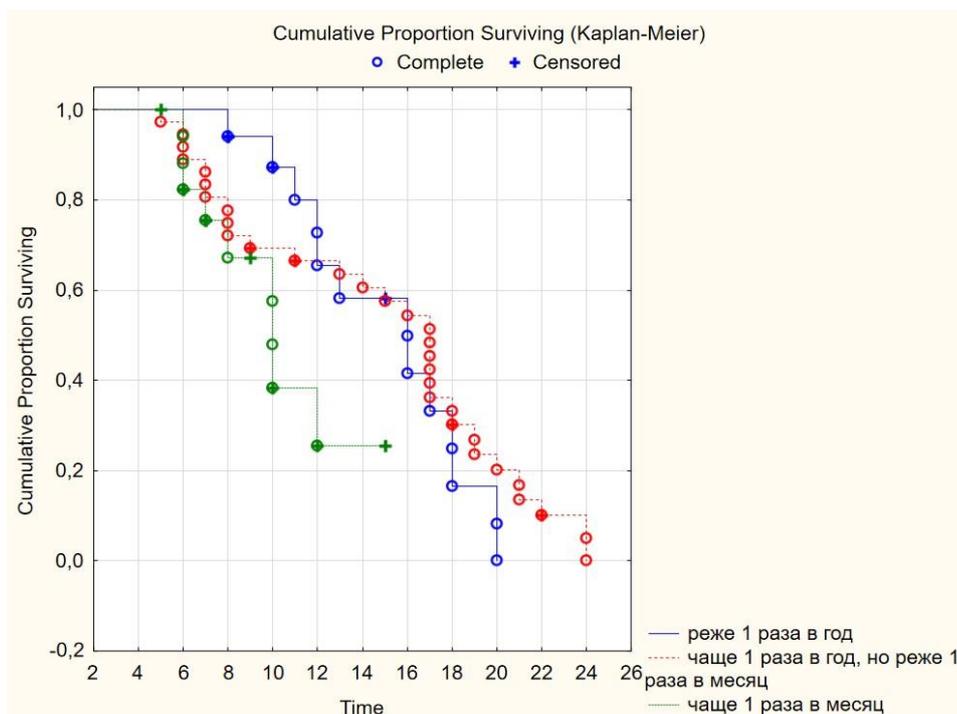


Рисунок 4.2 – Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых ($p=0,031$)

В заключение можно отметить, что частые эпизоды ФП вносят вклад в снижение ФВ ЛЖ, дилатацию ЛП, усиление миокардиального стресса с сопутствующим повышением NT-proBNP, сопровождаются компрометацией фильтрационной и тубулярно-резорбционной функции почек, ассоциированы с интенсификацией экскреции альбумина с мочой, ухудшая таким образом течение кардиоренального синдрома и способствуют ухудшению прогноза у больных.

4.2.2. Характеристика развития кардиоренального синдрома у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП в зависимости от средней ЧСС во время анамнестических эпизодов ФП.

Произведена оценка клинических и функциональных особенностей сердца и почек, а также отдаленный прогноз у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с непостоянными формами ФП в зависимости от средней ЧСС во время зарегистрированного пароксизма. В качестве

пороговых значений ЧСС для больных с ФП определили диапазон целевых значений 80-110 уд в 1 мин, согласно Национальным рекомендациям по ФП [2]. Группа больных кардиоренальным синдромом и персистирующей/пароксизмальной формой ФП была разделена на три терцили (tercil) в зависимости от средней ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП. Группу 1 (tercil 1) составили пациенты (n=16) со средней ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП менее 80 уд. в 1 мин. В группу 2 (tercil 2) включены пациенты (n=35), чья средняя ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП находилась в диапазоне 80-110 уд. в 1 мин. Группа 3 (tercil 3) была составлена из пациентов (n=20), отмечающих среднюю ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП выше 110 уд. в 1 мин. Полученные результаты отображены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Показатели, отражающие формирование ХСН, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней ЧСС во время эпизода ФП (n=71)

Показатель	ЧСС во время эпизода ФП <80 уд в 1 мин (n=16)	ЧСС во время эпизода ФП 80-110 уд в 1 мин (n=35)	ЧСС во время эпизода ФП >110 уд в 1 мин (n=20)	P_{mg}
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,433
ШОКС, баллы	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,743
ФВ ЛЖ, %	55,0 [47,0; 60,5]	52,0 [46,0; 59,0]	48,0 [45,0; 55,0]	0,110
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	8 / 50,0	11 / 31,4	15 / 80,0	0,195
ФВ ЛЖ > 50%, абс./%	8 / 50,0	24 / 68,6	5 / 20,0	0,188
ГЛЖ, абс./%	14 / 87,5	23 / 65,7	13 / 65,0	0,790
ИММЛЖ, г/м ²	140,0 [115,0; 155,0]	142,0 [116,0; 150]	144,0 [112,0; 155,0]	0,306
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	65,0 [45,0; 105,0]	68,0 [45,0; 110,0]	69,0 [47,0; 115,5]	0,350
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	35,0 [32,0; 42,0]	36,0 [34,0; 45,0]	40,0 [37,0; 46,0]	0,015

Объем ЛП/ППТ> 40 мл/м ²	2 / 12,5	4 / 11,4	11 / 55,0	0,018
E/e' среднее	13,5 [9,0; 15,0]	14,0 [9,0; 16,0]	15,0 [9,5; 15,5]	0,017
NT-proBNP, пг/мл	520,0 [380,0; 910,0]	400,0 [360,0; 755,0]	720,0 [540,0; 1100,0]	0,002

Полученные результаты демонстрируют, что средняя ЧСС во время эпизода ФП >110 в 1 мин ассоциируется с увеличением ИОЛП (p=0,015), наиболее выраженной ДД ЛЖ, оцененной по соотношению E/e' среднее (p=0,017) и наибольшей тяжестью миокардиального стресса, оцененного по NT-proBNP (p=0,002). Обращает на себя внимание, что наиболее благоприятный профиль кардиальной дисфункции, в частности, по перечисленным выше показателям, отмечается в терции пациентов с средней ЧСС во время эпизода ФП в интервале от 80 до 110 в 1 мин.

Данные корреляционного анализа представляют прямую, средней силы взаимосвязь ИОЛП со средней ЧСС во время эпизода ФП (r=0,554; p=0,005).

Результаты оценки ренальной дисфункции у больных КРС в сочетании с пароксизмальной/персистирующей ФП в зависимости от средней ЧСС во время эпизода ФП представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Показатели, отражающие формирование ренальной дисфункции, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней ЧСС во время эпизода ФП (n=71)

Показатель	ЧСС во время эпизода ФП <80 уд в 1 мин (n=16)	ЧСС во время эпизода ФП 80-110 уд в 1 мин (n=35)	ЧСС во время эпизода ФП >110 уд в 1 мин (n=20)	<i>P_{mg}</i>
Креатинин, мкмоль/л	94,0 [88,0; 116,0]	92,0 [87,0; 115,0]	102,0 [95,0; 122,0]	0,076
СКФ(СКД-ЕРІcre), мл/мин/1,73 м ²	53,0 [46,0; 57,0]	55,0 [47,0; 58,0]	48,0 [44,0; 52,0]	0,100

СКФ (СКД-EPICre) 45-59 мл/мин/1,73 м ² абс. /%	12 / 75,0	22 / 62,9	18 / 90,0	0,696
СКФ (СКД-EPICre) 30-44 мл/мин/1,73 м ² абс. /%	4 / 25,0	13 / 37,1	2 / 10,0	0,229
Цистатин С, нг/мл	2,50 [1,95; 2,70]	2,75 [2,10; 3,00]	2,90 [2,80; 3,25]	0,010
СКФ (СКД-EPICys), мл/мин/1,73 м²	44,0 [31,0; 51,0]	45,5 [32,0; 52,0]	40,0 [29,0; 48,0]	0,012
UACR, мг/г	190,0 [90,0;]	150,0 [100,0; 290,0]	260,0 [150,0; 360,0]	0,035
UACR>30 мг/г, абс. /%	11 / 68,8	19 / 54,3	18 / 90,0	0,502
UACR, A2, абс. /%	11 / 68,8	15 / 42,9	17 / 85,0	0,295
UACR, A3, абс. /%	0 / 0	5 / 14,3	1 / 5,0	0,240
NGAL, нг/мл	1,8 [1,1; 2,8]	2,0 [1,3; 3,3]	2,5 [1,9; 4,1]	0,010

Отображенные в таблице данные свидетельствуют об отсутствии межгрупповых различий функционального состояния почек при оценке по креатинину. Не выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости различных степеней снижения СКФ (СКД-EPICre). Не выявлены также статистически значимые различия в интенсивности экскреции альбумина с мочой – и по UACR, и по частоте встречаемости различных степеней микроальбуминурии. Обращает на себя внимание наличие статистически значимых межгрупповых различий по уровню цистатина С (2,50 [1,95; 2,70] нг/мл vs 2,75 [2,10; 3,00] нг/мл vs 2,90 [2,80; 3,25] нг/мл, p=0,010) и СКФ (СКД-EPICys) (44,0 [31,0; 51,0] мл/мин/1,73м² vs 45,5

[32,0; 52,0] мл/мин/1,73м² vs 40,0 [29,0; 48,0] мл/мин/1,73м², $p=0,012$), а также NGAL (1,8 [1,1; 2,8] нг/мл vs 2,0 [1,3; 3,3] нг/мл vs 2,5 [1,9; 4,1] нг/мл, $p=0,010$). При этом вновь обращает на себя внимание, что наиболее благоприятный профиль ренальной дисфункции присущ пациентам со средней ЧСС во время эпизода ФП в диапазоне 80-110 уд. в 1 мин. Корреляционный анализ показал, что существует прямая среднесильная взаимосвязь между средней ЧСС во время эпизода ФП и концентрацией NGAL ($r=0,522$, $p < 0,05$).

Сравнение кривых Каплана-Мейера выявляет существенные различия между группами в скорости и частоте наступления конечных точек, при этом наиболее неблагоприятен вклад тахикардии (эпизодов ФП со средней ЧСС >110 уд. в 1 мин.), данные представлены на рис. 4.3

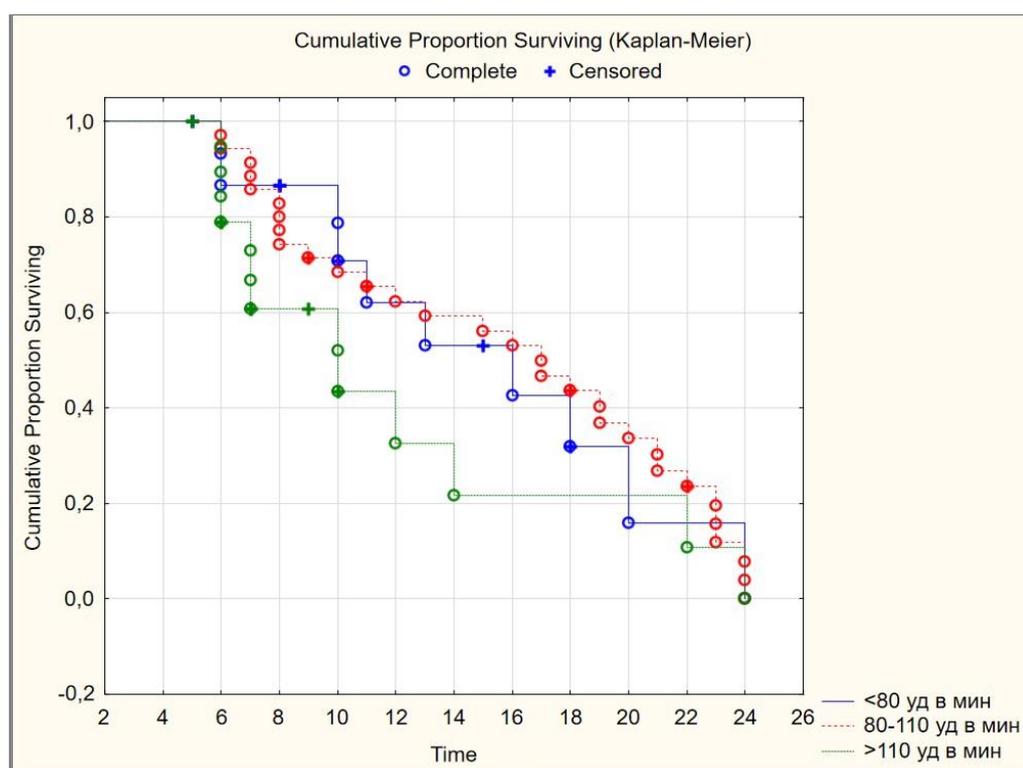


Рис. 4.3 – Анализ кривых развития сердечно-сосудистых конечных точек по группам обследуемых ($p=0,034$)

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что рекомендованные целевые значения ЧСС для больных с ФП в диапазоне 80-110 уд. в 1 мин. создают наиболее благоприятный профиль сочетанной кардио-

ренальной дисфункции. Высокая ЧСС (>110 уд. в 1 мин.) ассоциируется с максимально выраженными дилатацией ЛП, ДД ЛЖ (при оценке по E/e'), тяжестью миокардиального стресса с сопутствующим повышением NT-proBNP, снижением фильтрационной способности почек при оценке по цистатину С, а также повышением тубулярной реабсорбции. Отмечено также, что ЧСС >110 уд. в 1 мин ассоциируется с наибольшей частотой и скоростью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

4.2.3. Характеристика развития кардиоренального синдрома у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП в зависимости от средней продолжительности эпизодов ФП

Пациенты с КРС в сочетании с персистирующей/пароксизмальной формой ФП сформировали две группы в зависимости от средней продолжительности пароксизмов ФП в анамнезе. Группу 1 сформировали пациенты (n=54), отмечавшие среднюю продолжительность эпизода ФП 7 дней и менее, группа 2 включила в себя лиц (n=17) с длительными (более 7 дней) эпизодами ФП.

Таблица 4.8 – Показатели, отражающие формирование ХСН, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней продолжительности эпизода ФП (n=71)

Показатель	Продолжительность эпизода ФП <7 дней (n=54)	Продолжительность эпизода ФП >7 дней (n=17)	P_{mg}
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,552
ШОКС, баллы	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,301
ФВ ЛЖ, %	57,0 [47,0; 59,0]	53,0 [46,0; 57,0]	0,073
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	24 / 44,4	10 / 58,8	0,718
ФВ ЛЖ > 50%, абс./%	30 / 55,6	7 / 41,2	0,725
ГЛЖ, абс./%	40 / 74,1	10 / 58,8	0,771

ИММЛЖ, г/м ²	140,0 [115,5; 155,0]	142,0 [113,0; 155,0]	0,268
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	63,5 [48,0; 110,0]	68,0 [49,0; 112,0]	0,200
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	34,0 [32,0; 42,0]	38,0 [36,0; 48,0]	0,004
Объем ЛП/ППТ> 40 мл/м ²	9 / 16,7	8 / 47,1	0,110
Е/е' среднее	13,0 [9,0; 16,0]	15,0 [9,5; 15,5]	0,002
NT-proBNP, пг/мл	430,0 [370,0; 820,0]	590,0 [450,0; 1050,0]	0,003

Полученные данные демонстрируют, что средняя анамнестическая продолжительность эпизода ФП более 7 дней ассоциируется со статистически значимым увеличением ИОЛП (34,0 [32,0; 42,0] против 38,0 [36,0; 48,0] мл/м², $p=0,004$) по сравнению с группой пациентов с короткими пароксизмами ФП. Отмечается также значительно более высокое значение индекса Е/е' (13,0 [9,0; 16,0] против 15,0 [9,5; 15,5], $p=0,002$) в группе пациентов с продолжительными эпизодами ФП. Продолжительные эпизоды ФП также связаны со статистически значимо более высокой концентрацией NT-proBNP даже вне эпизода (430,0 [370,0; 820,0] против 590,0 [450,0; 1050,0], $p=0,003$).

Корреляционный анализ показал, что индекс Е/е' и NT-proBNP имеют прямые среднесильные взаимосвязи с продолжительностью эпизодов ФП ($r=0,524$, $p=0,038$ и $r=0,694$, $p=0,002$, соответственно).

Проанализированы некоторые параметры ренальной функции у больных КРС в зависимости от продолжительности пароксизмов ФП. Полученные результаты сведены в таблицу 4.9.

Таблица 4.9 – Показатели, отражающие формирование ренальной дисфункции, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней продолжительности эпизода ФП (n=71)

Показатель	Продолжительность эпизода ФП <7 дней (n=54)	Продолжительность эпизода ФП >7 дней (n=17)	P_{mg}
Креатинин, мкмоль/л	82,0 [70,6; 99,7]	97,4 [95,3; 110,9]	0,354
СКФ по креат (СКД-ЕPI)	56,0 [47,0; 59,0]	53,0 [46,5; 57,0]	0,273
СКФ (СКД-ЕPIcre) 45-59 мл/мин/1,73 м ² абс. /%	41 / 75,9	11 / 64,7	0,883
СКФ (СКД-ЕPIcre) 30-44 мл/мин/1,73 м ² абс. /%	13 / 24,1	6 / 35,3	0,703
Цистатин С, нг/мл	2,2 [1,8; 2,6]	2,7 [2,0; 3,1]	0,002
СКФ (СКД-ЕPIcys), мл/мин/1,73 м²	47,0 [33,5; 52,5]	42,0 [29,5; 46,4]	0,035
UACR, мг/г	220,0 [110,0; 350,0]	290,0 [235,0; 410,0]	0,120
UACR>30 мг/г, абс. /%	36 / 66,6	12 / 70,6	0,932
UACR, A2, абс. /%	35 / 64,8	8 / 47,1	0,664
UACR, A3, абс. /%	1 / 1,9	4 / 23,5	0,028
NGAL, нг/мл	1,75 [1,05; 2,95]	2,55 [2,05; 4,15]	0,027

Статистически значимые различия получены по концентрации цистатина С, которая была выше у пациентов с продолжительными эпизодами ФП в анамнезе (2,2 [1,8; 2,6] нг/мл против 2,7 [2,0; 3,1] нг/мл, $p=0,002$), а также

по СКФ, рассчитанной на основании концентрации цистатина С в сыворотке крови (47,0 [33,5; 52,5] мл/мин/1,73м² против 42,0 [29,5; 46,4] мл/мин/1,73м², $p=0,035$). Отмечено также статистически значимо большее число пациентов с очень сильной экскрецией альбумина с мочой (UACR, А3) среди лиц с продолжительными эпизодами ФП в анамнезе (1,9% против 23,5%, $p=0,028$). Обращает на себя внимание статистически значимо более высокая концентрация NGAL у больных во второй группе - 1,75 [1,05; 2,95] нг/мл против 2,55 [2,05; 4,15] нг/мл, $p=0,027$.

Корреляционный анализ демонстрирует наличие прямой сильной взаимосвязи между продолжительностью пароксизмов ФП и UACR ($r=0,840$, $p < 0,001$) и обратной, средней силы взаимосвязь между продолжительностью пароксизмов ФП и СКФ (СКД-EPiCys) ($r=-0,485$; $p=0,003$).

Сравнение кривых Каплана-Мейера демонстрирует негативный вклад продолжительности пароксизмов ФП более 7 дней в развитие конечных точек и срок их наступления (рис. 4.4).

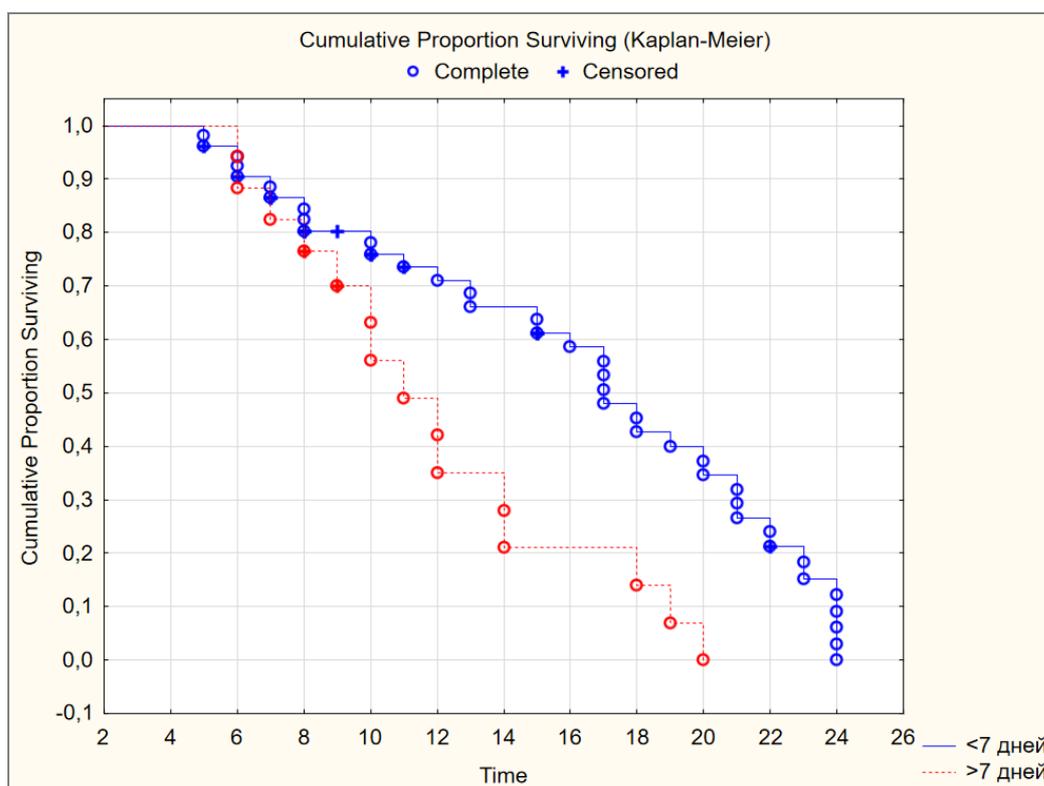


Рисунок 4.4 – Анализ кривых развития сердечно-сосудистых конечных точек по группам обследуемых ($p=0,017$)

Наличие в анамнезе продолжительных (в среднем более 7 дней) эпизодов ФП играет роль в формировании значительной дилатации ЛП, усугублении ДД ЛЖ (оцененной по E/e'), высокой концентрации NT-proBNP, выраженного снижения фильтрационной функции почек, в особенности рассчитанных на основании концентрации цистатина С, а также обуславливает неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз у больных с кардиоренальным синдромом.

В целом можно заключить, что у больных с временными формами ФП развитие и течение кардиоренального синдрома в большей степени связано с тяжестью течения эпизодов – их частоты, длительности, средней ЧСС во время пароксизма, чем с фенотипом – пароксизмальной или персистирующей формами ФП.

4.3. Характеристика клинико-анамнестических показателей больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и нарушений сердечного ритма

Основные клинико-демографические параметры по группам обследуемых представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10 – Клинико-демографические характеристики пациентов (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП +пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	P_{mg}	P_{1-2}	P_{2-3}	P_{1-3}
Возраст, лет	78,0 [65,5;82,5]	75,0 [67,0; 80,0]	58,0 [55,0; 67,0]	0,002	0,080	<0,001	<0,001
Пол, ж/м, абс. /%	44 / 62,0 27 / 38,0	58 / 59,2 40 / 40,8	10 / 52,6 9 / 47,4	0,930 0,892	—	—	—
ИМТ>30 кг/м ² , абс. /%	38 / 53,5	26 / 26,5	11 / 57,9	0,037	—	—	—
ИМТ, кг/м ²	29,2 [27,6; 31,4]	28,4 [25,2; 30,5]	29,9 [27,6; 32,0]	0,322	—	—	—

САД в покое, мм рт. ст.	130,0 [120,0; 140,0]	140,0 [120,0; 160,0]	120,0 [120,0; 140,0]	0,292	—	—	—
ДАД в покое, мм рт. ст.	80,0 [80,0; 85,0]	80,0 [80,0; 90,0]	80,0 [70,0; 80,0]	0,297	—	—	—

Средний возраст больных в первой группе составил 78,0 [65,5; 80,0] лет, во второй 75,0 [67,0; 80,0] лет, в третьей 58,0 [55,0; 67,0] лет, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2}=0,080$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Половой состав групп, наличие и выраженность ожирения, клинические показатели АД не имели статистически значимых различий между группами.

Пациенты с ФП без кардиоренального синдрома продемонстрировали статистически значимо меньшее количество коморбидных заболеваний по сравнению с пациентами, у которых присутствуют критерии ХСН и ХБП (табл. 4.11). В группе больных с ФП и кардиоренальным синдромом наличие одного коморбидного состояния было отмечено в 68,4% случаев, что статистически значимо чаще, чем в остальных группах, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2}=0,230$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). В группах пациентов с кардиоренальным синдромом количество больных, у которых были выявлены 4 коморбидных заболевания, статистически значимо превышало количество таковых среди пациентов с изолированной ФП, $p_{mg}=0,027$

Таблица 4.11 – Сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+ пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
ГБ, абс. /%	67 / 94,4	92 / 93,9	5 / 26,3	0,032	—	—	—
ГБ длительность, лет	20,0 [10,0; 20,0]	20,0 [10,0; 20,0]	6,0 [0,0; 10,0]	<0,001	0,760	<0,001	<0,001
ИБС, абс. /%	42 / 59,2	70 / 71,4	4 / 21,1	0,077	—	—	—

ИБС, длительност ь, лет	12,5 [7,5; 20,0]	12,0 [5,0; 20,0]	1,0 [0,5; 5,0]	<0,001	0,426	0,004	<0,001
Стабильная стенокардия, ФК	2,0 [1,0; 3,0]	2,5 [0,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,212	—	—	—
ПИКС, абс. /%	42 / 59,2	34 / 34,7	1 / 5,3	0,014	0,215	0,010	0,044
АКШ, ЧКВ, абс. /%	10 / 14,1	6 / 6,1	0 / 0,0	0,123	—	—	—
ОНМК, ТИА, абс. /%	12 / 16,9	20 / 20,4	1 / 5,3	0,227	—	—	—
ТЭЛА в анамнезе, абс. /%	0 / 0,0	2 / 2,0	0 / 0,0	0,509	—	—	—
ХОБЛ, абс. /%	17 / 23,9	16 / 16,3	2 / 10,5	0,424	—	—	—
ХОБЛ длительност ь, лет	10,0 [5,0; 15,0]	10,5 [5,5; 18,5]	5,0 [1,0; 5,5]	0,005	0,760	0,025	0,015
БА, абс. /%	5 / 7,0	3 / 3,6	1 / 5,3	0,598	—	—	—
БА продолжител ьность, лет	10,0 [2,0; 15,0]	8,3 [5,5; 11,6]	3,0 [0,0; 3,5]	0,595	—	—	—
СД 2 типа, абс. /%	20 / 28,2	26 / 26,5	5 / 26,3	0,242	—	—	—
СД 2 типа, длительност ь, лет	15,0 [5,5; 20,5]	6,7 [3,3; 18,5]	4,0 [0,5; 10,0]	0,159	—	—	—
Атеросклеро з периферичес ких артерий, абс. /%	14 / 19,7	19 / 19,4	5 / 26,3	0,698	—	—	—
Анемия в анамнезе, абс. /%	19 / 26,8	10 / 15,2	0 / 0,0	0,010	0,032	0,061	0,358
Комор биднос ть, абс. /%	+1	2 / 2,8	0 / 0	13 / 68,4	<0,001	--	--
	2	5 / 7,0	4 / 4,0	3 / 15,8	0,090	--	--
	3	48 / 67,6	55 / 56,1	3 / 15,8	0,057	--	--

	4	14 / 19,8	32 / 32,7	0 / 0	0,027	--	--	--
	5	2 / 2,8	7 / 7,2	0 / 0	,282	--	--	--

Обращает на себя внимание, что в отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости таких заболеваний, как ГБ ($p_{mg}=0,032$), ИБС ($p_{mg}=0,077$), ХОБЛ ($p_{mg}=0,424$), их продолжительность на момент включения пациентов в исследование представляла статистически значимые различия. Так, продолжительность ГБ составила в первой группе 20,0 [10,0; 20,0] лет, во второй – 20,0 [10,0; 20,0] лет, в третьей – 6,0 [0,0; 10,0] лет, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2}=0,760$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Продолжительность ИБС в первой группе составила 12,5 [7,5; 20,0] лет, во второй – 12,0 [5,0; 20,0] лет, в третьей – 1,0 [0,5; 5,0] лет, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2}=0,426$; $p_{2-3} = 0,004$; $p_{1-3} < 0,001$). Продолжительность ХОБЛ в первой группе была 10,0 [5,0; 15,0] лет, во второй – 10,5 [5,5; 18,5] лет, в третьей – 5,0 [1,0; 5,5] лет, $p_{mg} = 0,005$ ($p_{1-2}=0,760$; $p_{2-3} = 0,025$; $p_{1-3} = 0,015$).

Также выявлены статистически значимые различия между группами в частоте встречаемости ПИКС ($p_{mg} = 0,014$ ($p_{1-2}=0,215$; $p_{2-3} = 0,010$; $p_{1-3} = 0,044$)).

Наличие в анамнезе анемии статистически значимо чаще наблюдалось в первой группе (26,8%), чем во второй (15,2%) и третьей (0,0%), $p_{mg} = 0,010$ ($p_{1-2}=0,032$; $p_{2-3} = 0,061$; $p_{1-3} = 0,358$).

Частота встречаемости и продолжительность таких сопутствующих заболеваний, как ОНМК и ТИА, ТЭЛА, БА, СД 2 типа, периферический атеросклероз не имели статистически значимых различий между группами.

Анализ усредненных показателей ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ не выявил статистически значимых различий между группами по таким параметрам, как ЧСС в покое, среднесуточная, среднедневная, средненочная ЧСС, ВПР (табл. 4.12).

Таблица 4.12 – Усредненные показатели ЧСС по данным суточного мониторинга ЭКГ (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	<i>p</i> _{mg}
ЧСС в покое, уд/мин	79,8 [61,5; 120,5]	67,5 [51,0; 102,0]	84,5 [68,2; 118,6]	0,076
Среднедневная ЧСС, уд/мин	77,0 [59,5; 115,0]	72,0 [67,0; 79,0]	75,0 [63,0; 103,0]	0,540
Средноночная ЧСС, уд/мин	65,4 [53,5; 78,0]	62,0 [57,5; 64,0]	66,0 [53,0; 78,0]	0,347
Среднесуточная ЧСС, уд/ мин	74,0 [67,5; 88,0]	59,0 [62,5; 71,0]	71,0 [58,0; 78,0]	0,224
ВИР, мс	102,0 [92,5; 104,5]	96,6 [90,5; 102,0]	103,0 [94,0; 106,0]	0,221

Отдельно была дана оценка клинических характеристик ФП у больных (табл. 4.13).

Таблица 4.13 – Сравнительный анализ клинических характеристик ФП по группам обследуемых (n=126)

Показатель		Перс/пароксизмальная ФП+ХСН+ХБП (N=71)	ФП без ХСН и без ХБП (N=19)	<i>p</i>
Частота эпизодов ФП	Реже 1 раза в год, абс./%	17 / 23,9	1 / 5,3	0,795
	Чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц, абс./%	35 / 49,3	11 / 57,9	0,593
	Чаще 1 раза в месяц, абс./%	19 / 26,8	7 / 36,8	0,144

ЧСС во время эпизода ФП, уд. в 1 мин.	среднее знач.	97,0 [70,0; 130,0]	82,0 [64,0; 115,0]	0,049
	<80, абс./%	17 / 23,9	2 / 10,5	0,458
	80-110, абс./%	35 / 49,3	15 / 79,0	0,332
	>110, абс./%	19 / 26,8	2 / 10,5	0,362
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы		5,0 [4,0; 9,0]	4,0 [3,0; 8,0]	0,290
HAS-BLED, баллы		4,0 [2,0; 7,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,406
Класс по EHRA, абс./%	I	7 / 9,9	5 / 26,3	0,225
	IIa	32 / 45,1	6 / 31,6	0,653
	IIb	30 / 42,3	7 / 36,8	0,971
	III	2 / 2,7	1 / 5,3	0,836
	IV	0 / 0	0 / 0	-

Выявлены статистически значимые различия в средней ЧСС во время эпизода ФП – у больных с ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом она составила 97,0 [70,0; 130,0] уд в 1 мин., а у больных с ФП без кардиоренального синдрома - 82,0 [64,0; 115,0] уд в 1 мин, $p=0,049$. Остальные клинические характеристики не имели статистически значимых различий между группами. Выявлена умеренная прямая корреляция уровня sST2 со средней ЧСС во время эпизода ФП ($r=0,540$; $p=0,007$).

При включении в исследование частота приема препаратов из таких классов, как иАПФ/АРА/АРНИ, бета-адреноблокаторы, статины, антиангинальные средства, сахароснижающие препараты (включая инсулин), ингаляционные глюкокортикоиды не имела статистически значимых различий между группами (табл. 4.14).

Таблица 4.14 – Структура постоянно получаемой медикаментозной терапии (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП +пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
ИАПФ/АР А/АРНИ, абс. /%	70 / 98,6	95 / 96,9	5 / 26,3	0,029	---	---	---
Бета- блокаторы, абс. /%	60 / 84,5	86 / 87,8	15 / 78,9	0,985	---	---	---
Петлевые диуретики , абс. /%	35 / 49,3	20 / 20,4	1 / 5,3	0,002	0,008	0,299	0,023
Тиазидные/ тиазидопод обные диуретики, абс. /%	43 / 60,6	42 / 42,9	10 / 52,6	0,429	---	---	---
АМКР, абс./%	42 / 59,2	35 / 35,7	0 / 0,0	0,003	0,049	0,024	0,003
Дигоксин, абс. /%	4 / 5,6	1 / 1,0	0 / 0,0	0,485	---	---	---
Антикоагу лянты, абс. /%	50 / 70,4	3 / 3,1	8 / 42,1	<0,001	<0,001	<0,001	0,364
Антиагрег анты, абс. /%	21 / 29,6	90 / 91,8	10 / 52,6	<0,001	<0,001	0,252	0,313
Антиарит мики, абс. /%	34 / 47,9	10 / 10,2	10 / 52,6	<0,001	<0,001	0,002	0,992
Статины, абс. /%	68 / 95,8	84 / 85,7	11 / 58,0	0,456	---	---	---
Антиангин альные средства (антагонис ты кальция, нитраты, триметазид ин,	18 / 25,4	40 / 40,8	3 / 15,8	0,601	---	---	---

ивабрадин, ранолазин), абс. /%							
Сахаросни жающие препараты, абс. /%	20 / 28,2	31 / 47,0	5 / 26,3	0,242	---	---	---
Препараты сульфонил моче вины, абс. /%	12 / 16,9	18 / 18,4	2 / 10,5	0,773	---	---	---
Инсулин, абс. /%	2 / 2,8	3 / 3,1	0 / 0,0	0,752	---	---	---
Ингаляцио нные глюкокрти коиды, абс. /%	5 / 7,0	3 / 4,5	0 / 0,0	0,475	---	---	---

Отмечено, что пациенты в первой группе статистически значимо чаще принимали петлевые диуретики ($p_{mg}=0,002$ ($p_{1-2}=0,008$; $p_{2-3}=0,299$; $p_{1-3}=0,023$) и АМКР ($p_{mg}=0,003$ ($p_{1-2}=0,049$; $p_{2-3}=0,024$; $p_{1-3}=0,003$). Частота применения препаратов из группы антиагрегантов была статистически значимо выше во второй группе ($p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,252$; $p_{1-3} = 0,313$)), а антикоагулянтов – в первой группе ($p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,364$)). Количество пациентов, получающих антиаритмические препараты, статистически значимо было больше в первой и третьей группах, чем во второй ($p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,002$; $p_{1-3} = 0,992$)).

Результаты биохимических тестов, выполненные у пациентов на момент включения в исследование, представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15 – Биохимические показатели в рамках рутинного обследования (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+ пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}
ОХС (ммоль/л)	4,4 [3,6; 5,4]	4,41 [3,66; 6,26]	4,76 [4,60; 5,53]	0,445
ЛПНП (ммоль/л)	2,76 [2,19; 3,28]	2,98 [1,78; 3,76]	3,04 [2,66; 3,73]	0,560

ЛПВП (ммоль/л)	1,14 [0,89; 1,34]	1,14 [0,90; 1,39]	0,97 [0,90; 1,33]	0,775
ТГ (ммоль/л)	1,29 [1,13; 1,42]	1,16 [0,77; 1,69]	1,61 [1,23; 2,07]	0,137
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,7 [3,8; 16,6]	7,5 [4,4; 12,8]	7,5 [4,6; 12,5]	0,731
Общий белок, г/л	63,1 [59,4; 76,9]	71,5 [59,4; 82,7]	72,5 [64,5; 80,8]	0,065
Альбумины, г/л	34,5 [27,7; 40,4]	37,1 [29,5; 42,0]	36,4 [29,3; 39,7]	0,095
АЛТ, МЕ/л	37,6 [17,5; 87,1]	36,1 [17,0; 59,5]	29,8 [14,2; 59,6]	0,722
АСТ, МЕ/л	34,2 [15,4; 80,3]	33,3 [18,0; 57,3]	27,5 [13,8; 60,4]	0,486
Общий билирубин, мкмоль/л	15,2 [3,0; 25,4]	16,4 [5,5; 22,5]	14,2 [5,5; 22,0]	0,210
Na плазмы крови, ммоль/л	139,5 [137,6; 144,2]	139,2 [135,3; 142,2]	138,6 [137,9; 140,4]	0,178
K плазмы крови, ммоль/л	5,1 [3,7; 6,8]	4,9 [3,5; 6,2]	4,2 [3,9; 5,9]	0,222

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по результатам биохимических тестов.

В таблице 4.16. представлены показатели феррокинетики по группам обследуемых.

Таблица 4.16 – Сравнительная оценка показателей феррокинетики по группам обследуемых (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+ пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}
Гемоглобин (г/л)	116,0 [106,0; 129,5]	133,5 [122,0; 147,0]	129,0 [115,0; 148,0]	0,163
Гемоглобин <110 г/л (%)	28 / 39,4	19 / 19,4	1 / 5,2	0,077
Гематокрит, %	36,8 [32,2; 40,5]	37,1 [33,5; 40,0]	39,8 [36,0; 41,5]	0,190

* Hgb <130 г/л при Hct <39% у муж. и Hgb <120г/л при Hct <36% у жен., абс. /%	16 / 22,5	32 / 32,7	0 / 0,0	0,038
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,78 [6,72; 18,40]	14,58 [8,71; 18,94]	17,11 [9,75; 19,68]	0,050
ОЖСС, мкмоль/л	62,8 [34,0; 90,0]	77,0 [59,5; 102,4]	78,3 [58,5; 103,7]	0,075
Трансферрин, мг/дл	285,1 [210,0; 390,0]	224,0 [151,0; 244,0]	218,3 [206,5; 279,5]	0,120
Ферритин, нг/мл	66,5 [38,2; 152,3]	105,8 [66,2; 202,5]	102,4 [68,1; 199,5]	0,045
Ферритин <100 нг/мл, абс. /%	20 / 28,2	37 / 38,2	10 / 52,6	0,374
КНТЖ, %	20,5 [8,5; 31,1]	23,1 [15,5; 36,4]	24,2 [18,5; 35,7]	0,238
КНТЖ <20%, абс. /%	21 / 29,6	29 / 29,6	4 / 21,5	0,837
ЛЖД без анемии, абс. /%	23 / 32,4	25 / 25,5	5 / 26,3	0,758

Примечание * Hgb – hemoglobin (гемоглобин), Hct – hematocrit (гематокрит)

Статистически значимых различий между группами по показателям феррокинетики не было выявлено.

4.4. Характеристика функционального состояния почек у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий

Медиана концентрации креатинина сыворотки у больных в первой группе составила 96,9 [89,4; 118,5] мкмоль/л, во второй группе – 93,0 [74,0;

103,4] мкмоль/л, в третьей – 77,2 [69,8; 97,3] мкмоль/л, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} = 0,040$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$) (табл. 4.17). Медиана СКФ (СКД-ЕРІсге) в первой и второй группах находилась в спектре умеренного снижения и составила в первой группе 54,0 [47,9; 58,2] мл/мин/1,73м²; во второй группе – 57,1 [50,1; 58,4]. СКФ (СКД-ЕРІсге) в третьей группе была в пределах нормальных значений и составила 77,2 [69,8; 97,3] мл/мин/1,73м², $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} = 0,055$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Приведенные выше данные демонстрируют наличие статистически значимых различий уровня креатинина и СКФ (СКД-ЕРІсге) между группами с ХБП и без ХБП, но не между группами с кардиоренальным синдромом, где отмечена тенденция к различиям.

Таблица 4.17 – Показатели, отражающие функциональное состояние почек (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
Креатинин, мкмоль/л	96,9 [89,4; 118,5]	93,0 [74,0; 103,4]	77,2 [69,8; 97,3]	<0,001	0,040	<0,001	<0,001
СКФ (СКД-ЕРІсге), мл/мин/1,73 м²	54,0 [47,9; 58,2]	57,1 [50,1; 58,4]	78,5 [73,0; 97,8]	<0,001	0,055	<0,001	<0,001
СКФ (СКД-ЕРІсге) > 60 мл/мин/1,73 м² абс. /%	0 / 0,0	0 / 0,0	19 / 100,0	<0,001	0,976	<0,001	<0,001
СКФ (СКД-ЕРІсге) 45-59 мл/мин/1,73 м² абс. /%	52 / 73,2	88 / 89,8	0 / 0,0	<0,001	0,451	<0,001	<0,001
СКФ (СКД-ЕРІсге) 30-44 мл/мин/1,73 м² абс. /%	19 / 26,8	10 / 10,2	0 / 0,0	0,010	0,577	0,358	0,124

Цистатин С, нг/дл	2,74 [2,08; 3,13]	2,4 [1,7; 3,0]	2,11 [1,66; 2,36]	0,034	---	---	---
СКФ (СКД- ЕРІсус) мл/мин/1,73 м ²	45,6 [29,5; 52,5]	46,2 [31,5; 52,5]	61,3 [51,5; 68,5]	0,003	0,378	<0,001	<0,001
UACR, мг/г	220,0 [104,0; 370,0]	180,0 [90,0; 360,0]	25,0 [0; 32,0]	0,015	0,045	<0,001	<0,001
UACR>30 мг/г, абс. /%	48 / 67,6	66 / 67,3	1 / 5,3	0,007	0,915	0,004	0,005
UACR, А2, абс. /%	43 / 60,6	41 / 41,8	1 / 5,3	0,012	0,212	0,040	0,009
UACR, А3, абс. /%	5 / 7,0	23 / 23,5	0 / 0,0	0,009	0,026	0,020	0,200
NGAL, нг/мл	1,90 [1,10; 4,15]	1,0 [0,6; 1,1]	0,95 [0,60; 2,10]	0,015	0,030	0,460	0,023

В группе пациентов с ФП без кардиоренального синдрома отсутствовали пациенты со сниженной СКФ (СКД-ЕРІсус), в связи с чем количество больных с СКФ (СКД-ЕРІсус) >60 мл/мин/1,73м² было в этой группе статистически значимо выше, чем в остальных группах, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} = 0,976$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Соответственно, количество пациентов со сниженной СКФ (СКД-ЕРІсус) статистически значимо преобладало в первой и второй группах: доля больных с СКФ (СКД-ЕРІсус) 45-59 мл/мин/1,73м² в первой группе составила 73,2%, во второй – 89,8%, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} = 0,451$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$); доля больных с СКФ (СКД-ЕРІсус) 30-44 мл/мин/1,73м² в первой группе составила 26,8%, во второй – 10,2%, $p_{mg} = 0,010$ ($p_{1-2} = 0,577$; $p_{2-3} = 0,358$; $p_{1-3} = 0,124$).

Концентрация цистатина С не имела статистически значимых различий между группами ($p_{mg} = 0,034$). При этом СКФ, рассчитанная на основе цистатина С по формуле СКД-ЕРІсус, продемонстрировала статистически значимые различия между группами. Так, средняя СКФ (СКД-ЕРІсус) в

первой группе была 45,6 [29,5; 52,5] мл/мин/1,73м², во второй группе – 46,2 [31,5; 52,5] мл/мин/1,73м², в третьей группе – 61,3 [51,5; 68,5] мл/мин/1,73м², $p_{mg}=0,003$ ($p_{1-2}=0,378$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Экскреция альбумина с мочой по данным UACR была статистически значимо выше в первой группе, где составила 220,0 [104,0; 370,0] мг/г, тогда как во второй группе этот показатель был равен в среднем 180,0 [90,0; 360,0] мг/г, в третьей группе – 25,0 [0,0; 32,0] мг/г, $p_{mg}=0,015$ ($p_{1-2}=0,045$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$). Альбуминурия А2 и выше (UACR > 30 мг/г) была выявлена у 67,6% пациентов в первой группе, у 67,3% больных во второй группе и у 5,3% в третьей группе, $p_{mg}=0,007$ ($p_{1-2}=0,915$; $p_{2-3}=0,004$; $p_{1-3}=0,005$). Число больных, у которых была выявлена альбуминурия А2, статистически значимо было меньше в третьей группе, где доля таких пациентов составила 5,3%, тогда как в первой группе их число достигало 60,6%, во второй 41,8%, $p_{mg}=0,012$ ($p_{1-2}=0,212$; $p_{2-3}=0,040$; $p_{1-3}=0,009$). Наибольшее число больных с альбуминурией А3 было выявлено во второй группе (23,5%), что статистически значимо выше, чем в первой (7,0%) и в третьей (0,0%), $p_{mg}=0,009$ ($p_{1-2}=0,026$; $p_{2-3}=0,020$; $p_{1-3}=0,200$).

Концентрация NGAL была статистически значимо выше в первой группе, где составила 1,9 [1,10; 4,15] нг/мл, тогда как во второй группе среднее значение NGAL было 1,0 [0,60; 1,10] нг/мл, в третьей 0,95 [0,60; 2,10] нг/мл, $p_{mg}=0,015$ ($p_{1-2}=0,030$; $p_{2-3}=0,460$; $p_{1-3}=0,023$).

Получена обратная средней силы корреляция с СКФ (СКД-EPiCys) ($r=-0,512$, $p=0,004$).

4.5. Характеристика структурно-функциональных эхокардиографических показателей у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий

Медианное значение ФВ ЛЖ в первой группе было 57,0 [46,0; 60,5] %, во второй 57,0 [44,5; 64,0] %, в третьей 60,0 [54,0; 64,0] %, $p=0,198$ (табл. 4.8).

Больные с сохраненной ФВ ЛЖ в первой группе составили 52,1%, во второй 61,2%, в третьей 100,0%, $p=0,300$. Умеренно сниженная ФВ ЛЖ отмечена у 47,9% больных в первой группе, у 38,8% больных во второй группе и у 0,0% в третьей группе, $p_{mg}=0,015$ ($p_{1-2}=0,545$; $p_{2-3}=0,018$; $p_{1-3}=0,008$).

Таблица 4.18 – Структурно-функциональные эхокардиографические показатели (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+ пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
КСО, мл	38,5 [30,0; 47,0]	36,0 [31,5; 50,5]	38,0 [30,0; 46,0]	0,053	---	---	---
КСО ЛЖ / ППТ, мл/м ²	24,9 [20,5; 29,4]	26,3 [16,5; 37,0]	18,9 [14,9; 22,9]	0,060	---	---	---
КДО, мл	98,5 [78,4; 160,6]	81,5 [68,5; 105,5]	94,00 [73,0; 101,0]	0,017	0,038	0,042	0,216
КДО ЛЖ / ППТ, мл/м²	54,5 [34,5; 65,7]	46,5 [39,0; 60,0]	54,8 [36,3; 59,2]	0,015	0,027	0,062	0,355
УО, мл	42,0 [31,5; 53,0]	46,5 [37,5; 57,0]	48,0 [43,0; 65,0]	0,129	---	---	---
ФВ (Симпсон), %	57,0 [46,5; 60,5]	57,0 [44,5; 64,0]	60,0 [54,0; 64,0]	0,198	---	---	---
ФВ 40-49%, абс./%	34 / 47,9	38 / 38,8	0 / 0,0	0,015	0,545	0,018	0,008
ФВ >50%, абс./%	37 / 52,1	60 / 61,2	19 / 100	0,300	---	---	---
МЖП, мм	13,5 [12,0; 14,0]	13,5 [11,5; 15,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,158	---	---	---
ЗСЛЖ, мм	13,0 [11,0; 14,0]	12,0 [10,5; 14,0]	12,0 [10,0; 13,0]	0,220	---	---	---
ИММЛЖ, г/м ²	142,0 [112,0; 156,5]	130,5 [117,5; 158,0]	122,0 [90,0; 138,0]	0,223	---	---	---
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	69,4 [47,5; 110,5]	66,4 [43,5; 106,4]	53,7 [41,2; 89,5]	0,180	---	---	---
ГЛЖ, абс. /%	50 / 70,4	77 / 78,6	6 / 31,6	0,165	---	---	---
Объем ЛП, мл	63,5 [57,5; 67,0]	53,5 [50,5; 59,0]	59,0 [55,0; 63,0]	0,003	<0,001	0,045	0,318
ИОЛП, мл/м²	35,5 [32,6; 42,4]	30,5 [28,9; 35,7]	33,3 [27,4; 36,2]	0,001	<0,001	0,070	0,220

ИОЛП >34 мл/м ² , абс./%	30 / 42,2	13 / 13,0	6 / 31,6	0,005	0,002	0,200	0,751
ИОЛП >40 мл/м ² , абс./%	17 / 23,9	7 / 7,1	1 / 5,2	0,015	0,015	0,826	0,223
Е/А	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [0,8; 1,3]	1,0 [0,7; 1,0]	0,519	---	---	---
IVRT, мс	93,8 [72,5; 102,5]	83,6 [68,5; 98,5]	77,7 [67,5; 85,5]	0,050	---	---	---
Septale e', см/сек	7,0 [5,0; 7,5]	5,5 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 8,0]	0,146	---	---	---
Laterale e', см/сек	8,0 [7,5; 9,0]	7,0 [6,0; 8,0]	8,0 [7,0; 11,0]	0,011	0,012	<0,001	0,046
Среднее e', см/сек	15,0 [14,0; 15,5]	12,5 [8,5; 15,0]	10,6 [8,5; 12,5]	0,020			
Среднее E/e'	14,5 [9,5; 15,5]	12,0 [8,0; 15,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,002	0,070	0,002	<0,001
Среднее E/e'>9 м/с, абс. /%	58 / 81,7	55 / 56,1	4 / 21,1	0,030	0,157	0,128	0,025
ДД ЛЖ, абс. /%	61 / 85,9	56 / 57,1	2 / 10,5	0,005	0,046	0,045	0,003
СДЛА, мм рт.ст.	36,0 [16,7; 44,3]	34,1 [18,5; 40,8]	24,2 [15,5; 28,8]	0,135	---	---	---
Наличие легочной гипертензии, абс. /%	15 / 21,1	11 / 16,7	2 / 10,5	0,635	---	---	---

Среди показателей, отражающих состояние левых отделов сердца, статистически значимые различия между группами выявлены по КДО, который в первой группе составил 98,5 [78,4; 160,6] мл, во второй – 81,5 [68,5; 105,5] мл, в третьей – 94,0 [73,0; 101,0] мл, $p_{mg}=0,017$ ($p_{1-2}=0,038$; $p_{2-3}=0,042$; $p_{1-3}=0,216$); и по индексированному КДО, который в первой группе был равен 54,5 [34,5; 65,7] мл/м², во второй – 46,5 [39,0; 60,0] мл/м², в третьей – 54,8 [36,3; 59,2] мл/м², $p_{mg}=0,015$ ($p_{1-2}=0,027$; $p_{2-3}=0,062$; $p_{1-3}=0,355$).

Показатели толщины МЖП и ЗСЛЖ, ИММЛЖ, частоты встречаемости ГЛЖ не имели статистически значимых различий между группами.

Выявлены статистически значимые различия по объему ЛП, который у больных в первой группе был равен 63,5 [57,5; 67,0] мл, во второй группе – 53,5 [50,5; 59,0] мл, в третьей – 59,0 [55,0; 63,0] мл, $p_{mg}=0,003$ ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,045$; $p_{1-3}=0,318$). По показателю индексированного объема ЛП также были получены статистически значимые различия: в первой группе его значение было равно 35,5 [32,6; 42,4] мл/м², во второй – 30,5 [28,9; 35,7] мл/м², в третьей – 33,3 [27,4; 36,2] мл/м², $p_{mg}=0,001$ ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,070$; $p_{1-3}=0,220$). Доля пациентов с ИОЛП >34 мл/м² статистически значимо преобладала в первой группе, где составила 42,2%, тогда как во второй группе доля таких больных была 13,0%, в третьей – 31,6%, $p_{mg}=0,005$ ($p_{1-2}=0,002$; $p_{2-3}=0,200$; $p_{1-3}=0,751$). Аналогичный результат был получен в отношении индексированного объема ЛП > 40 мл/м², доля таких пациентов в первой группе составила 23,9%, во второй – 7,1%, в третьей – 5,2%, $p_{mg}=0,015$ ($p_{1-2}=0,015$; $p_{2-3}=0,826$; $p_{1-3}=0,223$).

Показатели трансмитрального потока крови и движения фиброзного кольца митрального клапана также статистически значимо различались по следующим параметрам: Lateral e' в первой группе составила 8,0 [7,5; 9,0] см/сек, во второй – 7,0 [6,0; 8,0] см/сек, с максимальным значением в третьей группе 8,0 [7,0; 11,0] см/сек, $p_{mg}=0,011$ ($p_{1-2}=0,012$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}=0,046$; Me [LQ; UQ] E/e' – с максимальным значением в первой группе 14,5 [9,5; 15,5], во второй – 12,0 [8,0; 15,0], в третьей – 10,0 [8,0; 12,0], $p_{mg}=0,002$ ($p_{1-2}=0,070$; $p_{2-3}=0,002$; $p_{1-3}<0,001$); доля пациентов с значением E/e' > 9 м/с, которая в первой группе составила 81,7%, во второй группе – 56,1%, в третьей – 21,1%, $p_{mg}=0,030$ ($p_{1-2}=0,157$; $p_{2-3}=0,128$; $p_{1-3}=0,025$). Признаки ДД ЛЖ выявлялись статистически значимо чаще у больных в первой группе (85,9%), чем во второй (57,1%) и в третьей (10,5%), $p_{mg}=0,005$ ($p_{1-2}=0,045$; $p_{2-3}=0,024$; $p_{1-3}=0,003$).

Получена прямая средней силы корреляция наличия пароксизмальной/персистирующей ФП с NT-proBNP ($r=0,450$, $p=0,033$); sST2 ($r=0,527$, $p=0,004$); индексированным объемом ЛП ($r=0,520$, $p=0,039$).

4.6. Характеристика дополнительных биомаркеров у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий

Ме [LQ; UQ] уровень NT-proBNP был статистически значимо выше у пациентов в первой группе, где составил 500,5 [270,0; 990,0] пг/мл. Во второй группе уровень NT-proBNP был 328,5 [127,7; 584,0] пг/мл, в третьей – 110,0 [93,9; 124,0] пг/мл, $p_{mg}=0,010$ ($p_{1-2}=0,006$; $p_{2-3}=0,030$; $p_{1-3}<0,001$ (рис. 4.5).



Рисунок 4.5 – Анализ концентрации NT-proBNP по группам больных.

Максимальная концентрация TIMP-1 отмечена у больных третьей группы – 107,3 [106,3; 107,8] нг/мл, что статистически значимо выше, чем в первой (106,65 [104,95; 107,70] нг/мл) и второй (104,8 [103,6; 105,8] нг/мл) группах, $p_{mg}=0,001$ ($p_{1-2}=0,002$; $p_{2-3}<0,001$; $p_{1-3}=0,045$ (рис. 4.6).

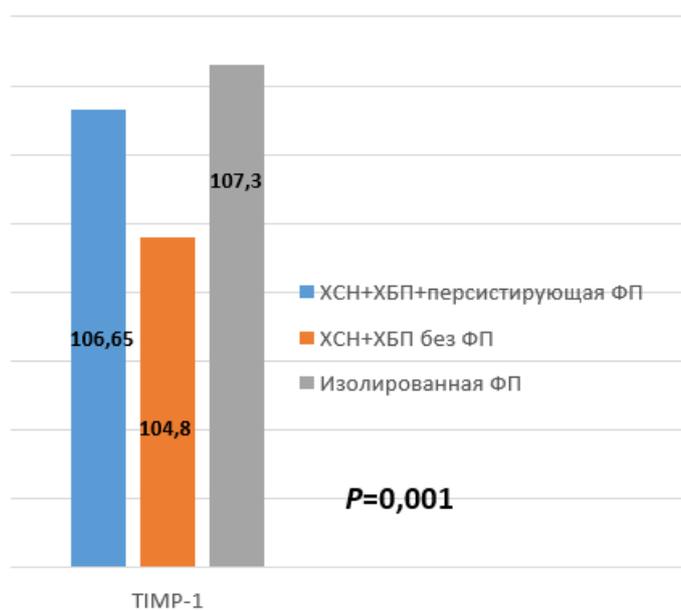


Рисунок 4.6 – Анализ концентрации TIMP-1 по группам больных.

Концентрация sST2 достигла максимальных значений у больных в первой группе и статистически значимо отличалась от значений данного показателя во второй и третьей группах: 66,0 [41,0; 192,0] нг/мл, 44,0 [41,0; 56,0] нг/мл, 27,45 [9,85; 41,2] нг/мл, соответственно, $p_{mg}=0,002$ ($p_{1-2}<0,001$; $p_{2-3}=0,075$; $p_{1-3}<0,001$) (см. рис. 4.7). Выявлена сильная прямая корреляция уровня sST2 с наличием пароксизмальной/персистирующей ФП ($r=0,703$; $p=0,023$).

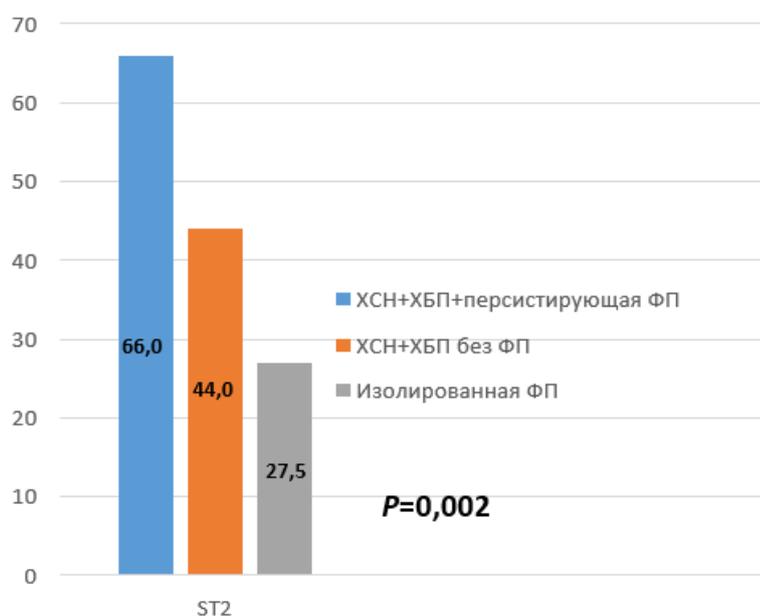


Рисунок 4.7 – Анализ концентрации sST2 по группам больных.

Количество больных с уровнем sST2 >34,3 нг/мл в первой группе составила 70,4%, что статистически значимо выше, чем во второй группе (50,0%) и в третьей группах (10,5%), $p_{mg} = 0,016$ ($p_{1-2} = 0,222$; $p_{2-3} = 0,049$; $p_{1-3} = 0,011$) (см. рис. 4.8).

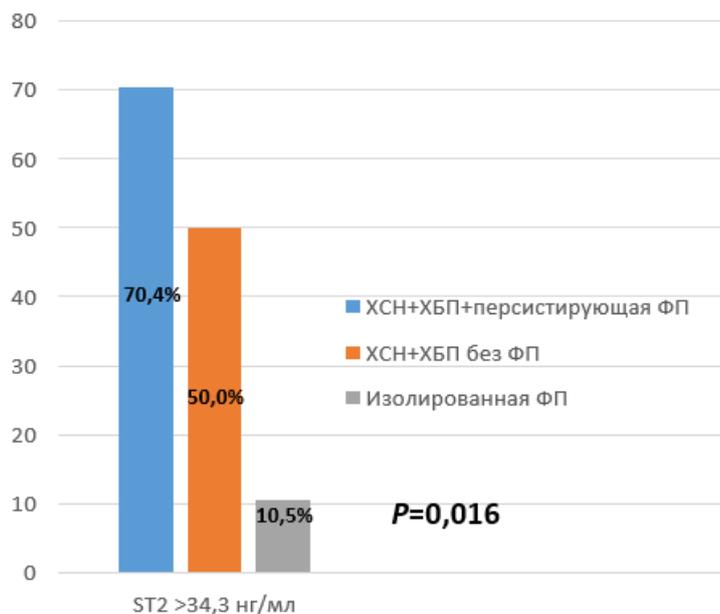


Рисунок 4.8 – Анализ распространенности концентрации sST2 >34,3 нг/мл по группам больных.

4.7. Характеристика функционального состояния артериальной стенки у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий

Результаты исследования функционального состояния артериальной стенки приведены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 – Сравнительный анализ показателей, характеризующих функциональное состояние артериальной стенки, по группам обследуемых (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП +пар.- перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.- перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}

SBP _{ao} , мм рт. ст.	136,0 [107,0; 147,0]	124,0 [102,0; 136,0]	128,5 [118,0; 137,0]	0,753	---	---	---
AIX _{ao}	35,4 [25,2; 45,2]	19,6 [5,4; 35,2]	37,1 [29,7; 44,5]	0,544	---	---	---
AIX _{br}	-18,9 [- 64,8; 12,0]	-35,7 [- 63,7; 19,3]	-4,9 [- 47,5; 10,2]	0,545	---	---	---
PP _{ao} , (ПД в аорте) мм рт. ст.	45,0 [37,0; 75,0]	50,5 [35,0; 61,5]	44,5 [367,0; 59,0]	0,957	---	---	---
PWV_{ao} (СПВ в аорте)	11,3 [9,3; 12,6]	7,0 [6,5; 7,4]	10,2 [8,8; 11,4]	<0,001	<0,001	<0,001	0,487
PWV_{ao} > 7,8 м/с, абс./%	29 / 40,8	15 / 15,3	10 / 52,6	0,006	0,008	0,016	0,737

Такие параметры, как ЦДА и ПД в аорте, индексы аугментации, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами. Выявлены статистически значимые различия между группами по СПВ в аорте. Так, СПВ в аорте в первой группе была максимальной и составила 11,3 [9,3; 12,6] м/с, во второй группе – 7,0 [8,8; 11,4] м/с, в третьей – 10,2 [8,8; 11,4] м/с, $p_{mg} < 0,001$ ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,487$). Доля больных с СПВ в аорте $> 7,8$ м/с в первой группе составила 40,8%, во второй – 15,3%, в третьей была статистически значимо выше и достигла 52,6%, $p_{mg} = 0,006$ ($p_{1-2} = 0,008$; $p_{2-3} = 0,016$; $p_{1-3} = 0,737$).

4.8. Определение предикторов развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

При построении логистической регрессии предикторную значимость в отношении риска развития перманентной формы ФП у больных

кардиоренальным синдромом среди 33 кандидатов-предикторов продемонстрировали следующие 7 предикторов: СКФ (СКД-EPICys), PWVao, TIMP-1, NT-proBNP, sST2, ИОЛП, E/e' среднее (AUC=0,702, p=0,011).

Для верификации предикторной ценности определенных ранее параметров, для поиска точки отсечения прогностического уровня, а также определения чувствительности и специфичности данных параметров как прогностических маркеров пароксизмальной/персистирующей формы ФП был проведен ROC-анализ для каждого из кандидатов.

При построении ROC-кривой для всех значений NT-proBNP была получена точка отсечения 564 пг/мл (AUC=0,856 (95%ДИ 0,794-0,905), $p < 0,001$). Таким образом, NT-proBNP более 564 пг/мл может служить предиктором развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 60,6% и специфичностью 96,9% ($p < 0,05$) (рис. 4.9).

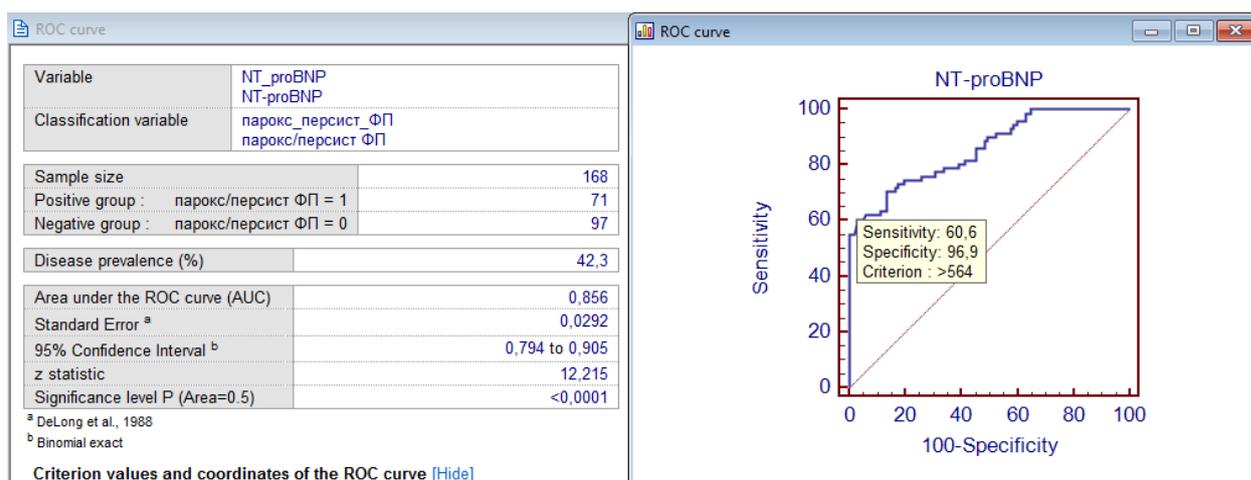


Рисунок 4.9 – ROC-кривая для NT-proBNP как предиктора пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом

При построении ROC-кривой для всех значений среднее E/e' была получена точка отсечения 13 (AUC=0,750 (95%ДИ 0,678-0,814), $p < 0,001$). Таким образом, значение E/e' более 13 может служить предиктором развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 46,5% и специфичностью 91,8% ($p < 0,05$) (рис. 4.10).

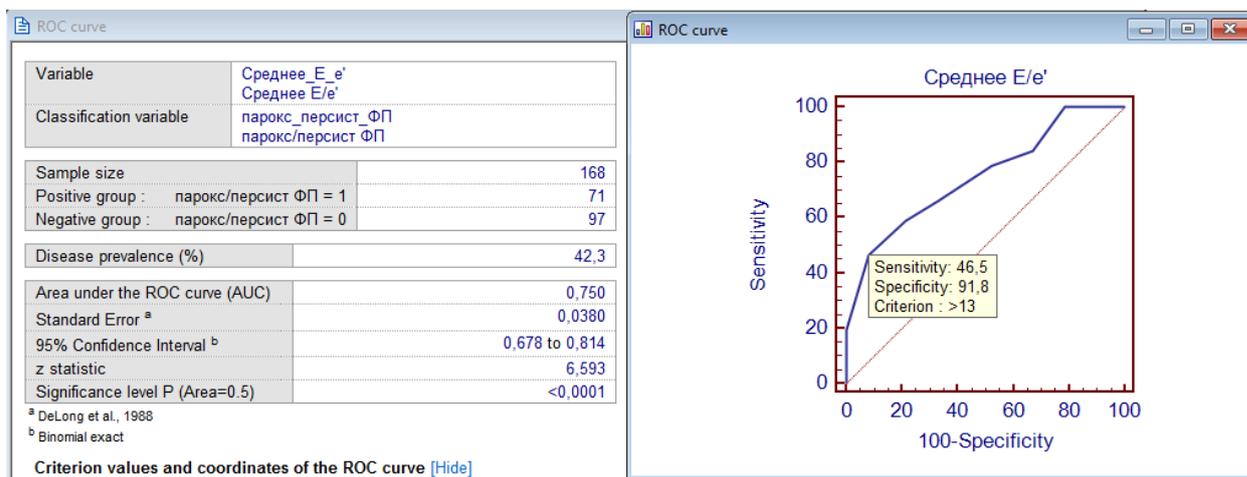


Рис. 4.10 – ROC-кривая для среднее E/e' как предиктора пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений индексированного объема ЛП была получена точка отсечения 34 мл/м² (AUC=0,925 (95%ДИ 0,874-0,960), $p < 0,001$). Таким образом, индексированный объем ЛП более 34 мл/м² может служить предиктором развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 80,3% и специфичностью 85,6% ($p < 0,05$) (см. рис. 4.11).

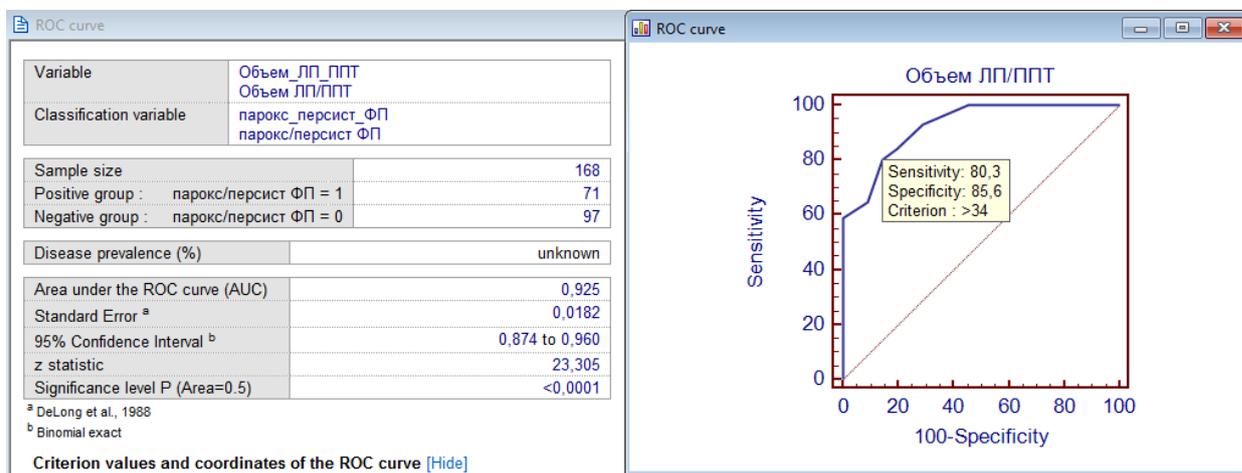


Рисунок 4.11 – ROC-кривая для индексированного объема ЛП как предиктора пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений sST2 была получена точка отсечения 56 нг/мл (AUC=0,918, $p < 0,001$). Таким образом, sST2 более 56 нг/мл может служить предиктором развития пароксизмальной/

персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 85,9% и специфичностью 97,9% ($p < 0,05$) (рис. 4.12).

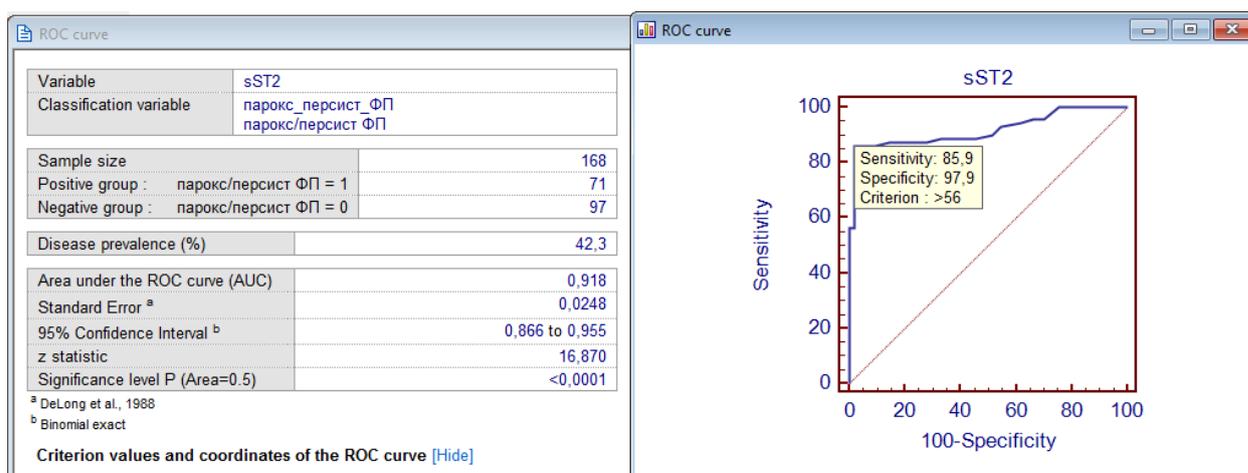


Рисунок 4.12 – ROC-кривая для sST2 как предиктора пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений PWV_{ao} была получена точка отсечения 8,0 м/сек (AUC=0,983 (95%ДИ 0,950-0,997), $p < 0,001$). Таким образом, PWV_{ao} более 8,0 м/сек может служить предиктором развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 97,2% и специфичностью 97,9% ($p < 0,05$) (см. рис. 4.13).

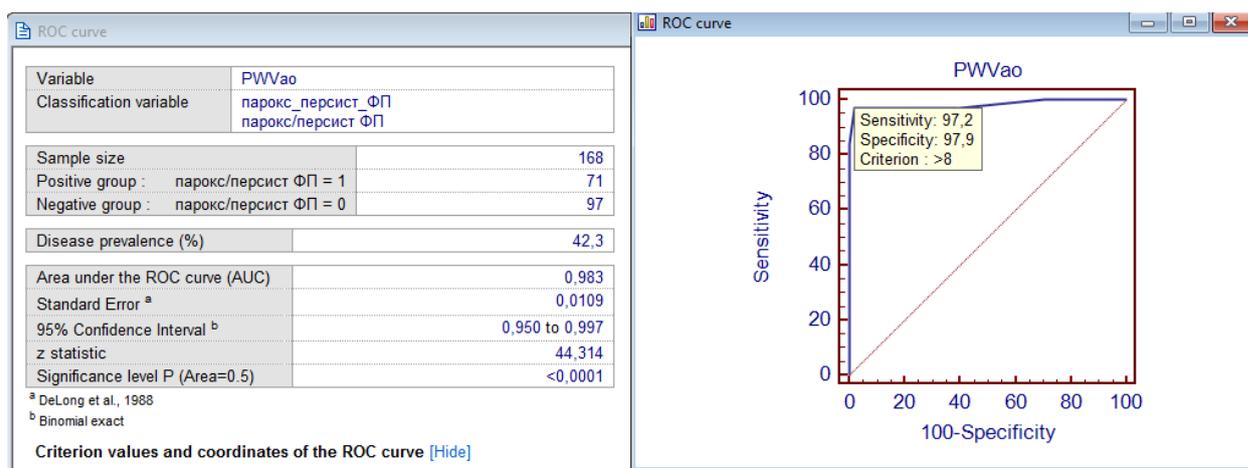


Рисунок 4.13 – ROC-кривая для PWV_{ao} как предиктора развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений TIMP-1 была получена точка отсечения 105 нг/мл (AUC=0,938 (95%ДИ 0,890-0,969), $p < 0,001$). Таким образом, TIMP-1 более 105 нг/мл может служить предиктором развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 84,5% и специфичностью 83,5% ($p < 0,05$) (рис. 4.14).

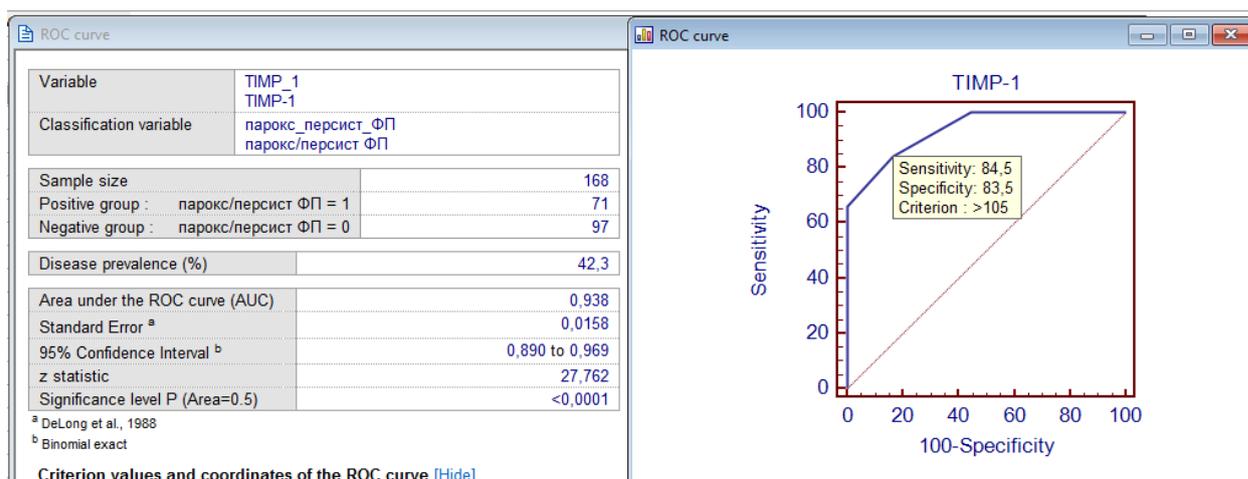


Рисунок 4.14 – ROC-кривая для TIMP-1 как предиктора развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом.

При построении ROC-кривой для всех значений СКФ (СКD-EPIcys) была получена точка отсечения 34 мл/мин/1,73м², (AUC=0,615 (95%ДИ 0,537-0,689), $p=0,011$). Таким образом, СКФ (СКD-EPIcys) 34 мл/мин/1,73м² и менее может служить предиктором развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом с чувствительностью 47,9% и специфичностью 79,4% ($p < 0,05$) (см. рис. 4.15).

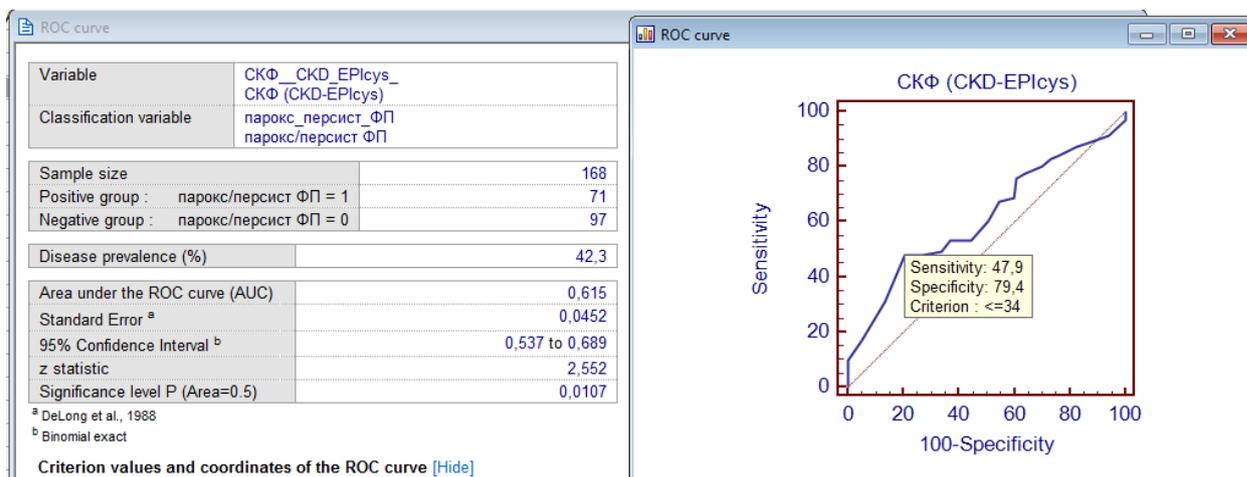


Рисунок 4.15 – ROC-кривая для СКФ (СКД-ЕPIcys) как предиктора развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Для установленных предикторов развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом был проведен мета-анализ с определением отношения шансов. Форест-плот диаграммы мета-анализа представлены на рисунках 4.16-18.

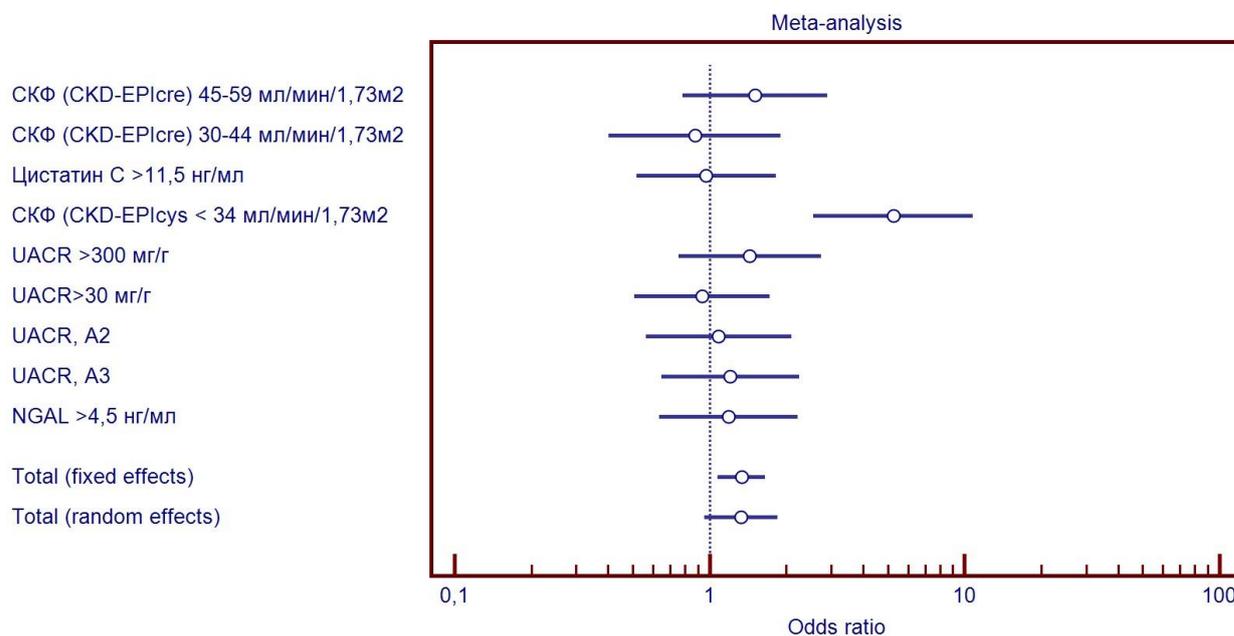


Рисунок 4.16 – Отношение шансов развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП для кандидатов-предикторов среди показателей ренальной функции.

На рис. 4.16 продемонстрированы результаты мета-анализа показателей, отражающих ренальную дисфункцию и оценка их способности

повышать риск развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных с КРС. Представленные данные демонстрируют, что снижение у пациента с синусовым ритмом СКФ (СКД-EP_{cys}) ниже 34 мл/мин/1,73 м² повышает риск развития постоянной формы ФП почти в 3 раза (ОШ 2,580 (95% ДИ (1,566; 9,820), $p < 0,001$).

Результаты мета-анализа, проведенного по некоторым структурно-функциональным показателям кардиальной функции, демонстрируют повышение риска развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных КРС при увеличении ИОЛП > 34 мл/м² в 2 раза (ОШ 1,853 (95% ДИ (0,723; 2,535), $p < 0,001$), при уровне NT-proBNP > 564 пг/мл в 3 раза (ОШ 2,648 (95% ДИ (1,255; 6,830)), при повышении концентрации sST2 > 56 нг/мл – в 5 раз (ОШ 5,220 (95% ДИ (2,694; 11,170), $p < 0,001$), при повышении среднего E/e' > 13 выше в 3 раза (ОШ 3,113 (95% ДИ (1,555; 7,125), $p < 0,001$) (рис. 4.17).

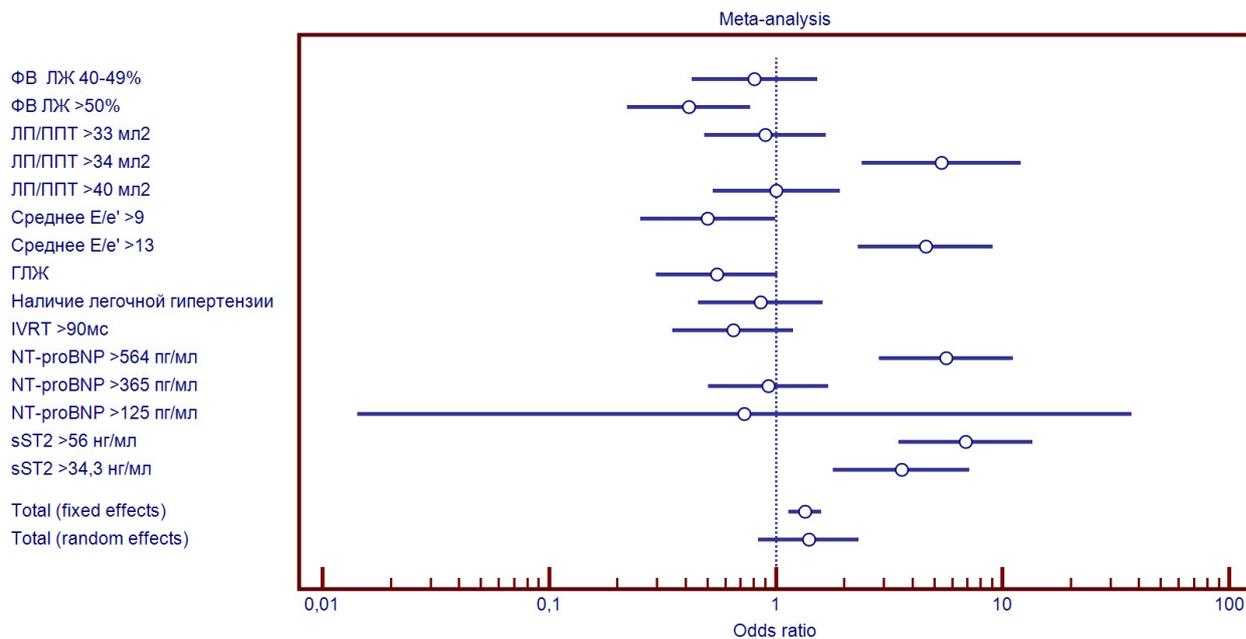


Рисунок 4.17 – Отношение шансов развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП для кандидатов-предикторов среди структурно-функциональных показателей сердца.

Был проведен также мета-анализ по показателям фиброза и жесткости артериальной стенки. Его результаты представлены на рис. 4.18. Предикторную ценность демонстрируют PWV_{ao} > 8 м/с, наличие которой способствует росту риска развития пароксизмальной/персистирующей формы

ФП в 3 раза (ОШ 3,041 (95% ДИ (1,300; 15,231), $p < 0,001$) и концентрация TIMP-1 > 105 нг/дл, способствующая увеличению риска развития ФП почти в 2 раза (ОШ 1,750 (95% ДИ (0,630; 4,100), $p < 0,001$).

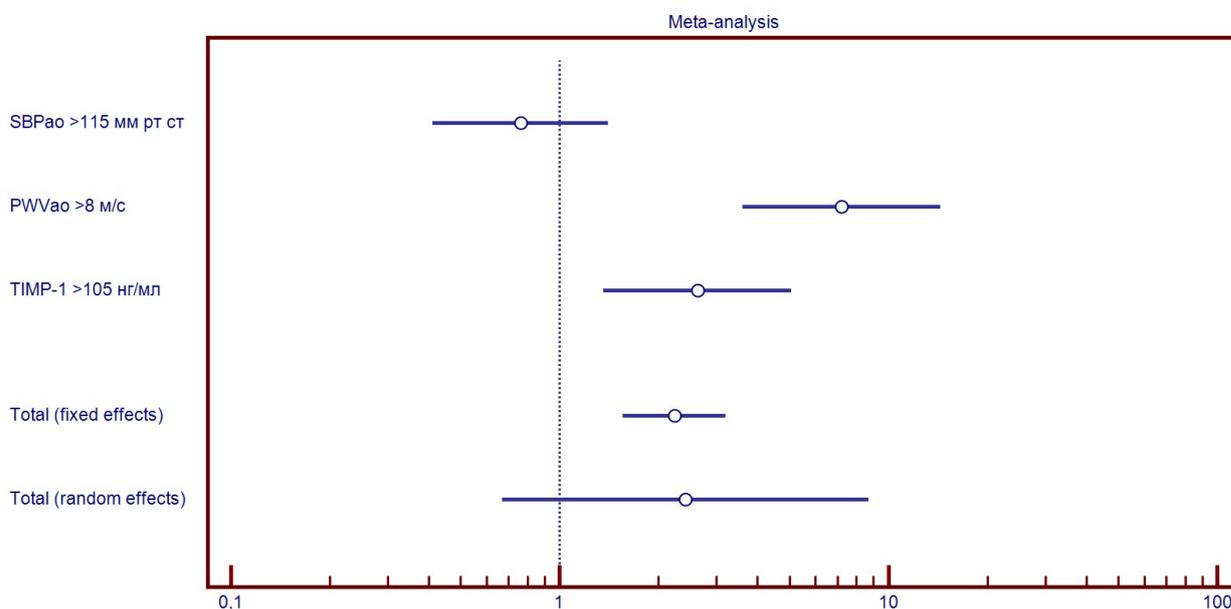


Рисунок 4.18 – Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов у показателей фиброза и жесткости артериальной стенки.

В таблице 4.20 представлены сводные данные о предикторах пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Таблица 4.20 – Предикторы пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

Кандидат-предиктор	Отношение шансов, 95% ДИ	p
СКФ (СКД-EPiCys) <34 мл/мин/1,73м	2,580 [1,566; 9,820]	<0,001
Среднее E/e' >13	3,113 [1,555; 7,125]	<0,001
sST2 > 56 нг/мл	5,220 [2,694; 11,170]	<0,001
NT-proBNP >564 пг/мл	2,648 [1,255; 6,830]	<0,001
TIMP-1 >105 нг/дл	1,750 [0,630; 4,100]	<0,001

Объем ЛП/ППТ >34 мл/м ²	1,853 [0,723; 2,535]	<0,001
PWV _{ao} >8 м/с	3,041 [1,300; 15,231]	<0,001

4.9. Оценка прогноза у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий

Медиана наблюдения составила 14,0 [6,5; 24,0] месяцев. Результаты, полученные в ходе проспективной части исследования, представлены в таблице 4.21.

Таблица 4.21 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП +пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	<i>p_{mg}</i>	<i>p₁₋₂</i>	<i>p₂₋₃</i>	<i>p₁₋₃</i>
Количество пациентов, у которых отмечены конечные точки, абс. /%	68 / 95,8	55 / 56,1	3 / 15,8	0,002	0,034	0,066	0,004
Общее количество конечных точек, n	81 (1,1 на 1 пациента)	88 (0,9 на 1 пациента)	3 (0,2 на 1 пациента)	0,002	0,325	0,005	0,001
Кол-во госпитализаций по поводу ХСН (включая	39 / 54,9	42 / 42,9	3 / 15,8	0,123	---	---	---

смерть от ХСН), абс./%							
Количество смертельных исходов, абс./%	11 / 15,5	11 / 11,2	0 / 0	0,224	---	---	---
Среднее время до наступления первой конечной точки, мес	9,0 [4,5; 20,0]	14,2 [6,0; 21,0]	12,5 [10,0; 15,0]	0,044	---	---	---

Количество пациентов, у которых были отмечены конечные точки, статистически значимо было больше в первой группе, где доля таких больных достигла 95,8%, во второй группе конечные точки зарегистрированы у 56,1% больных, в третьей – у 15,8%, $p_{mg}=0,002$ ($p_{1-2}=0,034$; $p_{2-3}=0,066$; $p_{1-3}=0,004$). В первой группе зарегистрирована 81 конечная точка (в среднем 1,1 конечной точки на одного пациента), во второй группе – 88 конечных точек (в среднем 0,9 конечной точки на одного пациента), в третьей группе – 3 конечные точки (в среднем 0,2 конечной точки на одного пациента), $p_{mg}=0,002$ ($p_{1-2}=0,325$; $p_{2-3}=0,005$; $p_{1-3}=0,001$). Не выявлены статистически значимые различия между группами по количеству госпитализаций и смерти, связанных с ХСН, по времени до наступления первой конечной точки, по частоте смертельных исходов.

Результаты лог-ранк-теста, проведенного на основании госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН, представлены на рис. 4.19а и 4.19б и не демонстрируют статистически значимых различий для всех трех групп пациентов ($p=0,044$).

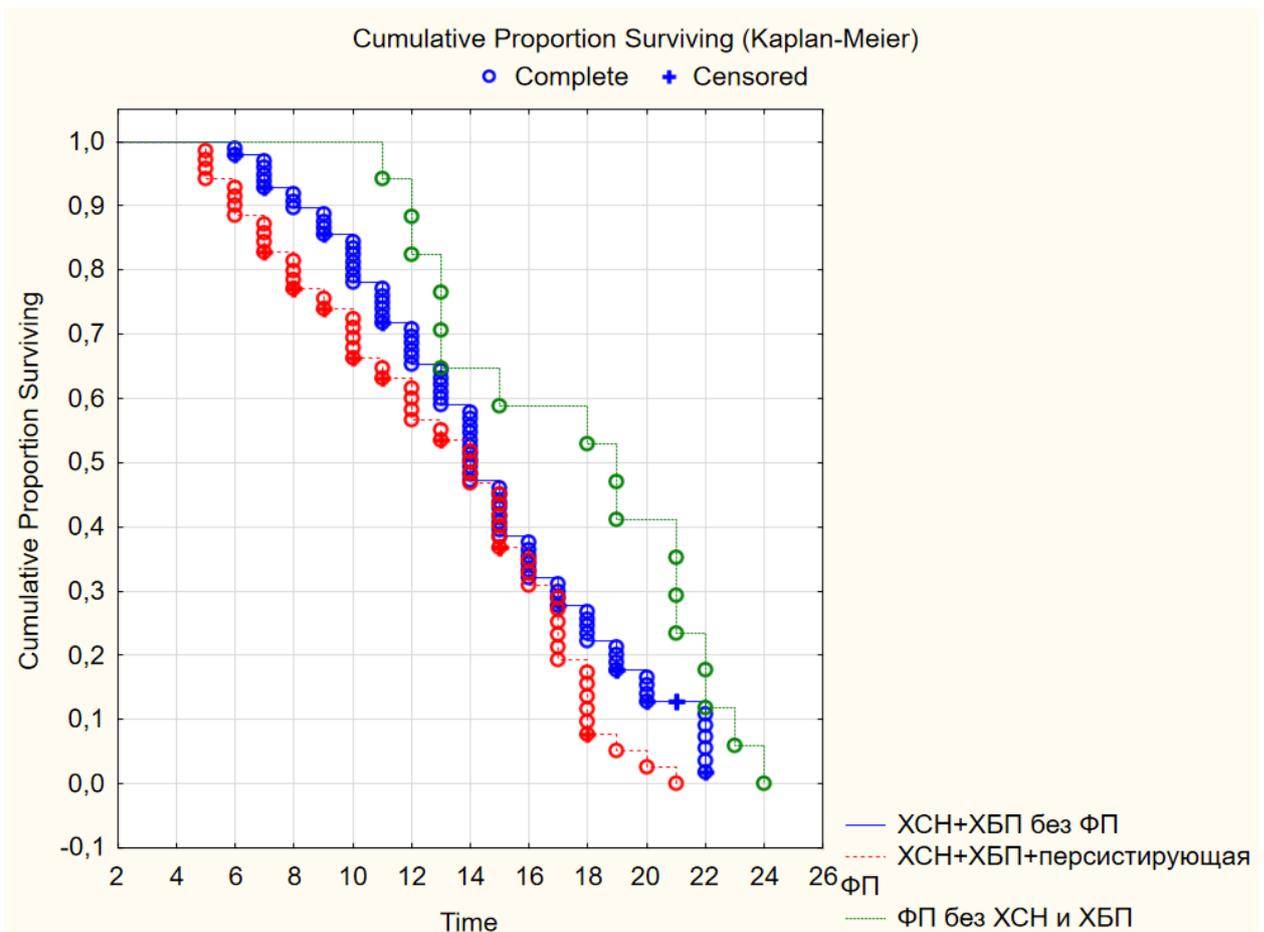


Рисунок 4.19а – Анализ и сравнение кривых госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН.

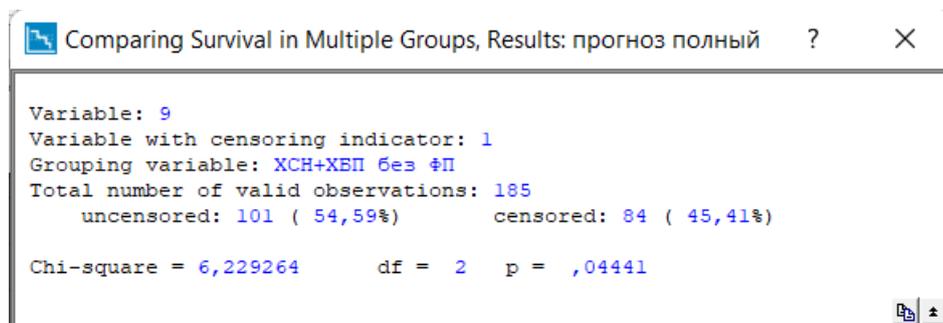


Рисунок 4.19б – Результаты статистической обработки кривых госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН.

Отдельно были проанализированы исходы в первой и второй группах, результаты представлены на рис. 4.20а и 4.20б. Отмечается, что наличие пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом увеличивает частоту и скорость наступления сердечно-сосудистых событий ($p=0,050$).

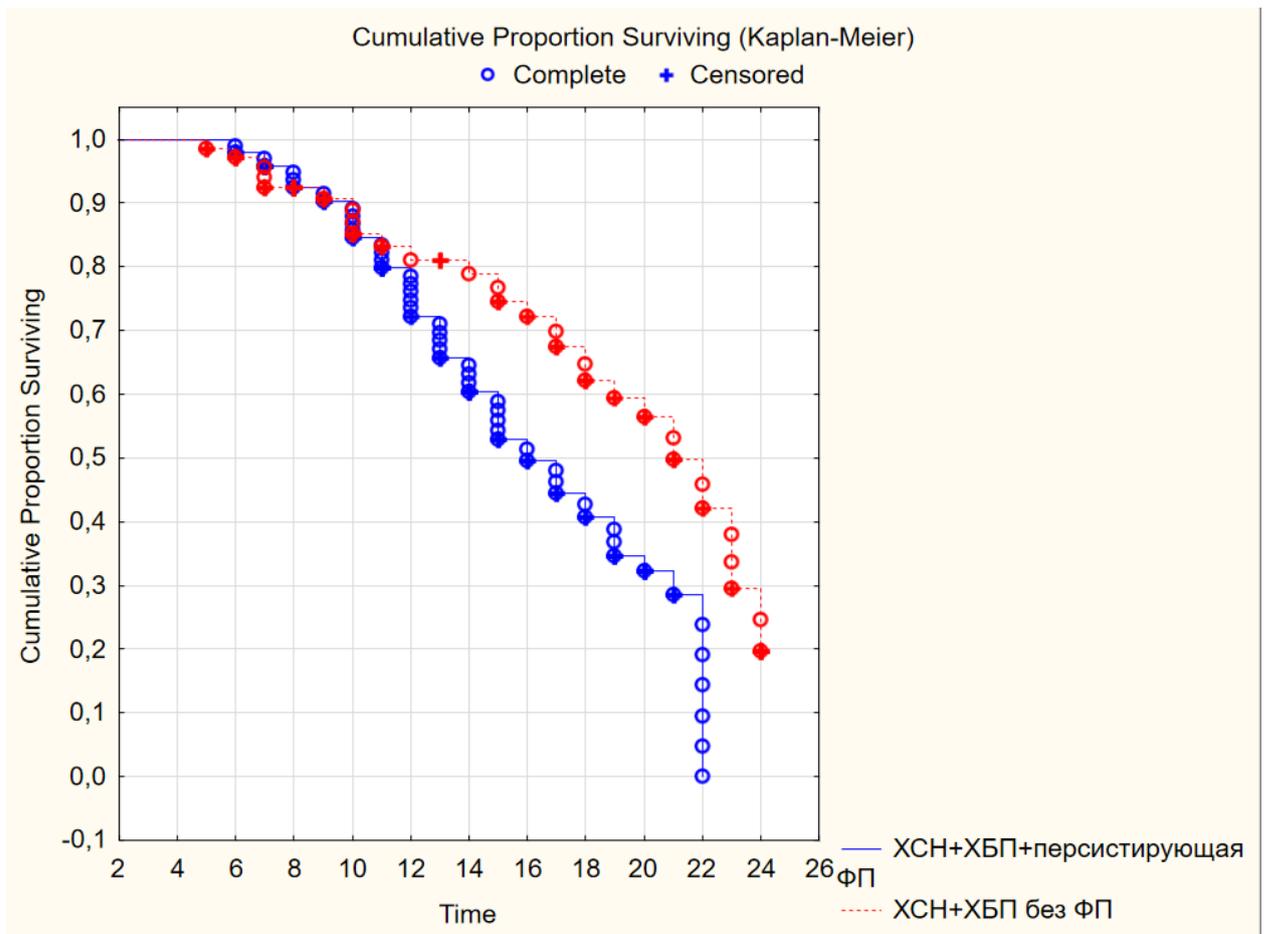


Рисунок 4.20а – Анализ и сравнение кривых госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН.

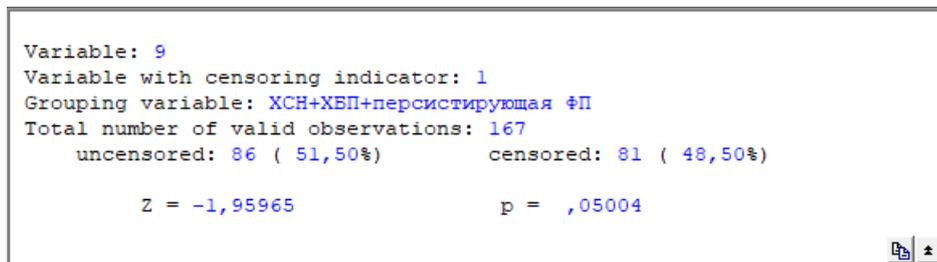


Рисунок 4.20б – Результаты статистической обработки кривых госпитализаций и смертельных исходов, связанных с ХСН.

При сравнении кривых выживаемости не выявлено статистически значимого вклада пароксизмальной/персистирующей ФП в наступление смертельного исхода, $p=0,295$ (рис.4.21а и 4.21б).

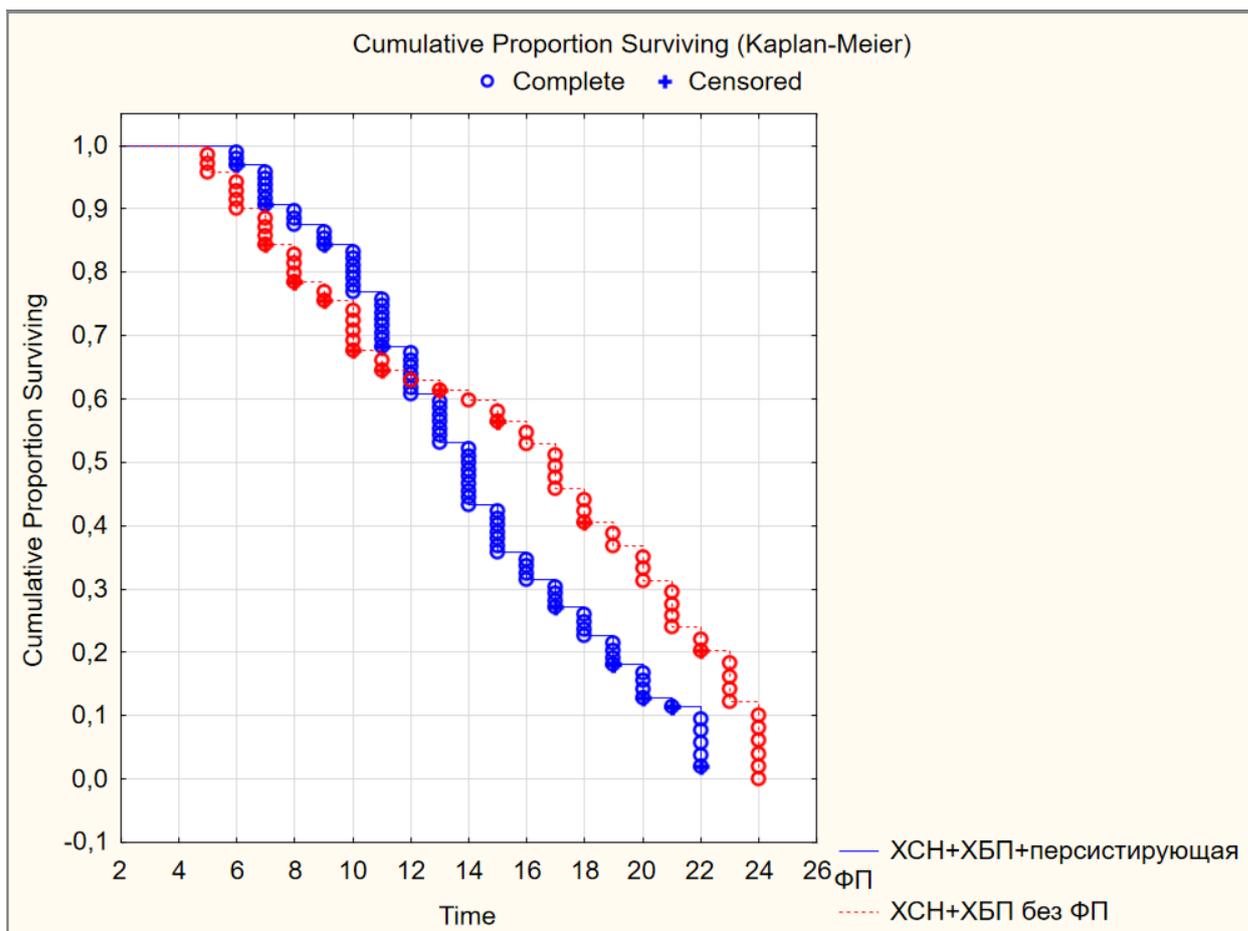


Рисунок 4.21а – Анализ и сравнение кривых выживаемости.

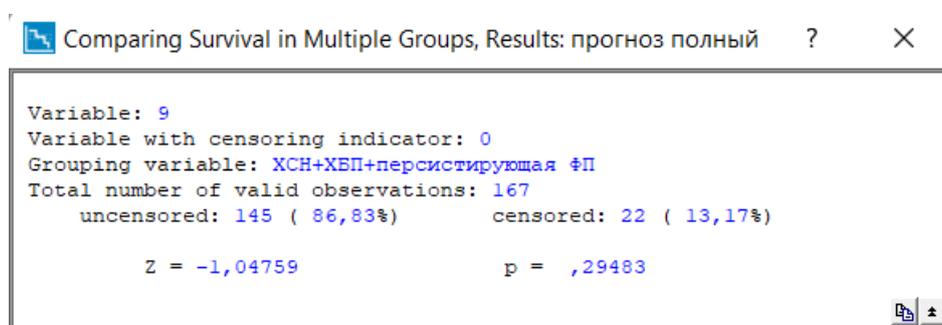


Рисунок 4.21б – Результаты статистической обработки кривых выживаемости.

Таким образом, у пациентов с КРС сочетание с пароксизмальной/персистирующей ФП обеспечивает статистически значимо более частое наступление конечных точек (включая декомпенсацию ХСН и госпитализации по поводу ХСН), но не оказывает существенного влияния на частоту и скорость наступления летальных исходов.

Резюме.

Пациенты с множественной коморбидной патологией, представляющей фенотип – персистирующая/пароксизмальная форма ФП и кардиоренальный синдром, характеризуются не только высокой частотой встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска, но и более тяжелой ХСН с преобладанием умеренно сниженной ФВ ЛЖ, выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП, а также более тяжелой ХБП с более выраженными нарушениями фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек в сочетании с функциональным ремоделированием артериальной стенки.

Выраженность ренальной и кардиальной дисфункции в большей степени связаны с тяжестью течения эпизодов ФП – их частотой, продолжительностью и средней ЧСС, - чем с отдельными ее формами в рамках фенотипа пароксизмальная/персистирующая ФП.

Предикторную значимость в отношении риска развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом, продемонстрировали такие показатели, как СКФ (СКД-EPICys), E/e', sST2, NT-proBNP, TIMP-1, индексированный объем ЛП и PWV_{ao}.

Наличие пароксизмальной/персистирующей ФП у больных ХСН и ХБП ухудшает прогноз, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых событий, но не влияет на частоту смертельного исхода.

ГЛАВА 5

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Реализация задачи оценки влияния различных – постоянной и пароксизмальной/персистирующей – форм ФП на развитие, течение и тяжесть кардиоренального синдрома осуществлена в субанализе 3.

В субанализ включены 126 больных с подтвержденными критериями ХСН и ХБП, у которых в анамнезе присутствовала ФП. В зависимости от формы ФП больные были разделены на две группы. В первую группу вошли 55 пациентов с перманентной формой ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом, во вторую 71 пациент с пароксизмальной/персистирующей формой ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом.

5.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

Между группами не было получено статистически значимых различий по основным клинико-демографическим показателям: возрасту, полу, наличию ожирения, частоте курения в анамнезе, исходным показателям АД (табл. 5.1).

Таблица 5.1 – Сравнительный анализ клинико-демографических показателей больных по группам обследуемых (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
Возраст, лет	65,5 [56,0; 78,5]	78,0 [65,5; 82,5]	0,090
Пол, м/ж, абс./%	Ж 26 / 47,3 М 29 / 52,7	Ж 36 / 53,7 М 31 / 46,4	0,715 0,639
ИМТ>30 кг/м ² , абс./%	15 / 27,3	38 / 56,7	0,130
ИМТ, кг/м ²	29,4 [28,8; 30,2]	29,2 [27,6; 31,4]	0,833
ОТ, см	94,0 [87,0; 99,0]	95,5 [89,0; 100,0]	0,632

Курение, пачка/лет	22,0 [5,5; 32,0]	18,5 [7,5; 30,0]	0,540
САД исходно, мм рт.ст	130,0 [120,0; 155,0]	130,0 [120,0; 140,0]	0,984
ДАД исходно, мм рт.ст	80,0 [75,0; 80,0]	80,0 [80,0; 85,0]	0,366

В таблице 5.2 представлен сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых. При анализе анамнестических данных оценивалось общее количество коморбидных заболеваний, в результате чего в группе больных с пароксизмальной/персистирующей формой ФП выявлено статистически значимое преобладание лиц с тремя коморбидными заболеваниями (67,6% против 21,8%, $p=0,003$), и, напротив, больных с четырьмя коморбидными заболеваниями было статистически значимо больше в группе больных с перманентной формой ФП (61,6% против 19,8%, $p=0,002$). Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь слабой степени зависимости перманентной ФП с количеством коморбидных заболеваний (коэффициент А.А. Чупрова $K=0,455$, $p < 0,05$). Также выявлены статистически значимые различия в продолжительности ГБ: так, у пациентов с перманентной формой ФП продолжительность ГБ составила 10,0 [10,0; 12,5] лет, а у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой ФП – 20,0 [10,0; 20,0] лет, $p=0,019$. Корреляции наличия перманентной ФП и длительности ГБ выявлено не было (коэффициент А.А. Чупрова $K = 0,223$, $p > 0,05$).

Не было выявлено статистически значимых различий по частоте и продолжительности ИБС, ОНМК, ХОБЛ, БА, СД 2 типа, периферического атеросклероза, анемии.

Таблица 5.2 – Сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
------------	--	---	----------

ГБ, абс. /%	54 / 98,2	67 / 94,4	0,453	
ГБ длительность, лет	10,0 [10,0; 12,5]	20,0 [10,0; 20,0]	0,019	
ИБС, абс. /%	47 / 83,6	42 / 59,2	0,236	
ИБС, длительность (лет)	10,0 [1,0; 10,0]	12,5 [7,5; 20,0]	0,116	
Стабильная стенокардия, ФК	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,893	
Стабильная стенокардия, абс. /%	46 / 83,7	52 / 73,2	0,722	
ПИКС, абс. /%	40 / 72,2	42 / 59,2	0,560	
АКШ, ЧКВ, абс. /%	10 / 18,2	10 / 14,1	0,773	
ОНМК, абс. /%	18 / 32,7	12 / 16,9	0,159	
ХОБЛ, абс. /%	11 / 20,0	17 / 23,9	0,833	
ХОБЛ длительность, лет	15,5 [5,5; 24,5]	10,0 [5,0; 15,0]	0,892	
БА, абс. /%	2 / 3,6	5 / 7,0	0,695	
БА длительность, лет	7,0 [7,0; 7,5]	10,0 [0,0; 15,0]	0,730	
СД 2 типа, абс. /%	24 / 43,6	20 / 28,2	0,284	
СД 2 типа, длительность	8,0 [5,5; 17,8]	15,0 [5,5; 20,5]	0,620	
Атеросклероз периферических артерий, абс. /%	14 / 25,5	14 / 19,7	0,688	
Анемия в анамнезе, абс. /%	15 / 27,3	19 / 26,8	0,884	
Наличие коморбидных состояний, абс. /%	+1	0 / 0,0	2 / 2,8	0,605
	+2	0 / 0,0	5 / 7,0	0,140
	+3	12 / 21,8	48 / 67,6	0,003
	+4	34 / 61,8	14 / 19,8	0,002
	≥5	9 / 16,4	2 / 2,8	0,034

Был проведен анализ лекарственных препаратов, которые пациенты постоянно принимали амбулаторно по группам обследуемых. Данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Структура постоянной медикаментозной терапии (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
ИАПФ/АРА/АРНИ , абс. /%	55 / 100,0	70 / 98,6	0,992
Бета- адреноблокаторы, абс. /%	53 / 96,4	60 / 84,5	0,708
Диуретики, абс. /%	51 / 92,7	55 / 77,5	0,584
Петлевые диуретики, абс. /%	41 / 74,6	12 / 16,9	<0,001
Тиазидные/ тиазидоподобные диуретики, абс. /%	10 / 18,2	43 / 60,6	0,009
АМКР, абс./%	36 / 65,5	42 / 59,2	0,646
Дигоксин, абс. /%	4 / 7,3	4 / 5,6	0,987
Антикоагулянты, абс. /%	46 / 83,6	50 / 70,4	0,620
Антиагреганты, абс. /%	9 / 16,4	21 / 29,6	0,246
Антиаритмики, абс. /%	19 / 34,5	34 / 47,9	0,423
Статины, абс. /%	50 / 90,9	68 / 95,8	0,943
Антиангинальные средства (антагонисты кальция, нитраты, триметазидин, ивабрадин, ранолазин), абс. /%	21 / 38,2	18 / 25,4	0,351
Сахароснижающие препараты, абс. /%	26 / 47,3	20 / 28,3	0,185

Препараты сульфонилмочевин ы, абс. /%	20 / 36,4	12 / 16,9	0,088
Инсулин, абс. /%	5 / 9,1	2 / 2,8	0,295
Ингаляционные глюкокортикоиды, абс. /%	2 / 3,6	5 / 7,0	0,695
Препараты железа, абс. /%	15 / 27,3	6 / 8,5	0,034

Отмечается, что пациенты в первой группе статистически значимо чаще принимали петлевые диуретики (74,6%), чем во второй (16,9%), $p < 0,001$ и препараты железа (27,3% против 8,5%, $p = 0,034$). При этом пациенты второй группы статистически значимо чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики (60,6%), чем больные в первой группе (18,2%), $p = 0,009$. По остальным классам препаратов статистически значимых различий между группами не отмечено.

В таблице 5.4 представлены результаты сравнительного анализа клинических характеристик ФП по группам обследуемых.

Таблица 5.4 – Клинические характеристики различных фенотипов ФП у больных КРС (n=126)

Показатель		Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
ЧСС во время эпизода ФП, уд. в 1 мин.	среднее знач.	83,0 [65,0; 112,0]	97,0 [70,0; 130,0]	0,288
	<80, абс. /%	16 / 29,1	17 / 23,9	0,746
	80-110, абс. /%	30 / 54,5	35 / 49,3	0,860
	>110, абс. /%	9 / 16,4	19 / 26,8	0,365
CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы		5,0 [3,0; 9,0]	5,0 [4,0; 9,0]	0,670
HAS-BLED, баллы		4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,810

Не выявлены статистически значимые различия между группами по средней ЧСС во время эпизода ФП, по количеству баллов по шкалам, оценивающим риски системных тромбоэмболий и кровотечений.

Анализ биохимических тестов, выполненных в момент обследования, не продемонстрировал статистически значимых различий между группами по таким группам, как функциональные печеночные тесты, показатели липидного, белкового, углеводного и электролитного обменов. Результаты анализа биохимических параметров представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Биохимические показатели, определенные в рамках рутинного обследования (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	4,49 [3,57; 4,79]	4,40 [3,60; 5,40]	0,694
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,82 [2,27; 3,18]	2,76 [2,19; 3,28]	0,863
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98 [0,88; 1,15]	1,14 [0,89; 1,34]	0,262
ТГ, ммоль/л	1,10 [0,92; 1,32]	1,29 [1,13; 1,42]	0,131
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	8,1 [4,0; 14,6]	7,7 [3,8; 16,6]	0,404
Общий белок, г/л	68,6 [57,5; 80,8]	63,1 [59,4; 76,9]	0,528
Альбумины, г/л	39,5 [30,6; 41,5]	34,5 [27,7; 40,4]	0,089
АЛТ, МЕ/л	38,5 [15,2; 68,1]	37,6 [17,5; 87,1]	0,115
АСТ, МЕ/л	36,0 [18,6; 62,0]	34,2 [15,4; 80,3]	0,145
Общий билирубин, мкмоль/л	13,5 [7,2; 17,8]	16,4 [5,5; 22,5]	0,220
Na плазмы крови, ммоль/л	138,5 [136,0; 142,4]	139,5 [137,6; 144,2]	0,438
K плазмы крови, ммоль/л	4,8 [3,3; 6,0]	5,1 [3,7; 6,8]	0,625

Была проведена оценка показателей феррокинетики по группам обследуемых. Результаты представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6. Параметры анемии и обмена железа (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
Гемоглобин, г/л	121,5 [109,0; 134,5]	116,0 [106,0; 129,5]	0,002
Гемоглобин <110 г/л, абс. /%	15 / 27,3	28 / 39,4	0,407
Гематокрит, %	36,0 [33,0; 42,0]	36,8 [32,2; 40,5]	0,580
* Hgb <130 г/л при Hct <39% у муж. и Hgb <120г/л при Hct <36% у жен., абс. /%	28 / 51,0	16 / 22,5	0,035
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,88 [6,65; 15,40]	10,7 [9,5; 13,8]	0,065
ОЖСС, мкмоль/л	61,5 [37,1; 92,6]	62,8 [34,0; 90,0]	0,120
Ферритин, нг/мл	79,6 [38,7; 155,4]	66,5 [38,2; 152,3]	0,040
Ферритин < 100 нг/мл, абс. /%	33 / 59,2	20 / 28,2	0,035
Трансферрин, мг/дл	224,0 [151,0; 244,0]	285,1 [210,0; 390,0]	0,050
КНТЖ, %	17,3 [9,0; 30,6]	20,2 [8,5; 31,3]	0,176
КНТЖ <20%, абс. /%	37 / 67,3	21 / 29,6	0,017
ЛЖД без анемии, абс./%	28 / 51,0	17 / 25,4	0,049

Примечание * Hgb – hemoglobin (гемоглобин), Hct – hematocrit (гематокрит)

Отмечено, что уровень гемоглобина статистически значимо выше был в первой группе, где составил 121,5 [109,0; 134,5] г/л, чем во второй – 116,0 [106,0; 129,5] г/л, $p=0,002$. Частота гемоглобина <130 г/л при гематокрите <39% у мужчин и <120 г/л при гематокрите <36% у женщин, была статистически значимо выше в первой группе, где составила 51,0%, а во второй – 22,5%, $p=0,035$. Уровень ферритина в первой группе был статистически значимо выше и составил 79,6 [38,7; 155,4] нг/мл, во второй – 66,5 [38,2; 152,3], $p=0,040$. Отмечены также статистически значимые различия между группами в количестве больных, уровень ферритина у которых был <100 нг/мл: в первой группе доля таких больных была 59,2%, во второй группе

– 28,2%, $p=0,035$. Концентрация трансферрина, соответственно, была ниже в первой группе 224,0 [151,0; 244,0] мг/дл, чем во второй – 288,5 [210,0; 386,0] мг/дл, $p=0,050$. Коэффициент насыщения трансферрина железом <20% статистически значимо чаще был отмечен в первой группе (67,3%), чем во второй (29,6%), $p=0,017$. ЛЖД без наличия в анамнезе анемии выявлялся статистически значимо чаще в первой группе, чем во второй – 51,0% против 25,4%, $p=0,049$.

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная средней силы взаимосвязь между наличием перманентной ФП и уровнем ферритина ($r=-0,536$, $p < 0,050$).

5.2. Характеристика функционального состояния почек у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

Ме [LQ; UQ] концентрации креатинина сыворотки у больных в первой группе составил 106,5 [97,5; 118,5] мкмоль/л, что статистически значимо выше, чем во второй группе – 96,9 [89,5; 118,5] мкмоль/л, $p=0,004$. Соответственно, СКФ (СКД-EPICre) в первой группе была статистически значимо ниже (47,2 [41,0; 52,0] мл/мин/1,73м²), чем во второй (54,0 [48,0; 58,5] мл/мин/1,73м²), $p=0,001$ (табл. 5.7).

Таблица 5.7 – Показатели, отражающие функциональное состояние почек (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
Креатинин, мкмоль/л	106,5 [97,5; 118,5]	96,9 [89,5; 118,5]	0,004
СКФ по креат (СКД-EPICre)	47,2 [41,0; 52,0]	54,0 [48,0; 58,5]	0,001
СКФ (СКД-EPICre) 45-59 мл/мин/1,73м ² абс. /%	41 / 74,6	66 / 93,0	0,490

СКФ (СКD-EPIcre) 30-44 мл/мин/1,73м² абс. /%	13 / 23,6	5 / 7,0	0,046
СКФ (СКD-EPIcre) 15-29 мл/мин/1,73м ² абс. /%	1 / 1,8	0 / 0,0	0,905
Цистатин С, нг/мл	3,0 [1,95; 6,45]	2,74 [2,10; 3,15]	0,049
СКФ (СКD-EPIcys), мл/мин/1,73м²	42,0 [28,0; 48,5]	45,6 [31,5; 52,5]	0,047
UACR, мг/г	290,0 [100,0; 480,0]	220,0 [104,0; 370,0]	0,080
UACR>30 мг/г, абс. /%	37 / 67,3	48 / 67,6	0,901
UACR, A2, абс. /%	23 / 41,8	37 / 52,1	0,597
UACR, A3, абс. /%	14 / 25,5	11 / 15,5	0,361
NGAL, нг/мл	0,8 [0,6; 1,1]	1,0 [0,6; 1,1]	0,503

Отмечено, что доля пациентов с ХБП С3б (СКФ (СКD-EPIcre) 30-44 мл/мин/1,73м²) в первой группе была статистически значимо выше (23,6%), чем во второй (7,0%), $p=0,046$. Группы не различались по частоте встречаемости ХБП С3а и С4 ($p=0,490$ и $p=0,905$, соответственно). Выявлены статистически значимые различия между группами по концентрации цистатина С, уровень которого в первой группе был выше - 3,0 [1,95; 6,45] нг/мл, чем во второй – 2,74 [2,10; 3,15] нг/мл, $p=0,049$. Отмечены статистически значимые различия между группами по СКФ (СКD-EPIcys), которая в первой группе была значительно ниже, чем во второй: 42,0 [28,0; 48,5] мл/мин/1,73м² и 45,6 [31,5; 52,5] мл/мин/1,73м², $p=0,047$. Не были получены статистически значимые различия по экскреции альбуминов с мочой и NGAL. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая среднесильная взаимосвязь между перманентной формой ФП и концентрацией креатинина сыворотки крови ($r=0,485$, $p < 0,050$) и сильная обратная взаимосвязь между перманентной формой ФП и СКФ (СКD-EPIcre) ($r=-0,676$; $p < 0,050$) и СКФ (СКD-EPIcys) ($r=-0,712$; $p < 0,050$).

5.3. Особенности формирования ХСН и ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

Не были получены статистически значимые различия в отношении клинических признаков и характеристик ХСН, таких как ФК ХСН, кол-во баллов по шкале ШОКС, дистанция при выполнении теста 6-минутной ходьбы (табл. 5.7).

Средняя ФВ ЛЖ у больных в первой группе составила 53,5 [47,0; 58,5] %, что статистически значимо ниже, чем во второй группе – 57,0 [46,5; 60,5] %, $p=0,008$ (табл. 5.8). При этом количество больных с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ статистически значимо не различалось между группами. Также не были получены статистически значимые различия по эхокардиографическим показателям, отражающим структурные изменения ЛЖ.

Таблица 5.8 – Показатели, отражающие особенности формирования ХСН в условиях различных форм ФП (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
ШОКС, баллы	8,0 [6,5; 8,5]	8,0 [7,0; 9,0]	0,454
ХСН, ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,408
ХСН, длительность, лет	10,0 [5,0; 15,0]	12,0 [10,0; 20,0]	0,110
Тест 6-минутной ходьбы, м	288,7 [200,0; 360,5]	310,5 [220,0; 390,0]	0,070
КСР, см	3,40 [2,8; 3,6]	3,00 [2,80; 3,35]	0,099
КДР, см	4,4 [4,3; 5,4]	4,70 [4,35; 5,25]	0,867
КСО, мл	37,5 [21,0; 60,0]	38,5 [30,0; 47,0]	0,643
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	27,4 [18,2; 40,4]	24,9 [20,5; 29,4]	0,090
КДО, мл	94,0 [60,5; 115,0]	98,5 [78,4; 160,6]	0,550
КДО ЛЖ / ППТ, мл/м ²	56,4 [48,8; 68,9]	54,5 [34,5; 65,7]	0,065
УО, мл	42,0 [32,0; 49,5]	42,0 [31,5; 53,0]	0,986
ФВ 40-49%, абс. /%	27 / 49,0	34 / 47,9	0,938

ФВ>50%, абс. /%	28 / 51,0	37 / 52,1	0,938
ФВ ЛЖ, %	53,5 [47,0; 58,5]	57,0 [46,5; 60,5]	0,008
МЖП, мм	12,5 [12,0; 14,0]	13,5 [12,0; 14,0]	0,641
ЗСЛЖ, мм	12,5 [11,5; 14,0]	13,0 [11,0; 14,0]	0,500
ИММЛЖ, г/м ²	130,5 [117,5; 158,0]	142,0 [112,0; 156,5]	0,250
ИММЛЖ, г/м ^{2.7}	61,2 [42,2; 95,6]	69,4 [47,5; 110,5]	0,180
ГЛЖ, абс. /%	33 / 60,0	50 / 70,4	0,679
Объем ЛП, мл	61,5 [60,0; 65,5]	63,5 [57,5; 67,0]	0,831
ИОЛП, мл/м ²	35,2 [34,3; 40,0]	35,5 [32,6; 42,4]	0,644
ИОЛП>34 мл/м², абс. /%	50 / 90,1	30 / 42,2	0,013
ИОЛП>40 мл/м ² , абс. /%	20 / 36,4	17 / 23,9	0,353
Е/А	1,0 [0,85; 1,15]	0,9 [0,7; 1,0]	0,109
Septale e' см/сек	6,5 [6,0; 8,0]	7,0 [5,0; 7,5]	0,464
Laterale e', см/сек	6,2 [5,5; 7,5]	8,0 [7,5; 9,0]	0,040
Среднее e', см/сек	9,0 [7,0; 9,0]	8,0 [7,5; 9,0]	0,568
Е/е'	15,0 [14,0; 15,5]	15,0 [14,0; 15,5]	0,606
Среднее Е/е'>9 м/с, абс. /%	53 / 96,4	58 / 81,7	0,616
IVRT, мс	93,6 [77,1; 110,4]	93,8 [72,5; 102,5]	0,370
ДД ЛЖ, абс. /%	50 / 91,0	61 / 85,9	0,933
СДЛА, мм рт.ст.	38,3 [18,8; 42,5]	36,0 [16,7; 44,3]	0,255
Наличие легочной гипертензии, абс. /%	17 / 30,9	15 / 21,1	0,446
NT-proBNP, пг/мл	615,1 [282,5; 1152,0]	500,5 [270,0; 990,0]	0,026

Не были получены статистически значимые различия по объему ЛП и по индексированному показателю ЛП ($p=0,831$ и $p=0,644$, соответственно). Однако в первой группе статистически значимо преобладали пациенты с индексированным объемом ЛП >34 мл/м² (90,1% и 42,2%, соответственно, $p=0,013$).

Среди показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ, статистически значимые различия были получены только по скорости латерального потока Lateral e', составившей в первой группе 6,2 [5,5; 7,5] м/сек, а во второй группе 8,0 [7,5; 9,0] см/сек, $p=0,040$.

Уровень NT-proBNP статистически значимо выше был у больных с перманентной формой ФП (615,1 [282,5; 1152,0] нг/мл), чем у больных с пароксизмальной/персистирующей формой ФП (500,5 [270,0; 990,0] нг/мл), $p=0,026$.

Корреляционный анализ показал наличие прямой, средней силы взаимосвязи перманентной формы ФП с ФВ ЛЖ ($r=0,597$; $p < 0,050$), с частотой встречаемости индексированного объема ЛП >34 мл/м² (коэффициент А.А. Чупрова $K=0,501$, $p < 0,050$), с NT-proBNP ($r=0,510$; $p < 0,050$).

5.4. Анализ дополнительных прогностических маркеров у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

Концентрация sST2 у больных первой группы составила 80,0 [49,0; 141,0] нг/мл, что статистически значимо выше, чем у больных второй группы – 66,0 [41,0; 192,0] нг/мл, $p < 0,001$ (рис.5.1). Также была выявлена прямая сильная взаимосвязь между sST2 и перманентной формой ФП (коэффициент А.А. Чупрова $K=0,838$; $p < 0,050$).

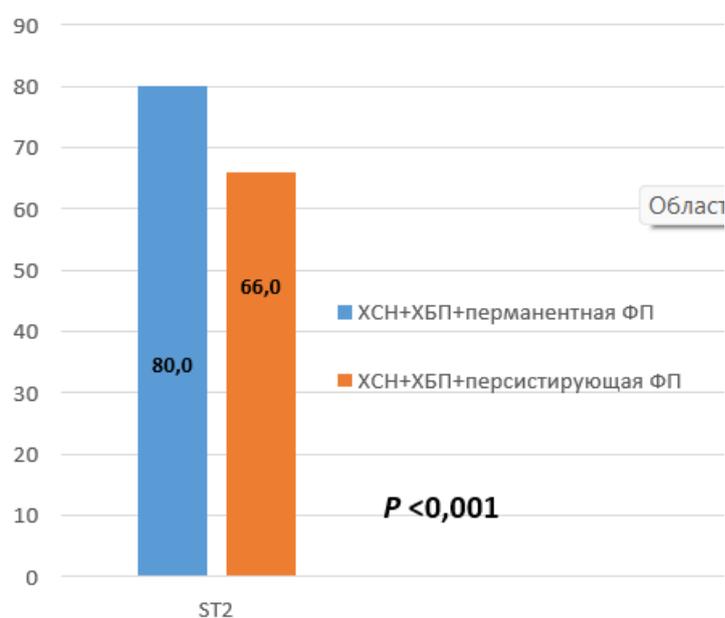


Рисунок 5.1 – Анализ концентрации sST2 по группам больных.

При оценке доли больных с $sST2 > 34$ нг/мл статистически значимых различий между группами получено не было (рис.5.2).

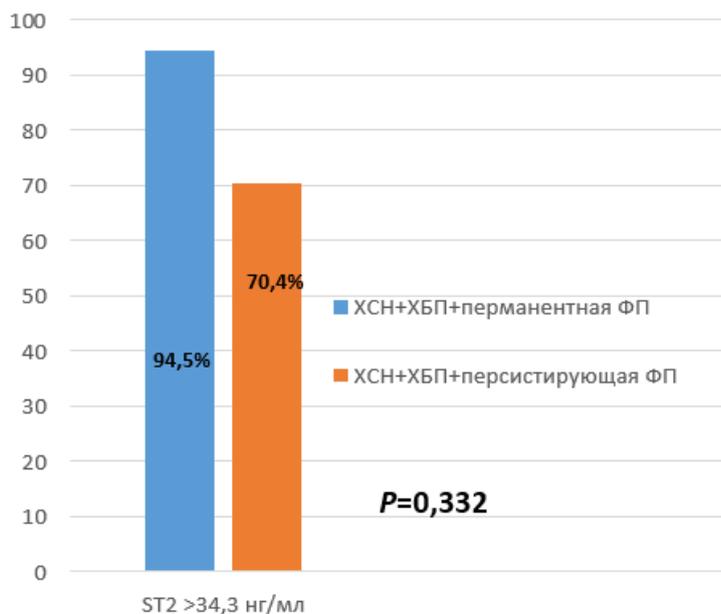


Рисунок 5.2 – Анализ частоты встречаемости концентрации sST2 >34,3 нг/мл по группам больных.

Также не выявлены статистически значимые различия между группами по концентрации TIMP-1 в крови ($p=0,200$) (рис.5.3).

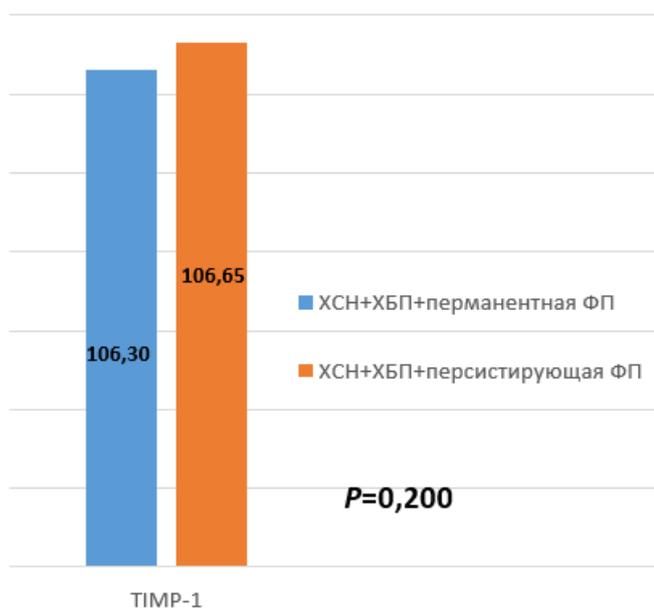


Рисунок 5.3 – Анализ концентрации TIMP-1 в крови по группам больных.

5.5. Характеристика усредненных показателей ЧСС и состояния артериальной стенки у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

При проведении сравнительного анализа усредненных показателей ЧСС, результаты которого представлены в таблице 5.9, не выявлено статистически значимых различий между группами по ЧСС покоя при первичном обследовании, а также по среднедневной и средненочной ЧСС и variability ЧСС.

Таблица 5.9 – Сравнительный анализ усредненных показателей частоты сердечных сокращений по группам обследуемых (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
ЧСС в покое, уд/мин	81,5 [56,0; 127,6]	79,8 [61,5; 120,5]	0,740
Среднедневная ЧСС, уд/мин	83,0 [63,5; 104,0]	77,0 [59,5; 115,0]	0,120
Средненочная ЧСС, уд/мин	70,0 [52,0; 83,5]	65,4 [53,5; 78,0]	0,090
Среднесуточная ЧСС, уд/ мин	77,0 [58,0; 88,0]	74,0 [67,5; 88,0]	0,364
ВИР, мс	96,6 [90,5; 102,0]	102,0 [92,5; 104,5]	0,138

Были оценены параметры состояния артериальной стенки, которые также не продемонстрировали статистически значимых различий между группами (таб. 5.10).

Таблица 5.10 Сравнительный анализ показателей, характеризующих функциональное состояние артериальной стенки, по группам обследуемых (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
SBP _{ao} (ЦАД в аорте)	135,0 [118,0; 143,0]	136,0 [107,0; 147,0]	0,845
AIХ _{ao}	35,4 [4,8; 44,0]	35,4 [25,2; 45,2]	0,931

AIXbr	-4,4 [-64,0; 12,5]	-4,4 [-24,6; 15,0]	0,754
PPao	43,0 [38,0; 45,0]	45,0 [37,0; 75,0]	0,803
PWVao (СПВ в аорте)	11,4 [8,8; 13,8]	11,3 [9,3; 12,6]	0,722
PWVao > 7,8 м/с, абс. /%	28 / 50,9	29 / 40,8	0,597

5.6. Оценка прогноза у больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

Продолжительности наблюдения составила 12,0 [6,5; 18,5] месяцев. Результаты, полученные в ходе проспективной части исследования, представлены в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
Количество пациентов, у которых отмечены конечные точки, абс./%	53 / 96,4	68 / 95,8	0,917
Общее количество конечных точек, n	80 (1,4 на чел)	76 (1,1 на чел)	0,420
Количество госпитализаций по поводу ХСН (включая смерть от ХСН), абс./%	29 / 52,7	39 / 54,9	0,893
Количество смертельных исходов, абс./%	12 / 21,8	11 / 15,5	0,207
Среднее время до наступления первой конечной точки, мес	8,5 [3,0; 18,5]	15,0 [5,0; 24,0]	<0,001

Отмечается, что время до наступления первой конечной точки было статистически значимо короче у пациентов с перманентной формой ФП, чем

у больных с пароксизмальной/персистирующей формой ФП (8,5 [3,0; 18,5] мес и 15,0 [5,0; 24,0] мес, $p < 0,001$). В остальном – по количеству конечных точек, количеству смертельных исходов – статистически значимых различий между группами получено не было.

Лог-ранг-тест сравнения кривых выживаемости продемонстрировал существенный вклад перманентной ФП в развитие конечных точек и скорость их наступления. Так, в отсутствие различий в абсолютных цифрах, характеризующих наступление таких конечных точек, как госпитализация по поводу ХСН и смерть от ХСН, логарифмический ранговый анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группами в отношении подобного исхода ($p=0,003$) (рис. 5.4а, 5.4б).

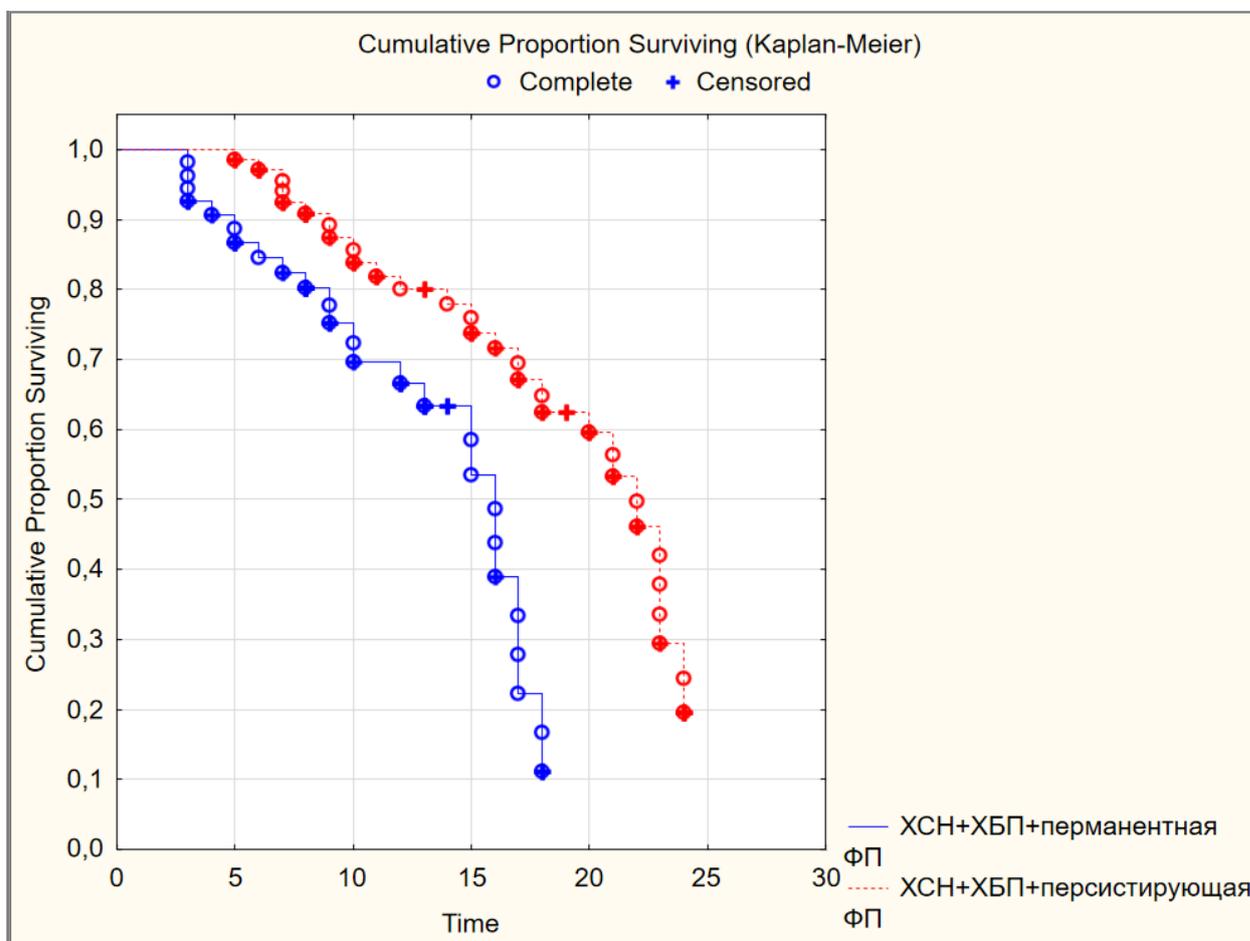


Рисунок 5.4а – Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых.

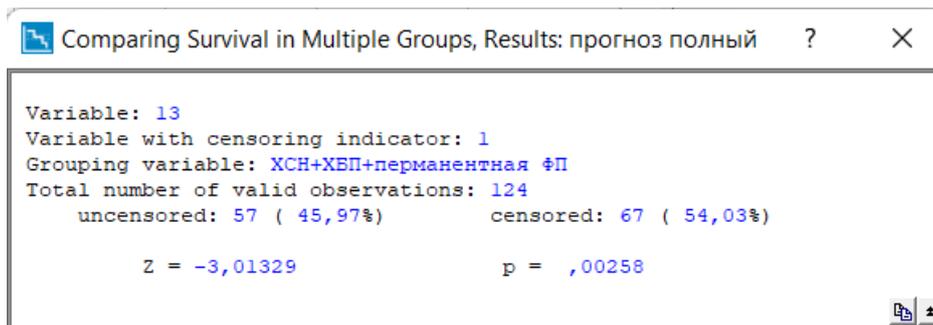


Рисунок 5.4б – Результаты статистической обработки кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых.

Также статистически значимые различия получены при анализе кривых смертельных исходов от любых причин ($p=0,005$) (рис. 5.5а и 5.5б).

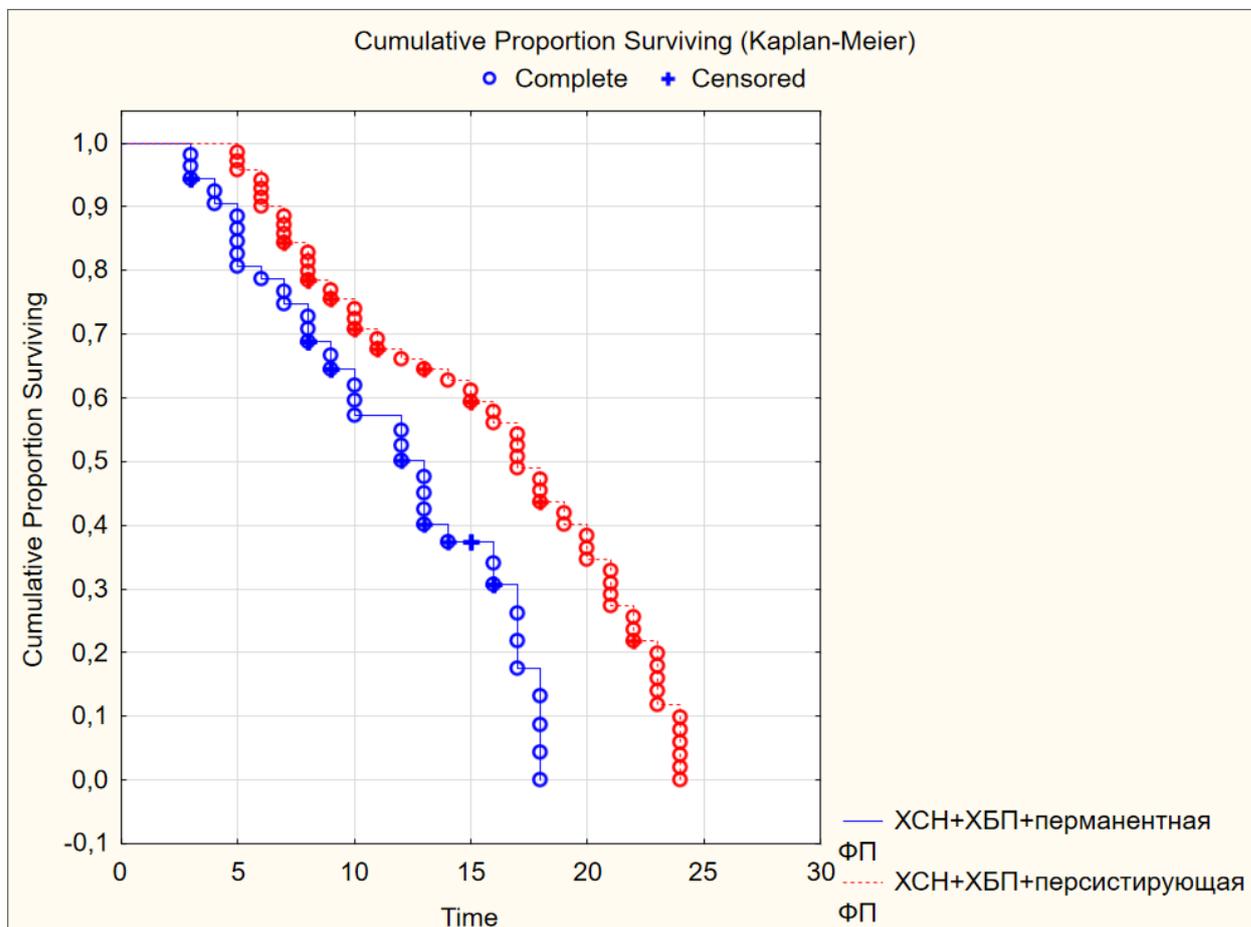


Рисунок 5.5а – Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых.

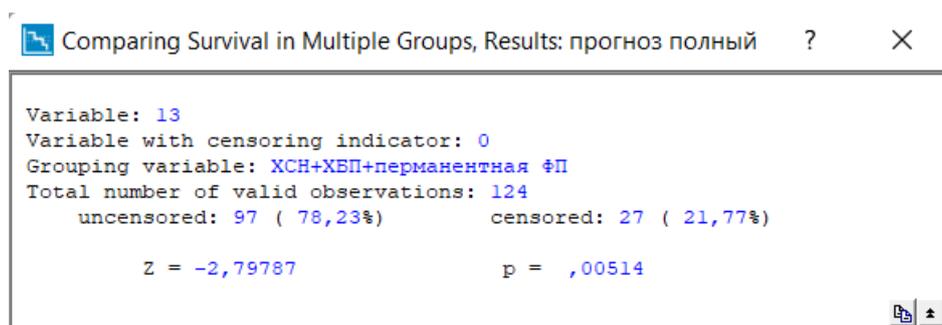


Рисунок 5.56 – Результаты статистической обработки кривых выживаемости по группам обследуемых.

Резюме

Формирование хронического кардиоренального синдрома зависит от формы ФП. При наличии перманентной формы ФП в сравнении с наличием персистирующей или пароксизмальной формы ФП развивается более тяжелая ХСН, определяемая как по большей потребности в приеме петлевых диуретиков, так и по более высокому показателю NT-proBNP, и характеризующаяся более низкими показателями ФВ ЛЖ, более выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП в сочетании с высокой частотой ЛЖД, достигающей 51%.

ХБП у больных кардиоренальным синдромом с перманентной формой ФП представлена более выраженным нарушением фильтрационной функции почек, как по СКФ, рассчитанной на основании креатинина, так и на основании цистатина С. Экскреции альбумина/белка с мочой, состояние тубулоинтерстициальной функции почек у больных кардиоренальным синдромом не зависит от ее формы ФП.

Постоянная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом вносит более значимый вклад в частоту и скорость развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, чем пароксизмальная/персистирующая ФП.

ГЛАВА 6

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Генеральная цель настоящего исследования обозначена как формирование концепции развития и течения кардиоренального синдрома под влиянием различных клинических форм ФП. Интерес к теме сформирован представлением о пандемическом характере распространенности ХСН, ФП и ХБП, который долгое время стимулирует неиссякаемый интерес к этим проблемам многих исследователей во всем мире [12, 155, 159, 167, 265]. Несмотря на неуклонно растущую долю таких больных в практике госпитального кардиолога или врача первичного звена, исследований, которые были бы посвящены комплексному изучению указанной нозологической триады, крайне мало. Чаще в фокусе внимания авторов оказываются отдельные комбинации данных коморбидных состояний [300]. И без того немногочисленные, проводимые исследования в большинстве случаев не предоставляют данных о прочих компонентах коморбидности, дополнительных патогенетических механизмах формирования ХСН и ХБП при наличии ФП, также носят одномоментный, скрининговый или эпидемиологический характер, не оценивая долгосрочный прогноз у этих больных [45].

Не только в период начальной проработки темы, но и на протяжении лет работы над ней, мы постоянно сталкивались с тем, что практически во всех исследованиях, посвященных взаимоотношениям ФП и других компонентов как кардиоренального континуума, так и прочих элементов коморбидности, ФП не рассматривается в контексте ее клинической формы [127]. Таким образом, вопрос об особенностях взаимоотношений разных форм ФП и сочетанной кардиоренальной дисфункции к настоящему времени не раскрыт.

Одной из ключевых задач исследования было выявление и оценка особенностей развития кардиоренального синдрома у больных с различными клиническими формами ФП и их отличия от кардиоренального синдрома,

развившегося на фоне синусного ритма как основного. С этой целью был произведен многосторонний анализ общих клинических характеристик, в частности, анамнез, тяжесть симптоматики, оценка кардиальной и ренальной функций как основных компонентов кардиоренального синдрома, а также параметров феррокинетики и состояния артериальной стенки в качестве дополнительных, но демонстрирующих существенный вклад в развитие и течение как ФП, так и кардиоренального синдрома [123, 156, 176, 279, 298, 299, 327]. Далее приведены данные, касающиеся особенностей анамнеза, структуры и функции сердца и почек, состояния стенки артерии и обмена железа в условиях различных сердечных ритмов, полученные в результате настоящего исследования.

Клинико-анамнестические особенности развития кардиоренального синдрома, выявленные у пациентов в условиях различных форм сердечного ритма.

Ассоциация ФП с множеством коморбидных состояний подтверждена многими исследователями [20, 29, 37]. Полученные нами данные в отношении тяжести коморбидности, оцененной по количеству сопутствующих заболеваний, а также по структуре сопутствующей патологии, во многом перекликаются с результатами глобального регистра GLORIA-AF, где более 50% пациентов с ФП имели 3 и более сопутствующих заболевания, а в первой пятерке заболеваний, ассоциированных с ФП, оказались ИБС и ГБ [35, 169]. Мы сознательно избегали использования индекса коморбидности Чарлсона как не удовлетворяющего требованиям оценки популяции включенных больных, поскольку он не учитывает наличие ФП и нетерминальные стадии ХБП, не адаптирован для пациентов старших возрастных групп [95].

Ряд исследований демонстрирует убедительные данные о том, что перенесенный в прошлом ИМ значительно (до 5 раз по сравнению с общей популяцией) увеличивает риск развития ФП [245]. В нашем исследовании мы отмечаем двукратное увеличение частоты перенесенного ИМ среди больных с КРС в сочетании с постоянной формой ФП по сравнению с такими же

пациентами без нарушения ритма (72,7% против 34,7%), и полуторакратное увеличение частоты перенесенного ИМ среди больных с пароксизмальной/персистирующей ФП (59,2% против 34,7%). Авторы ряда исследований, оценивающих развитие ФП после ИМ, отмечают, что на долю перманентной формы ФП приходится от 24% [28] до 47% [30], а на долю пароксизмальной/персистирующей формы – от 16% [51] до 53% [30]. В нашем исследовании частота перенесенного ИМ была значительно выше, в особенности среди пациентов с перманентной формой ФП. Это объясняется тем, что приведенные выше исследования проводились в общей популяции больных, перенесших ОКС, без учета возраста, наличия ХСН и нарушения функции почек. В нашей популяции больных, очевидно, наличие кардиоренального синдрома в сочетании с ФП ассоциируется с гораздо более высокой частотой наличия в анамнезе ИМ. Немногочисленные исследования свидетельствуют о значительном вкладе ИМ в последующее формирование кардиоренального синдрома [132].

Особенности феррокинетики, выявленные у пациентов с кардиоренальным синдромом в условиях различных форм сердечного ритма.

В нашем исследовании продемонстрирована важность оценки феррокинетики у больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с ФП, поскольку выявлена ассоциация ФП с нарушениями обмена железа. Частота анемии при ХСН зависит от критериев оценки. В нашей работе распространенность анемии при уровне гемоглобина <120 г/л у мужчин и <110 г/л у женщин среди больных с кардиоренальным синдромом составила 16% у больных без ФП и достигала 39,4% у пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП; при использовании критерия ВОЗ для определения анемии как уровня гемоглобина <130 г/л при гематокрите <39% у мужчин и гемоглобина <120 г/л при гематокрите <36%, её частота среди больных с синусным ритмом составила уже 32,7%, достигая 51% среди больных с перманентной формой ФП, что вполне сопоставимо с данными других исследований [4, 27]. При оценке результатов обследования обратили

на себя внимание более высокая частота анемии и, соответственно, более низкий средний уровень гемоглобина у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с пароксизмальной/ персистирующей ФП, чем у больных с перманентной формой ФП. Ожидалось, что более тяжелая ХСН и более выраженная почечная дисфункция, сопутствующие перманентной форме ФП в нашем исследовании, могли привести и к большей манифестации дефицита железа. Соотнести полученные данные с результатами других исследований довольно сложно, поскольку при изучении анемии у больных с ФП, при всем кажущемся разнообразии этих исследований, практически никогда ФП не рассматривается в контексте ее клинической формы [127]. Некоторые субанализы известных клинических исследований представляют косвенные данные о том, что более продолжительные варианты ФП ассоциируются с большей частотой анемии; в частности, в исследовании ARISTOTLE анемия (гемоглобин <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин) у больных с ФП в 17% случаев ассоциировалась с пароксизмальной формой, в 83% - с персистирующей/перманентной формой ФП [310]. При попытке выяснить, почему частота манифестных анемий ниже в группе пациентов с перманентной формой ФП, была проанализирована сопутствующая терапия, и было выявлено значительно более частое применение препаратов железа этой группой пациентов – 27,3% против 8,5% среди больных с пароксизмальной/персистирующей ФП. Можно предположить большую настороженность врачей амбулаторного звена в отношении выявления и лечения анемии у больных с перманентной формой ФП, чем у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП, возможно, ввиду большей тяжести состояния таких пациентов.

В отсутствие критериев анемии признаки латентного железодефицита (коэффициент насыщения трансферрина железом <20%) были выявлены у 29,6% больных кардиоренальным синдромом без ФП и достигали 67,3% у пациентов с кардиоренальным синдромом в сочетании с перманентной формой ФП. В 2022 году Ю.В. Мареевым и соавт. представлены результаты

одномоментного исследования, включившего более 500 пациентов с ХСН, среди которых признаки железодефицита были отмечены у 83,1%, а нарушение феррокинетики в отсутствие критериев анемии у 39,6% [14]. Больные с ФП в этом исследовании составили 57,6% и параметры феррокинетики в этой подгруппе отдельно не оценивались. Следует также отметить, что исследователи при оценке влияния ФП на развитие нарушений феррокинетики крайне редко обращают внимание на форму ФП. Единичные исследования приводят данные о том, что перманентная форма ФП ассоциируется с двукратным увеличением частоты железодефицита по сравнению с пароксизмальной ФП [156]. Данные нашего исследования согласуются с этими результатами: среди больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с перманентной формой ФП уровень ферритина <100 нг/мл был отмечен у 59,2% против 28,2% среди больных с пароксизмальной/персистирующей ФП; коэффициент насыщения трансферрина железом <20% отмечен у 67,2% больных с перманентной формой ФП и у 29,6% больных с пароксизмальной/персистирующей ФП.

Особенности ренальной дисфункции, выявленные у пациентов с кардиоренальным синдромом в условиях различных форм сердечного ритма.

В нашем исследовании у больных с КРС сочетание его с любой формой ФП ассоциировалось с некоторым снижением показателей функции почек, основанных на уровне сывороточного креатинина (СКФ(СКД-EPICre)) в сравнении с такими же пациентами, не имеющими нарушений ритма. При этом различия были более значимы у пациентов с перманентной формой ФП, чем у пациентов пароксизмальной/персистирующей ФП, при сравнении их с пациентами с синусным ритмом, в условиях наличия КРС. Это согласуется с данными о неблагоприятном влиянии ФП на течение ХБП, представленными рядом исследователей [52, 53, 83, 239].

Также обратило на себя внимание наличие существенных различий в тяжести нарушения фильтрационной функции, оцененной по креатинину, в зависимости от формы ФП. Однако мы вновь столкнулись с проблемой

отсутствия убедительных данных об особенностях взаимного влияния ХБП и ФП в зависимости от клинической формы последней. Косвенные данные, например, из регистра VIVALDI, указывают на то, что среди больных терминальной ХБП в сочетании с ФП около трети приходится на долю перманентной формы ФП и две трети составляют пациенты с пароксизмальной/персистирующей ФП [166]. Имеются указания на то, что снижение частоты рецидивов ФП благоприятно влияет на функциональное состояние почек [166], что косвенно может свидетельствовать о более сильном/негативном влиянии постоянной формы ФП и также подтверждается результатами настоящего исследования. С одной стороны, нами получено, что постоянная форма ФП приводит к более значительному снижению СКФ (CRD-EPIcre) у больных кардиоренальным синдромом, чем пароксизмальная/персистирующая ФП: при сравнении СКФ (CRD-EPIcre) у больных с разными формами ФП и больных без ФП выявлено, что более значительные отличия функционального состояния почек ассоциируются с перманентной формой ФП, тогда как при сравнении больных с кардиоренальным синдромом с пароксизмальной/персистирующей ФП и больных с синусным ритмом отмечена только тенденция к различиям. Усугубление же почечной дисфункции на фоне перманентной формы ФП по сравнению с пароксизмальной/персистирующей ФП на фоне кардиоренального синдрома соответствовало нашим ожиданиям. Предположения об этом носили не вполне эмпирический характер и основывались на результатах проведенного ранее исследования, в котором была выявлена ассоциация ЧСС во время эпизода ФП как с гломерулярным, так и с тубулярным и смешанным фенотипами ренальной дисфункции у лиц с персистирующей ФП в сочетании с СНсФВ [13]. Представление о частотно-зависимой прогрессии почечной дисфункции, ассоциированной с сосудистым ремоделированием, подтверждается рядом исследований других авторов [161, 188, 232]. Исследований, которые представляли бы сравнительную

характеристику перечисленных особенностей почечной функции у пациентов с различными формами ФП, практически нет.

Следует, однако, отметить, что и при оценке сопутствующей терапии, в частности, диуретической, были выявлены примечательные различия, которые сыграли определенную роль в формировании указанных особенностей ренальной дисфункции у пациентов с КРС в сочетании с различными формами ФП. Как известно, многие группы препаратов, применяемых у больных с ХСН, обладают нефропротективным эффектом [58, 220, 226]. В настоящем исследовании наличие ХСН обусловило высокую частоту приема блокаторов РААС (ИАПФ/АРА/АРНИ) или БАБ без статистически значимых различий ни между группами с ФП и синусным ритмом, ни при сопоставлении групп с различными клиническими формами ФП (по понятной причине исключение составили пациенты с ФП, но без критериев кардиоренального синдрома). При этом были выявлены существенные различия в диуретической терапии. Так, пациенты с любыми формами ФП значительно чаще, нежели пациенты с синусным ритмом, получали терапию петлевыми диуретиками и АМКР, что, по всей видимости, было связано с более тяжелым течением ХСН на фоне присоединившейся ФП. При сравнении терапии пациентов с кардиоренальным синдромом и различными клиническими формами ФП было отмечено, что пациенты с пароксизмальной/персистирующей ФП чаще получали тиазидные диуретики, а в лечении пациентов с постоянной формой ФП преобладали петлевые диуретики. Частота назначения АМКР не различалась. Данный факт представляет интерес в связи с тем, что, по данным различных авторов, у больных с ФП в сочетании с ХСН в назначениях обычно преобладает группа АМКР с долей от 15% до 52% над петлевыми диуретиками, которые обычно назначаются в РФ с частотой от 11% до 30% [24, 32]. В настоящем исследовании доля петлевых диуретиков несколько преобладала над АМКР. По-видимому, определенный вклад в коррекцию терапии вносит наличие ренальной дисфункции, которая часто удерживает врача от полипрагмазии и

приводит к ошибкам или избыточной осторожности при назначениях. Существуют исследования, которые указывают, что СКФ <45 мл/мин/м² для большинства врачей общей практики является сигналом к значительному сокращению как групп, так и доз назначаемых препаратов [151]. Поскольку для самого часто применяемого больными в настоящем исследовании АМКР – спиронолактона – существуют известные ограничения для применения при ХСН (СКФ <30 мл/мин/м²), а для петлевых диуретиков подобных ограничений нет, при ведении больного с ХСН и ФП с присоединившейся ХБП врач отдаст предпочтение менее «опасным» с т.з. ограничений по СКФ препаратам – петлевым диуретикам. В настоящем исследовании доля больных с СКФ 30-44 мл/мин/м² достигала 23%, что и могло послужить преобладанию петлевых диуретиков в структуре лекарственных средств, принимавшихся пациентами на момент первичного обследования.

Результаты нашего исследования демонстрируют преимущества цистатина С и СКФ, рассчитанной на его основе, для оценки функционального состояния почек у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с ФП. Цистатин С обладает рядом преимуществ перед креатинином в оценке функционального состояния почек, в частности, менее зависим от диуретической терапии, состояния мускулатуры (в т.ч. миокарда предсердий), более ассоциирован с кардиоспецифическими маркерами, например, NT-proBNP и высокочувствительным тропонином Т, что демонстрирует его больший диагностический потенциал у специфической группы больных, имеющих сочетанное поражение сердца и почек [104, 203, 252]. У пожилых людей может наблюдаться ложная нормализация концентрации креатинина, которая происходит не за счет сохраненной фильтрационной способности почек, а за счет дефицита мышечной массы, что потенциально может приводить к гиподиагностике ХБП [261]. Цистатин С позволяет выявить ХБП (по критерию СКФ (СКD-EPI_{cys} <60 мл/мин/1,73м²)) даже в случаях, когда регистрируется нормальная СКФ (СКD-EPI_{cre}). Результаты нашего исследования полностью подтверждают приведенные выше данные. Мы

отметили, что уровень СКФ (СКД-ЕРІсус) был в среднем на 10% ниже, чем СКФ (СКД-ЕРІсре). Особенный интерес представило выявление СКД-ЕРІсус <60 мл/мин/1,73м² среди пациентов в группе больных с ФП без кардиоренального синдрома: при включении пациентов в эту группу мы исключали наличие нарушения фильтрационной функции почек по критерию СКД-ЕРІсре >60 мл/мин/1,73м², а при оценке СКФ по СКД-ЕРІсус почти у ¼ пациентов было выявлено снижение СКФ. Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают полученные Е. Zamora et al. данные о том, что применение формулы на основании цистатина С позволяет реклассифицировать стадию ХБП у больных с ХСН в 18-23% случаев, в особенности у больных со среднетяжелой ХБП (СКФ (СКД-ЕРІсре) 59-30 мл/мин/1,73м²) [326].

При сравнении групп пациентов с кардиоренальным синдромом с различными формами ФП с больными без нарушений ритма выявлены более выраженные различия в СКФ (СКД-ЕРІсус), чем в СКФ (СКД-ЕРІсре). При оценке СКФ (СКД-ЕРІсус) группа пациентов с перманентной формой ФП имела более выраженное снижение СКФ по сравнению с пациентами с синусным ритмом, чем группа пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП, что вполне согласуется с приведенными выше данными о влиянии продолжительности эпизодов ФП на почечную дисфункцию [239]. Стоит отметить, что при оценке СКФ на основании цистатина С статистически значимые отличия от пациентов с КРС в сочетании с синусным ритмом были отмечены при любой клинической форме ФП (в отличие от расчетов СКФ на основании креатинина, где значимые различия были выявлены только при сравнении больных с синусным ритмом с больными с постоянной формой ФП, но не с больными с пароксизмальной/персистирующей ФП). Поскольку данное обстоятельство потенциально было связано с особенностями диуретической терапии, то отсутствие подобного наблюдения в случае определения СКФ на основании цистатина С подчеркивает его независимость от терапии диуретиками, что особенно важно в условиях ХСН [104].

При интерпретации полученных результатов мы традиционно столкнулись с отсутствием данных о взаимосвязи цистатина С и СКФ (СКД-EPICys) с клинической формой ФП. Между тем, результаты нашего исследования демонстрируют значительные различия концентрации цистатина С и СКФ (СКД-EPICys) при пароксизмальной/персистирующей ФП и перманентной формой ФП в условиях кардиоренального синдрома, а также наличие корреляции формы ФП и уровня цистатина С. В нашем исследовании СКФ (СКД-EPICys) продемонстрировала прогностическую ценность в отношении развития любых форм ФП.

Результаты нашего исследования демонстрируют клиническую значимость экскреции альбумина с мочой у больных с ФП. Отмечена значительная интенсификация экскреции альбуминов с мочой у больных кардиоренальным синдромом и с пароксизмальной/персистирующей, и с перманентной формой ФП по сравнению с пациентами без нарушений ритма. Это вполне согласуется с результатами исследований, демонстрирующих влияние ФП на альбуминурию [40]. Обращает на себя внимание, что среди больных с ФП без кардиоренального синдрома, при СКФ (СКД-EPICre) >60 мл/мин/1,73м² ряд лиц имели повышенную экскрецию альбумина. На возможность ФП провоцировать усиление экскреции альбуминов в отсутствие снижения СКФ также имеются указания в некоторых источниках [115, 181]. Интересным представляется факт, что, при наличии значительных различий в интенсивности экскреции альбуминурии, ассоциированной с любой формой ФП в сравнении с пациентами без ФП, при сравнении альбуминурии в группах пациентов с кардиоренальным синдромом и разными клиническими формами ФП не было выявлено различий. То есть, развитие любой ФП провоцирует интенсификацию экскреции альбумина без взаимосвязи с СКФ. Объяснение такой особенности, возможно, кроется в находке S. Geurts и соавт, которые провели ряд менделевских рандомизированных исследований и показали, что ФП и альбуминурия имеют сходные генетически детерминированные паттерны, менее подверженные влиянию различных приобретенных факторов,

чем, например, СКФ [115]. Это позволяет предположить большую предикторную ценность альбуминурии как фактора риска развития ФП, и в нашем исследовании мы получили подтверждение этой гипотезы.

Особенности кардиальной дисфункции, выявленные у пациентов с кардиоренальным синдромом в условиях различных форм сердечного ритма.

В нашем исследовании у больных с кардиоренальным синдромом наличие ФП приводило к более выраженным изменениям геометрии и функции левых отделов сердца, чем у больных без нарушений ритма, преимущественно за счет дилатации ЛП при сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Это в значительной степени соответствует данным, приводимым другими авторами. Так, Mesquita T.R.R. соавт. продемонстрировали в эксперименте, что ассоциированное с возрастом ремоделирование ЛП в условиях сохраненной ФВ ЛЖ ассоциировано с увеличением ЛП, фиброзом, патологией проводящей системы и узловой дисфункцией, создающими субстрат для формирования ФП [210]. Обращает на себя внимание также, что у больных кардиоренальным синдромом перманентная форма ФП характеризуется значительно более низкой ФВ ЛЖ (в пределах нормальных значений), чем пароксизмальная/персистирующая ФП, что, в частности, подтверждается результатам исследования Виноградовой Н.Г. соавт, проведенного у почти 600 больных ХСН в сочетании с различными клиническими формами ФП [5].

Важным параметром структурно-функциональной оценки сердца у больных с ФП является размер ЛП. Примечательно, что при сравнении размеров и индексированных показателей ЛП у больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с любой формой ФП и больных с синусным ритмом выявлены значительные различия по ИОЛП (объем ЛП/ППТ >34 мл/м²) [стар рек-ции?], и тем более по ИОЛП для больных с ФП (объем ЛП/ППТ >40 мл/м²) [нов рек-ции], а при сравнении пациентов с различными формами ФП в сочетании с кардиоренальным синдромом значительные различия были отмечены только по ИОЛП >34 мл/м², без значимых различий при объеме

ЛП/ЛПТ >40 мл/м². Можно предположить, это связано с тем, что в отсутствие ФП не происходит прогрессивного увеличения ЛП, поэтому различия в размере ЛП между пациентами с ФП и без нее носят линейный характер, а в случае длительно текущей ФП любых клинических форм увеличение ЛП происходит по U-кривой, ввиду чего какая-то часть больных получает значительное увеличение ЛП вне зависимости от формы ФП. Данное утверждение носит характер предположения и основывается на косвенных признаках, представленных другими исследователями [276]. Отметим также, что предикторным для пароксизмальной/персистирующей ФП в настоящем исследовании стал ИОЛП 33 мл/м² и выше, то есть, даже отсутствие выраженной дилатации ЛП в условиях кардиоренального синдрома несет риск последующего развития ФП.

В нашем исследовании ДД ЛЖ носила более выраженный характер у больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с любой формой ФП по сравнению с пациентами с синусным ритмом. Мнения исследователей относительно оценки ДД на фоне ФП противоречивы, в основном в связи с техническими сложностями при оценке трансмитрального кровотока в условиях аритмии [54, 244]. Тем не менее, результаты большинства исследований подтверждают негативный вклад ФП в формирование ДД, в особенности в условиях снижения ФВ ЛЖ и значительного увеличения ЛП [145]. При сравнении показателей ДД между группами больных с различными клиническими формами ФП значительные различия выявлены не были.

Выявленные особенности течения и развития кардиоренального синдрома в зависимости от ЧСС

Многие годы дискуссионным остается вопрос о преимуществах стратегий контроля ритма или контроля ЧСС у больных с ФП. Результаты настоящего исследования демонстрируют преимущества стратегии контроля ритма независимо от формы ФП (пароксизмальной или персистирующей, в т.ч. длительно персистирующей). Так, результаты проведенного в настоящем исследовании анализа демонстрируют, что более продолжительные и частые

эпизоды ФП на фоне КРС ассоциированы с более выраженным снижением ФВ ЛЖ (в пределах нормальных значений, а в случае с частотой эпизодов более 1 раза в месяц – в пределах умеренно сниженной ФВ ЛЖ), более выраженной дилатацией ЛП (оцененной как по объему ЛП, так и по его индексированному значению), а также по выраженности миокардиального стресса, оцененного по концентрации NT-proBNP. В нашем раннем исследовании были получены ассоциации ЧСС с различными критериями кардиальной дисфункции, прежде всего с эхокардиографическими показателями ДД (E/A, septal e', lateral e), а также с NT-proBNP и sST2 у больных с персистирующей ФП с СНсФВ [13]. Результаты настоящего исследования подтверждают полученные ранее результаты и у больных с пароксизмальной/персистирующей ФП в условиях кардиоренального синдрома.

Между тем, данные, полученные исследователями на этот счет, можно назвать противоречивыми. Так, R. Prakash et al. представили в 2022 году результаты рандомизированного исследования, где к 411 пациентам с умеренно тяжелой ХСН и частой пароксизмальной или длительно персистирующей формой ФП применялись стратегии контроля либо ритма, либо ЧСС [241]. Результаты исследования не продемонстрировали явных преимуществ какой-либо стратегии в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов; была отмечена тенденция к улучшению прогноза при применении стратегии контроля ритма. Исследование AFFIRM, проведенное в 2002 году, не выявило значительных преимуществ ни у одной из основных стратегий лечения ФП; однако 18 лет спустя исследование EAST-AFNET 4 уверенно характеризует подход контроля ритма как существенно более выигрышный, что в первую очередь связано с прогрессом в медицинских технологиях [257].

Особенности состояния артериальной стенки, выявленные у пациентов с кардиоренальным синдромом в условиях различных форм сердечного ритма.

Скорость пульсовой волны в аорте как интегральный показатель жесткости сосудистой стенки проявила себя в нашем исследовании как один из самых многообещающих предикторов развития ФП у больных с кардиоренальным синдромом. Повышение жесткости артериальной стенки, по нашим данным, почти в 6 раз увеличивает риск развития ФП, в большей степени это относится к пароксизмальной/персистирующей форме. В настоящее время внимание многих исследователей обращено к этому параметру, и их данные наглядно свидетельствуют о том, что повышение жесткости артерий (оцененное в большинстве случаев по скорости пульсовой волны в аорте) увеличивает риск развития ФП, усиливает интенсивность клинических проявлений уже существующей ФП, снижает эффективность терапевтической стратегии «контроль ритма» [304]. Обращает на себя внимание значительное различие показателей $PWVa_0$ между пациентами с кардиоренальным синдромом в сочетании с ФП и без нее, тогда как сравнение этого показателя между группами больных с разными клиническими формами ФП не демонстрирует значительных различий. Наши данные совпали с результатами исследования, проведенного в 2021 г. Т. Shchetynska-Marinova и соавт, которые также показали значительный вклад жесткости артериальной стенки в развитие ФП и ухудшение прогноза независимо от формы ФП [275].

Таким образом, выявлен ряд особенностей течения и развития кардиоренального синдрома при наличии ФП вообще, а также в зависимости от клинической формы ФП. Так, наличие ФП ассоциируется с более выраженной кардиальной дисфункцией, выраженными нарушениями геометрии сердца и тяжестью ХСН. ФП также неблагоприятно влияет на ренальную дисфункцию, усугубляя ее течение, оказывая влияние как на тубулоинтерстициальную, так и на фильтрационную функцию. У больных с кардиоренальным синдромом присоединение ФП повышает жесткость артериальной стенки за счет повышенной активности образования фиброза. Наконец, ФП ассоциируется с выраженными нарушениями обмена железа, особенно в части ЛЖД.

Результаты настоящего исследования также демонстрируют некоторые существенные различия в развитии кардиоренального синдрома в зависимости от клинической формы ФП. Так, постоянная форма ФП, по сравнению с пароксизмальной/персистирующей ФП, ассоциируется с большей тяжестью миокардиального стресса, более выраженным снижением СКФ, оцененной как по креатинину, так и по цистатину С, но с одинаковой интенсивностью экскреции белка за пределами нормальных значений, с большей частотой и выраженностью ЛЖД и с большей вовлеченностью периферических артерий в патологический процесс ремоделирования сердечно-сосудистого контура. При этом присоединение к кардиоренальному синдрому любой формы ФП ухудшает не только его течение, но и оказывает негативное влияние на прогноз, ускоряя и увеличивая частоту развития конечных точек, включая не только аритмические осложнения, но и декомпенсацию ХСН.

Маркеры повышенного риска развития ФП, выявленные у пациентов с кардиоренальным синдромом.

В современной кардиологии роль лабораторных маркеров трудно переоценить [114, 121].

В качестве «опорного» маркера был оценен NT-proBNP – классический диагностический параметр и надежный предиктор неблагоприятного прогноза при ХСН и ФП [217]. Как и ожидалось, NT-proBNP продемонстрировал прогностическую ценность как в отношении развития любых форм ФП у больных с кардиоренальным синдромом, так и в отношении более тяжелого течения перманентной формы ФП, чем пароксизмальной/персистирующей ФП, в условиях кардиоренального синдрома.

В наших предшествующих исследованиях мы выявили сильную корреляцию NT-proBNP с относительно новым, но многообещающим маркером тяжести и прогноза ХСН – sST2 у больных с персистирующей ФП и ХСНсФВ [26]. В настоящем исследовании sST2 подтвердил свою диагностическую и прогностическую ценность в отношении тяжести ХСН при различных формах ФП при отсутствии различий в клинической манифестации

и тяжести последующего течения заболевания, а также предикторную ценность в отношении развития ФП в любой клинической форме. Так, в отношении риска развития перманентной формы ФП его чувствительность и специфичность оказались выше, чем у NT-proBNP. Многочисленные исследования демонстрируют недостатки NT-proBNP как диагностического и прогностического маркера при сочетании ХСН с такими состояниями и заболеваниями, как ФП, ХБП [148]. В 2017 году American College of Cardiology (ACC) впервые включил sST2 в рекомендации по лечению ХСН в качестве вспомогательного маркера, предложенного к использованию именно в тех случаях, когда существует избыточное стороннее влияние на концентрацию NT-proBNP [318]. Результаты нашего исследования в полной мере подтверждают целесообразность использования sST2 для диагностики и оценки прогноза у больных ХСН в сочетании с разными клиническими формами ФП и значительным нарушением функции почек.

Роль фиброза как одного из ключевых компонентов ремоделирования миокарда, способствующего развитию ФП, определена, однако представления о конкретных механизмах развития фиброза, путях реализации нейрогуморальной дисрегуляции, приводящих к существенной структурно-функциональной перестройке миокарда, в том числе предсердий, остаются неполными, представленными в эксперименте, требующими дальнейшего анализа в отношении возможности дальнейшей клинической имплементации [7]. Помимо маркеров, представленных в настоящей работе – TIMP-1, sST2, NGAL,- различные авторы предлагают также галектин 3, тканевый фактор роста β 1, фибронектин и ряд других, однако большинство исследований, оценивающих эти маркеры, носит экспериментальный характер и их применение в реальной клинической практике дискуссионно [17, 25, 34, 96, 203]. TIMP-1 и sST2 внедрены в клиническую практику и рекомендованы к использованию для оценки прогноза у больных ХСН в рамках комплексного обследования, однако указывается на их преимущества по сравнению с ANP и BNP [98, 318]. По данным Y. Sun et al. [288], пароксизмальная форма ФП

ассоциируется с повышением уровней sST2 и TIMP-1, но их прогностическая ценность в отношении ФП не так велика, как, например, размеры левого предсердия, возраст или концентрация NT-proBNP. G. Vergaro et al. [Vergaro G.,] анализировали предикторную ценность sST2 в сравнении с NT-proBNP в отношении развития сердечно-сосудистых событий у больных с ХСН и продемонстрировали значительное увеличение частоты неблагоприятных исходов у пациентов с высокой концентрацией sST2 в сыворотке при нормальном содержании NT-proBNP. В нашем исследовании sST2 представлен как более сбалансированный и чувствительный предиктор постоянной формы ФП, чем NT-proBNP. В условиях КРС, когда нарушенная функция почек способствует нарушению метаболизма NT-proBNP, рассматриваемый маркер sST2 закономерно демонстрирует большую ценность в качестве предиктора ФП. Большая часть представленных данных о роли sST2 в развитии и течении ФП касается непостоянных форм. Показано, что повышенная концентрация sST2 является предвестником впервые развившейся ФП у больных ишемической болезнью сердца [94]. Также есть данные о роли sST2 в оценке риска рецидива ФП после электрической кардиоверсии [171]. Данных о клинической ценности sST2 в прогнозировании развития и течения постоянной формы ФП недостаточно, но результаты нашего исследования свидетельствуют о перспективности применения этого маркера. В настоящей работе ценность TIMP-1 как предиктора ФП оказалась ниже, чем у sST2. Однако убедительные данные о том, что TIMP-1 служит надежным маркером рецидива ФП после кардиоверсии, делает его применение более обоснованным у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП [288]. В условиях КРС увеличение концентрации TIMP-1 ассоциировано в большей степени с явлениями застоя и снижением ренального клиренса, чем с частотно-зависимой перестройкой сердца и сосудов [275]. С учетом этих данных TIMP-1 представляется маркером фиброза, в большей степени ассоциированного с КРС, чем с ФП.

В качестве предикторов развития ФП в нашем исследовании также выступили UACR и СКФ (СКД-EPiCys). Интенсивность экскреции альбумина с мочой является известным фактором, усугубляющим течение ХСН [278]. Ряд немногочисленных исследований указывает также на связь UACR и риска развития ФП без привязки к ее клинической форме [272]. В нашем исследовании UACR демонстрирует предикторные свойства в отношении постоянной формы ФП, но не пароксизмальной/персистирующей. Вероятно, это объясняется тем, что при сравнении групп больных с различными клиническими формами ФП и больных с синусным ритмом статистически значимые различия в значении UACR были получены между пациентами с постоянной формой ФП и с синусным ритмом. Между пациентами с пароксизмальной/персистирующей ФП и пациентами с синусным ритмом статистически значимых различий получено не было. Снижение СКФ(СКД-EPiCys), наряду с соответствующим повышением уровня цистатина С, по данным ряда авторов, повышает риск развития ФП (без дифференцировки по клиническим формам) у больных с ХСН [87, 89]. Результаты нашего исследования определили СКФ, рассчитанную на основе цистатина С, как надежный предиктор развития как постоянной, так и пароксизмальной/персистирующей ФП. Проводя субанализ таких крупных клинических исследований, как ARISTOTLE и RE-LY, Z. Hijazi et al. продемонстрировали, что модификация шкалы риска кровотечений у больных ФП - ABC (age, biomarkers, clinical history) - путем расширения ряда биомаркеров с включением цистатина С для оценки СКФ повышает ее валидность и обеспечивает преимущество даже по сравнению со шкалой HAS-BLED и новой шкалой ORBIT [138].

Среди не лабораторных параметров предикторные свойства в отношении развития ФП проявили ИОЛП и СПВао (PWVao). ИОЛП является одним из наиболее подтвержденных и достоверных предикторов развития ФП по данным множества авторов и исследования [39, 40, 229]. В качестве предиктора пароксизмальной/персистирующей ФП точкой отсечения для

ИОЛП было получено значение >34 мл/м², что полностью соответствует признанной и используемой в Клинических рекомендациях величине [2, 140, 149]. Предикторное значение для постоянной формы ФП было даже ниже – 33 мл/м². По данным источников, постоянная форма ФП обычно ассоциируется с большими значениями ИОЛП, чем пароксизмальная/персистирующая ФП [170]. В настоящем исследовании при сравнении ИОЛП у больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с постоянной или пароксизмальной/персистирующей ФП не было получено статистически значимых различий в медиане ИОЛП, однако было отмечено, что доля пациентов с ИОЛП >34 мл/м² в условиях постоянной формы ФП составляет более 90%, тогда как среди пациентов с пароксизмальной/персистирующей ФП – около 50%. Можно предположить, что у больных с кардиоренальным синдромом сопутствующие более выраженные (чем при пароксизмальной/персистирующей ФП) нарушения ренальной функции (а возможно, и феррокинетики и фиброзирующих процессов) приводят к развитию постоянной формы ФП даже в условиях менее выраженных изменений геометрии ЛП.

Изменения жесткости артериальной стенки у пациентов с КРС изучаются весьма активно [117, 118]. Взаимосвязь ФП и артериальной жесткости активно изучается в последние годы, однако данных по этому вопросу недостаточно, тем более крайне мало данных о состоянии артериальной стенки в зависимости от клинической формы ФП. По результатам нашего исследования оценка артериальной жесткости (по СПВ в аорте) служит весьма надежным предиктором развития как постоянной, так и пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом. Так, повышение СПВ (PWV_{ao}) более 8,0 м/с увеличивает риск развития постоянной формы ФП в 1,9 раза, пароксизмальной/персистирующей ФП – в 1,8 раза в условиях сочетанного поражения сердца и почек. Полученные данные отражают тенденцию, прослеживаемую в современных исследованиях, когда процессы периферического фиброза тесно

ассоциированы с предсердным фиброзом, и ценность показателей жесткости сосудистой стенки в отношении оценки риска ФП оценивается как высокая [44, 118, 243]. Имеются также данные о наличии взаимосвязи между концентрацией sST2 и жесткостью периферического сосудистого контура [161].

Таким образом, реализованы задачи настоящего исследования по выявлению предикторов различных клинических форм ФП у больных с кардиоренальным синдромом. Так, в условиях кардиоренальной дисфункции определенные уровни СКФ (СКД-EPICys), UACR, sST2, NT-proBNP, TIMP-1, PWV_{ao}, ИОЛП могут служить предикторами развития постоянной формы ФП; и определенные уровни СКФ (СКД-EPICys), E/e', sST2, NT-proBNP, TIMP-1, PWV_{ao}, ИОЛП – предикторами развития пароксизмальной/персистирующей ФП.

Оценка прогноза у больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от фенотипа ФП

Прогнозирование течения заболевания является приоритетом не только в настоящем исследовании, но и в реальной клинической практике, поскольку определяет интенсивность медицинского вмешательства, возможные точки контроля, позволяет учитывать «слабые места» как в терапии, так и в течении самих заболеваний. В нашем исследовании для оценки прогноза было проведено активное наблюдение продолжительностью 17,0 [12,0; 23,0] месяца. Это позволило сопоставить полученные нами данные с результатами таких крупных регистров, как GLORIA-AF (ФП и ХСН; 2 года наблюдения), пилотного исследования EORP-AF (ФП и ХСН; 1 год наблюдения) и последовавшего за ним EORP-AF Long-Term General Registry (ФП и ХСН; 1 год наблюдения), исследования RACE-V (наблюдение через 1 год и 2,5 года), исследования GUSTO-III (ФП и ХБП; 1 год наблюдения) [50, 97, 187, 254, 282, 314]. В качестве основных точек были приняты случаи смертельных исходов и госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии, включая госпитализации по поводу ухудшения ХСН.

Данные о структуре смертности больных в зависимости от фенотипа ФП чрезвычайно противоречивы. По некоторым данным пароксизмальная/персистирующая ФП способствует наступлению смертельных исходов, ассоциированных с внезапной сердечной смертью и (реже) с инсультом [3]. Следует отметить, что большинство исследователей связывают худший прогноз при пароксизмальной ФП с меньшей интенсивностью терапии, в частности, более редким назначением антикоагулянтов [103, 242]. Встречаются, однако, и противоположные мнения. G. Burkman соавт. продемонстрировали преимущества стратегии контроля ритма в обеспечении благоприятного прогноза у больных с тяжелой ХСН в сочетании с ФП, так как сокращение эпизодов ФП улучшает систолическую функцию ЛЖ [65]. Также в работе О.С. Орлова по изучению тахикардия-индуцированной кардиомиопатии у больных с различными клиническими вариантами ФП большая частота летальных исходов наблюдалась в группе пациентов с постоянной формой ФП при одинаковой исходной тяжести ХСН и одинаковой частоте последующих событий, связанных с ХСН [22]. Результаты регистра EORP-AF Pilot представляют перманентную форму ФП как увеличивающую сердечно-сосудистый риск в целом, но демонстрируют различия в структуре смертности больных с ФП в зависимости от формы: так, среди причин смертей при пароксизмальной форме ФП преобладали жизнеугрожающие аритмии и острый инфаркт миокарда, при длительно персистирующей ФП – ишемический инсульт и инфаркт миокарда, при перманентной – ХСН [187]. Результаты проведенного позже регистра EORP-AF Long-Term General Registry демонстрируют, что у больных, получающих лечение в соответствии со стратегией контроля ЧСС выше, чем приверженных терапии в стратегии контроля ритма, выше частота как смертельных исходов (7,20 на 100 пациенто-лет vs 4,4 на 100 пациенто-лет), так и комpositной конечной точки (11,50 на 100 пациенто-лет vs 6,90 на 100 пациенто-лет) в течение первого года наблюдения [254]. По этим же данным наибольшая частота развития смертельных исходов ассоциирована с

впервые выявленной ФП, что в очередной раз подчеркивает необходимость формирования настороженности у врачей-кардиологов и врачей первичного звена в отношении контроля факторов риска развития ФП у всех пациентов с синусным ритмом при наличии сопутствующей патологии, особенно ХСН и ХБП. Вообще, тяжесть сопутствующей патологии в большинстве исследований не учитывается, хотя единогласно указывается на необходимость оценки ее влияния [3]. По нашим данным перманентная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом вносит более существенный вклад в частоту и скорость наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, чем пароксизмальная/персистирующая ФП, но прогноз у включенных пациентов нельзя рассматривать вне контекста нозологической триады, служившей предметом изучения.

У пациентов с кардиоренальным синдромом его компоненты сами по себе, а также назначаемая по их поводу терапия, могут служить факторами, отягчающими прогноз, увеличивающими количество, частоту и скорость наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. По данным исследования GUSTO-III, ренальная дисфункция служила предиктором неудачи стратегии ритм-контроля, однако ни в краткосрочном периоде, ни при долгосрочном наблюдении не было отличий во влиянии ее на прогноз в зависимости от наличия перманентной или пароксизмальной/персистирующей ФП [314]. Данные о влиянии ХБП на перспективы и успех стратегии контроля ритма противоречивы. Отмечается, что ренальная дисфункция снижает эффективность РЧА [182] или медикаментозной кардиоверсии [78, 165], но не указывается как фактор, влияющий на спонтанное восстановление ритма [198].

Включенные пациенты с постоянной формой ФП чаще получали терапию петлевыми диуретиками по поводу ХСН. Прием петлевых диуретиков, по данным многих исследований, способен увеличивать частоту внезапной сердечной смерти у пациентов с скомпрометированной функцией ЛЖ за счет развития гипонатриемии и гипокалиемии [153, 319]. Неадекватная

оценка функции почек может приводить к передозировке антиаритмических препаратов, назначаемых пациентам с ФП [100, 261, 292], антикоагулянтов [242].

Поскольку в нашем исследовании пациенты с постоянной формой ФП отличались, в сравнении с пациентами с пароксизмальной/персистирующей ФП, большей тяжестью ХБП, проявлявшейся как в значительном снижении СКФ, так и более высокой интенсивностью экскреции альбуминов с мочой, более частым приемом петлевых диуретиков, можно предположить, что ХБП внесла свой негативный вклад в развитие большей частоты неблагоприятных исходов именно у этой группы пациентов.

Влияние ХСН на течение и прогноз ФП описано многими исследователями. Среди факторов ХСН, способствующих развитию сердечно-сосудистых исходов у больных с ФП, отмечаются ФВ ЛЖ [316], ИОЛП [5, 6], NT-proBNP [241], sST2 [172, 291, 303]. Все они имели патологическое представительство, более выраженное в группе пациентов с КРС в сочетании с постоянной формой ФП, нежели с пароксизмальной/персистирующей ФП. Таким образом, тяжесть и течение ХСН служили причиной плохого прогноза у больных в дополнение к постоянной форме ФП.

Приведенные выше соображения позволяют рассуждать о том, что развитие ФП у пациента с кардиоренальным синдромом всегда обуславливает значительное его ухудшение, имеющее некоторые специфические черты в зависимости от клинической формы ФП. В свою очередь, кардиоренальный синдром создает предпосылки для возможного развития ФП на фоне специфических структурно-функциональных изменений сердца, нарушений фильтрационной функции почек, повышения жесткости артерий, супрессии коллагенолиза. В условиях развившейся ФП обогащение арсенала диагностических средств для максимально ранней и/или аккуратной верификации сопутствующих ХСН и ХБП, а следовательно, и для адекватной оценки потенциальных рисков, позволит замедлить прогрессирование ренальной и кардиальной дисфункции и улучшить прогноз. У любых больных

с ХСН, ХБП или их сочетанием крайне важной задачей является настороженность в отношении потенциального развития ФП, и, следовательно, активный мониторинг лиц, имеющих специфические признаки – предикторы возможного нарушения ритма, спектр традиционных исследований для выявления которых может быть расширен за счет некоторых дополнительных, но информативных маркеров, следствием чего станет более раннее выявление латентной ФП с соответствующим своевременным вмешательством и улучшением прогноза.

ВЫВОДЫ

1. Формирование кардиоренального синдрома зависит от основного сердечного ритма: наличие перманентной формы ФП ассоциируется с более высокой частотой коморбидности, более тяжелой ХСН, оцененной по уровню NT-proBNP, с более выраженным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца и артериальной стенки, и более выраженной ХБП, характеризующейся значительным снижением фильтрационной функции почек и увеличением экскреции альбумина с мочой в сочетании с высокой частотой ЛЖД, достигающей 67,3%, в отличие от пациентов с кардиоренальным синдромом на фоне синусового ритма.

2. Среди 22 кандидатов-предикторов наибольшую ценность в отношении риска развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом продемонстрировали 7 показателей: СКФ (СКД-EPiCys), равная 31 мл/мин/1,73м² и ниже, UACR – 347 мг/г и выше, sST2 – 65 нг/мл и выше, NT-proBNP – 581 пг/мл и выше, TIMP-1 – 105 нг/мл и выше, PWV_{ао} - 8,0 м/с и выше, индексированный объем ЛП - 33 мл/м² и выше.

3. Наличие перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом ассоциируется с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельных исходов, уже в течение года наблюдения.

4. Персистирующая/пароксизмальная форма ФП взаимосвязана с более выраженными проявлениями кардиоренального синдрома на фоне множественной коморбидной патологией в отличие от больных с синусовым ритмом или ФП без поражения сердца и почек: более тяжелой ХСН с преобладанием умеренно сниженной ФВ ЛЖ, выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП, а также более тяжелой ХБП, характеризующейся не только с нарушениями фильтрационной, но и тубулоинтерстициальной функций почек, в сочетании с функциональным ремоделированием артериальной стенки. Формирование кардиоренального синдрома не зависит от наличия персистирующей или пароксизмальной формы ФП, а ассоциируется с более

высокой частотой пароксизмов ФП и их длительностью, а также более высокой ЧСС во время приступа.

5. Предикторную значимость в отношении риска развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом среди 33 кандидатов-предикторов продемонстрировали такие показатели, как СКФ (СКД-EPiсys) – 34 мл/мин/1,73м² и ниже, E/e' – 13 и выше, sST2 – 56 нг/мл и выше, NT-proBNP – 564 пг/мл и выше, TIMP – 105 нг/мл и выше, индексированный объем ЛП - 34 мл/м² и выше, PWV_{ао} – 8,0 м/с и выше.

6. Наличие пароксизмальной/персистирующей ФП у больных ХСН и ХБП ухудшает прогноз уже в течении года наблюдения: увеличивает риск развития сердечно-сосудистых событий, но не влияет на частоту смертельных исходов.

7. Формирование кардиоренального синдрома зависит от клинической формы ФП: при наличии перманентной формы ФП, в отличие от персистирующей или пароксизмальной формы, развивается более тяжелая ХСН, определяемая как по большей потребности в приеме петлевых диуретиков, так и по более высокому показателю NT-proBNP, и характеризующаяся более низкими показателями ФВ ЛЖ, более выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП, а также более тяжелая ХБП с более выраженным снижением СКФ в сочетании с высокой частотой ЛЖД, достигающей 51%. Экскреция альбумина/белка с мочой, состояние тубулоинтерстициальной функции почек у больных кардиоренальным синдромом не зависит от формы ФП.

8. Перманентная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом взаимосвязана с худшим прогнозом, чем пароксизмальная/персистирующая формы ФП, уже в течение года наблюдения, и проявляющимся более высокой частотой и скоростью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализации по поводу ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании и лечении полиморбидных пациентов с ФП, в особенности страдающих ГБ и перенесших ИМ, рекомендуется определять и оценивать не только диагностические маркеры ХСН, но и ХБП, сочетание данных заболеваний представляет один из вариантов хронического кардиоренального синдрома, распространенность которого в пуле пациентов кардиологического стационара высока и достигает 38,6%, что взаимосвязано с неблагоприятным прогнозом.

2. Для оценки функционального состояния почек у больных ХСН рекомендуется применение не только традиционных критериев KDIGO (2012), но и определение цистатина С и расчет СКФ по формуле, основанной на уровне цистатина С, что определяет точность оценки фильтрационной функции почек и является предиктором развития ФП.

3. Оценка экскреции альбуминов с мочой может быть ранним маркером ХБП при сохраненной фильтрационной функции почек у больных ХСН и является предиктором развития ФП на фоне существующего кардиоренального синдрома у больных с синусным ритмом.

4. Для ранней диагностики почечной дисфункции при СКФ (СКД-EPiCre) >60 мл/мин/1,73м² у больных ХСН и ФП с целью выявления кардиоренального синдрома рекомендуется определение NGAL в крови в качестве дополнительного диагностического показателя, отражающего состояние тубулоинтерстициальной функции почек.

5. При наличии кардиоренального синдрома рекомендуется выполнять не только электрокардиографическое исследование, но и длительное мониторирование ЭКГ для выявления бессимптомной формы ФП, частота которой у больных кардиоренальным синдромом достигает 56,3%, что предопределяет негативный прогноз.

6. Раннее выявление и своевременное лечение ХСН и ХБП у больных кардиологического профиля позволит предотвратить или отсрочить развитие любой клинической формы ФП.

7. Раннее выявление и адекватный медикаментозный контроль анемии и ЛЖД у больных кардиоренальным синдромом рекомендуется для предупреждения развития ФП.

8. Для определения риска развития ФП у больных кардиоренальным синдромом рекомендуется использовать новые биомаркеры в крови: статистически значимо увеличивается риск развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП при значении sST2 56 нг/мл и выше, постоянной формы ФП при значении sST2 65 нг/мл и выше, TIMP1 – 105 нг/мл и выше для любых форм ФП .

9. Учитывая худший прогноз больных кардиоренальным синдромом при наличии перманентной формы ФП, ассоциирующийся с риском смертельных исходов уже в течении года наблюдения, рекомендуется избрать предпочтительной стратегией контроль ритма у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой ФП.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты настоящего исследования демонстрируют актуальность и своевременность изучения ФП в контексте полиморбидности, в частности, в условиях сочетанного поражения сердца и почек. Несмотря на значительность доли пациентов, страдающих проявлениями этой клинической триады, как в госпитальной, так и в амбулаторной практике кардиолога или терапевта, научных данных об этом комплексе заболеваний чрезвычайно мало, а их результаты носят противоречивый характер. В связи с этим представляется весьма перспективным дальнейшее изучение эпидемиологии, патогенеза, клиники, и в особенности диагностики и прогноза у этой специфической, но отнюдь не малой страты пациентов.

Представляется актуальным расширение представлений о диагностических и прогностических возможностях в реальной клинической практике у больных с ФП для раннего выявления или улучшения качества диагностики дополнительных маркеров ХСН (sST2), ХБП (цистатин С, СКФ (СКД-EPICys), NGAL), показателей жесткости артерий (PWVao), маркеров коллагенолиза (TIMP-1); необходима дискуссия об обоснованности и преимуществах применения этих дополнительных маркеров.

Перспективным выглядит изучение возможности повышения настороженности и активного мониторинга больных с ХСН и ХБП на предмет риска возникновения ФП в реальной клинической практике с внедрением некоторых дополнительных исследований, позволяющих выявить повышенный риск.

Учитывая дискутабельность вопроса о значении клинической формы ФП для прогноза, в особенности у коморбидного пациента, можно создать

предпосылки для дифференцированного подхода к ведению пациентов с постоянной и пароксизмальной/персистирующей ФП в части контроля проявлений ХСН и ХБП с последующей разработкой методических рекомендаций об осуществлении такого подхода.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ I

Методы определения ФК ХСН по клиническим признакам

I А) Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г).

Для определения ФК ХСН по клиническим признакам была использована Шкала оценки клинического состояния в модификации В.Ю. Мареева (2000 г). (таблица 6.1). ФК ХСН устанавливался в соответствии с суммарным количеством баллов по 10 пунктам: 0 баллов – ХСН отсутствует; до 3 баллов – I ФК; 4-6 баллов – II ФК; 7-9 баллов – III ФК; 10 баллов и более – IV ФК. [36]

Таблица 6.1 - Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г).

Симптом/признак	Выраженность
Одышка	0 – нет; 1 - при нагрузке; 2 - в покое
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 – нет; 1 - увеличился
Жалобы на перебои в работе сердца	0 – нет; 1 - есть
В каком положении находится в постели	0 – горизонтально; 1 - с приподнятым головным концом (две и более подушки); 2 - плюс просыпается от удушья; 3 - сидя
Набухшие шейные вены	0 – нет; 1 – лежа; 2 - стоя
Хрипы в легких	0 – нет; 1 - нижние отделы (до 1/3); 2 - до лопаток (до 2/3); 3 - над всей поверхностью легких
Наличие ритма галопа	0 – нет; 1 - есть
Печень	0 - не увеличена; 1 - до 5 см; 2 - более 5 см
Отеки	0 – нет; 1 – пастозность; 2 – отеки; 3 - анасарка
Уровень САД	0 - более 120 мм рт. ст.; 1 - 100 - 120 мм рт. ст.; 2 - менее 100 мм рт. ст.

Г Б) Тест 6-минутной ходьбы

Для верификации ФК ХСН, определенного клинически, использовался тест 6-минутной ходьбы (таблица 6.2). После разъяснения задачи пациент проходил дистанцию за 6 минут в приемлемо быстром для него темпе, время, затраченное на остановки для отдыха, включалось в общий зачет, результат подсчитывался в метрах. В зависимости от пройденного пациентом расстояния определялся ФК ХСН [36].

Таблица 6.2 – Оценка ФК ХСН по результатам теста 6-мин ходьбы.

ФК ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы
Отсутствие симптомов ХСН	> 551
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	<150

ПРИЛОЖЕНИЕ II

Критерии верификации ХБП и определение степени тяжести ХБП в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [12, 155, 159].

Таблица 6.3 – Стадии экскреции альбумина/белка с мочой по соотношению альбумин/креатинин мочи в утренней порции

Стадии	A1	A2	A3
Характеристика	Нормальная или незначительно повышена	Высокая	Очень высокая
Соотношение альбумин/креатинин мочи	<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль

Таблица 6.4 – Стадии ХБП по уровню СКФ (СКD-EPI)

Стадия	Характеристика	СКФ, мл/мин/1,73м ²
C1	Нормальная или высокая	≥90
C2	Незначительно снижена	60–89
C3a	Умеренно снижена	45–59
C3b	Существенно снижена	30–44
C4	Резко снижена	15–29
C5	Почечная недостаточность	<15

Для определения стадии ХБП подсчет СКФ проводился по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Для оценки выраженности симптомов ФП и ее влияния на повседневную деятельность в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года использовалась шкала EHRA (рис. 6.1) [2].

Модифицированная шкала EHRA

Класс EHRA	Проявления	Описание
I	Симптомов нет	ФП не вызывает симптомов
IIa	Легкие симптомы	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	Средневыраженная симптоматика	Ощущения, связанные с ФП, беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	Выраженная симптоматика	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	Инвалидизирующие симптомы	Нормальная повседневная активность невозможна

Сокращение: ФП – фибрилляция предсердий.

© Российский кардиологический журнал 2021; 26(7), стр. 251

Рисунок 6.1 – Модифицированная шкала EHRA для оценки выраженности симптомов ФП [2].

У всех пациентов с ФП в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года была проведена оценка риска тромбоэмболических осложнений с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc (рис. 6.2) [2].

**ФР инсульта и СЭ у больных ФП
и их значимость в баллах (шкала CHA₂DS₂-VASc)**

Факторы риска	Баллы
C — хроническая сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
H — артериальная гипертензия	1
A — возраст >75 лет	2
D — диабет	1
S — ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе	2
VASc — сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

© Российский кардиологический журнал 2021; 26(7), стр. 252

Рисунок 6.2 – Факторы риска инсульта и системных эмболий у больных ФП и их значимость в баллах (шкала CHA₂DS₂-VASc) [2].

У всех пациентов с ФП в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года была проведена оценка риска кровотечений с использованием шкалы HAS-BLED (рис. 6.3) [2].

Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика#	Число баллов
H	Гипертензия	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
Максимум 9 баллов		

© Российский кардиологический журнал 2021; 26(7), стр. 252

Рисунок 6.3 – Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED [2].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдошина, С.В. Оценка риска развития острого повреждения почек у больных с острой сердечно-сосудистой патологией без инвазивного вмешательства / С.В. Авдошина, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. 2019. – Т.59. №12S. – С.46-56.
2. Аракелян, М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2021. – Т. 26, №7. – С. 4594.
3. Ардашев, А. В. Фибрилляция предсердий и смертность: прогностические факторы и терапевтические стратегии / А. В. Ардашев, Ю. Н. Беленков, М. Ч. Матюкевич, В. А. Снежицкий // Кардиология. 2021. – Т.61. №2. – С. 91-98.
4. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В., Венжега В.В. Анемия и железодефицит у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019. – Т. 59. №4S. – С.4-20.
5. Виноградова, Н. Г. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии / Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, И. В. Фомин, М. М. Жиркова // Кардиология. 2019. - 59(4S). – С. 51-58.
6. Виноградова, Н.Г. ЭПОХА: эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке европейской части Российской Федерации / Н.Г. Виноградова, В.Ю. Мареев, Д.С. Поляков, И.В. Фомин И.В. [и др.] // Кардиология. 2022. - Т. 62. № 4. - С. 12-19
7. Григорян, С.В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С.В.Григорян, Л.Г. Азарпетян, К.Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. 2018. – Т.9. – С.71–76.

8. Давыдов, В. В. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики / В. В. Давыдов, Е. Л. Арехина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 180-185.
9. Доржиева, В.З. Динамика функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий: взаимосвязи с системным фиброзом и жёсткостью сосудистой стенки / В.З. Доржиева, К.В. Протасов // АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2018. - Том 3, №1
10. Дружилов, М.А., Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: основные клинические характеристики пациентов в отдельных субъектах Российской Федерации / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова, О.Ю. Дружилова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. – Т.22. №4. – С.3544
11. Жиров, И. В. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН / И. В. Жиров, Н. В. Сафронова, Ю. Ф. Осмоловская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 44-57.
12. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек (ХБП)» 2021 https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
13. Козиолова, Н.А. Состояние органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма / Н.А. Козиолова, С.В. Миронова, Е.А. Полянская Е.А. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. – №.6. – С. 31–34
14. Мареев, В.Ю. Распространенность дефицита железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Данные наблюдательного одномоментного исследования / В. Ю.

- Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, Мареев Ю.В. [и др.] // Кардиология. 2022. - 62(5). – С.4-8.
- 15.Медведева, Е.А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е. А. Медведева, Н. В. Шилыева, Э. Н. Исхаков, Ю. В. Щукин // Российский кардиологический журнал. 2017. – №1. – С. 136-141.
- 16.Мелехов, А.В. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения / А.В, Мелехов // Терапия. 2017. - №2
17. Мосейчук, К.А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / К.А.Мосейчук, А.С.Синяева, Е.В. Филиппов // Доктор.Ру. 2020. – Т.19, №5. – С.14–18.
- 18.Мухин, Н. А. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума / Н. А. Мухин, П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов, [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – №6. – С. 4-8.
- 19.Насонова, С. Н. Ранняя диагностика острого повреждения почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / С. Н. Насонова, И. В. Жиров, М. В. Ледякова [и др.] // Тер Арх. – 2019. – Т. 91, № 4. – С. 67-73.
- 20.Обрезан, А. Г. Коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: выбор оптимального режима антикоагулянтной терапии / А. Г. Обрезан, А. Е. Филиппов, А. А. Обрезан // Российский кардиологический журнал. 2021. – Т.26, №5. – С. 4508.
- 21.Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. Т. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56.
- 22.Орлов, О.С. Оценка отдаленного прогноза у пациентов с тахикардия-индуцированной кардиомиопатией / О.С. Орлов, А.А. Богданова, Д.А.

- Андреев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022. – Т.15. №5. – С.508–513.
23. Поляков, Д. С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН / Д. С. Поляков, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, №4. – С. 4-14.
24. Польшакова, И.Л. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП / И.Л. Польшакова, С.В. Поветкин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2018. – Т.14, №5. – С. 733-740.
25. Подзолков, В.И. Галектин-3 как маркер кардиоренального синдрома у больных хронической сердечной недостаточностью / В.И.Подзолков, Н.А.Драгомирецкая, А.В. Казадаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022. – Т.18, №2. – С.153–159.
26. Полянская, Е.А. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий / Е. А. Полянская, Н. А. Козиолова, С. В. Миронова // Российский кардиологический журнал. 2020. – Т.25, №1. – С. 3705.
27. Раджеш, Р. Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Р. Раджеш, А. А. Гаскина, С. В. Виллевальде, Ж. Д. Кобалава // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 4. – С. 12-16.
28. Рычков, А. Ю. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и хронической ишемической болезни сердца / А. Ю. Рычков, Н. Ю. Хорькова // Кардиология 2019. – Т.59, №5. – С. 80-86.

29. Скотников, А. С. Коморбидный болевой фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / А. С. Скотников, Е. А. Алгиян, Ж. М. Сизова // Российский кардиологический журнал 2020. – Т.25, №11. – С. 4178.
30. Сычева, Н. А. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в составе тройной антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром. Данные наблюдательного исследования / Н. А. Сычева, Л. Ю. Королева, В. П. Носов [и др.] // Кардиология. 2020. – Т.60, №7. – С. 53-63.
31. Тавлуева, Е. В. Частота использования пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике у пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом / Е. В. Тавлуева, О. Н. Савкова, Е. В. Зернова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 12. – С. 74-79.
32. Тарловская, Е.И. Ретроспективный анализ качества лечения, предшествующего острому коронарному синдрому, пациентов с фибрилляцией предсердий: данные локального регистра / Е.И. Тарловская, Ю.А. Дорофеева, С.В. Мальчикова // Кардиология. 2018. – Т.58, №3. – С. 27–35
33. Турахия М.П. Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам / М.П. Турахия, П.Д. Бланкештин, Х. Карреро [и др.] // Нефрология 2019.- Т. 23, № 2. – С.18-40.
34. Хидирова, Л. Д. Роль биохимических показателей в стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ХСН у пациентов с артериальной гипертонией и экстракардиальной коморбидной патологией / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, С. А. Зенин // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.

35. Шляхто, Е.В. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в российской федерации в зависимости от антитромботической терапии. Результаты II фазы глобального регистра GLORIA-AF / Е.В. Шляхто, С.В. Виллевалде, А.В. Ежов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2020. - Т. 25. № 11. - С. 73-84
36. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020. - 25(11). – С. 4083.
37. Шляхто, Е. В. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий и коморбидной патологии – как выбрать оптимальное решение? / Е. В. Шляхто, Е. И. Баранова, В. А. Ионин // Российский кардиологический журнал. 2021. – Т.26, №12. – С. 4801.
38. Amoey, D.S. Acute Stroke and Atrial Fibrillation: Risk of Incorrect NOAC Dosage When Estimating Renal Function From Plasma Creatinine Only / D.C. Amoey, J. Thranitz, T.F. Münte, G. Roysl // Front Neurol. 2022. – Vol.13. – P.907912
39. Avdić, S. Left atrial volume index in assessing the risk of atrial fibrillation after surgical revascularization title: left atrial volume index in assessing the risk of atrial fibrillation after surgical revascularization / S. Avdić, Z. Kusljagic, E. Osmanovic // Acta Medica Saliniana 2021. - Vol.50, №1-2,2020. – P. 77-85
40. Ahmad, M. I. Interrelations between albuminuria, electrocardiographic left atrial abnormality, and incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort / M. I. Ahmad, L. Y. Chen, S. Singh [et al.] // Int J Cardiol. 2023. – Vol.24. – P. S0167-5273(23)00589-2.
41. Aisu, H. Association of worsening arterial stiffness with incident heart failure in asymptomatic patients with cardiovascular risk factors / H. Aisu, M. Saito, S. Inaba // Hypertens Res. 2017. – Vol.40, №2. – P. 173-180.
42. Alam M.L. Soluble ST2 and Galectin-3 and Progression of CKD / M.L. Alam, R. Katz, K.A. Bellovich [et al.] // Kidney Int. Rep. 2019. -Vol.4. – P. 103–111

43. Aleksova, A. Cardiac Biomarkers in the Emergency Department: The Role of Soluble ST2 (sST2) in Acute Heart Failure and Acute Coronary Syndrome- There is Meat on the Bone / A. Aleksova, A. Paldino, A. P. Beltrami [et al.] // *J. Clin. Med.* 2019. – №8. – P. 270.
44. Almuwaqqat, Z. Association of arterial stiffness with incident atrial fibrillation: a cohort study / Z. Almuwaqqat, J 'N.S. Claxton, F.L. Norby [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* 2021. – Vol.21, №1. – P.247
45. Alnuwaysir, R. I. S. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study / R. I. S. Alnuwaysir, N. G. Beverborg, M. F. Hoes [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 192-204
46. Alturki, A. Soluble ST2 in Paroxysmal Atrial Fibrillation: a New Biomarker that Predicts Recurrence? / A. Alturki // *Korean Circ J.* – 2018. – Vol. 48, № 10. – P. 930-932.
47. Andrade, J.G. Variability in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Dose Adjustment in Atrial Fibrillation Patients With Renal Dysfunction: The Influence of Renal Function Estimation Formulae / J.G. Andrade, N.M. Hawkins, C.B. Fordyce [et al.] // *Can J Cardiol.* 2018. – Vol.34, №8. – P.1010-1018.
48. Arevalo-Lorido, J. C. Comorbidities and their implications in patients with and without type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. Findings from the rica registry/ J. C. Arevalo-Lorido, J. Carretero-Gomez, R. Gomez-Huelgas [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol.75, №1.
49. Argan, O. Associations Between Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction in Chronic Heart Failure / O. Argan, U. Dilek, G. Kozdag [et al.] // *Med Sci Monit.* 2016. – Vol. 22. – P. 4765–4772
50. Arita, V.A. Clinical utility of the 4S-AF scheme in predicting progression of atrial fibrillation: data from the RACE V study / V.A. Arita, M.E. Van De

- Lande, N.K. Ekrami [et al.] // *Europace*. 2023. – Vol.25, №4. – P. 1323-1331.
doi: 10.1093/europace/euac268.
51. Ayinde, H. Prognostic Significance of Newly Diagnosed Atrial Fibrillation After Acute Myocardial Infarction: A Study of 184,980 Medicare Patients / H. Ayinde, B. Riedle, A. Ojo [et al.] // *Cardiovasc Revasc Med*. 2022. – Vol.44. – P. 37-43.
52. Bansal, N. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD / N. Bansal, D. Xie, K. Tao [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol* 2016. – № 11. – P.1189–1196
53. Bansal, N. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis of the Jackson heart study, the multi-ethnic study of atherosclerosis, and the cardiovascular health study / N. Bansal, L. R. Zelnick, A. Alonso [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol* 2017. – Vol.12. – P. 1386-1398
54. Barbara, D. W. Diastolic function and new-onset atrial fibrillation following cardiac surgery / D. W. Barbara, K. H. Rehfeldt, J. N. Pulido [et al.] // *Ann Card Anaesth*. 2015. - Vol.18, №1. – P. 8-14
55. Barillas-Lara, M. I. Sex-Specific Prevalence, Incidence, and Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Heart Failure / M. I. Barillas-Lara, K. Monahan, R. H. Helm [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol*. 2021. - Vol.7, №11. – P. 1366-1375.
56. Barmano, N. The association between alcohol consumption, cardiac biomarkers, left atrial size and re-ablation in patients with atrial fibrillation referred for catheter ablation / N. Barmano, E. Charitakis, R. Kronstrand [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 4.
57. Bartunek, J. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load / J. Bartunek, L. Delrue, F. Van Durme [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 200. – Vol.52. – P. - 2166–2174

58. Barrera-Chimal, J. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis / J. Barrera-Chimal, S. Girerd, F. Jaisser // *J. Kidney Int.* 2019. – Vol.96, № 2. – P. 302-319.
59. Bekfani, T. Iron deficiency in patients with heart failure with preserved ejection fraction and its association with reduced exercise capacity, muscle strength and quality of life / T. Bekfani, P. Pellicori, D. Morris [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2019. – Vol.108, №2. – P. 203-211.
60. Benjamin, E. J. American Heart Association Council on Epi-demiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2019 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation.* – 2019. – № 139. – P. 56-528.
61. Bikdeli, B. Pulmonary Embolism and Atrial Fibrillation: Two Sides of the Same Coin? A Systematic Review / B. Bikdeli, Z. Abou, G. Y. H. Lip // *Semin Thromb Hemost.* 2017. – Vol.43, № 8. – P. 849-863.
62. Blessberger, H. NT-pro-BNP as a Predictor for Recurrence of Atrial Fibrillation after Primary Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation / H. Blessberger, T. Lambert, A. Nahler [et al.] // *J Clin Med.* 2022. – Vol.11, № 24. – P. 7400
63. Boriani, G. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making - a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society / G. Boriani, I. Savelieva, G.A. Dan [et al.] // *Europace.* 2015. – Vol.17. – P. 1169-1196
64. Boyle, P. M. Fibrosis, atrial fibrillation and stroke: clinical updates and emerging mechanistic models / P. M. Boyle, J. C. Del Álamo, N. Akoum // *Heart.* 2021. – Vol.107, № 2. – P. 99-105.

65. Burkman, G. Rhythm Control of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction / G. Burkman, G. V. Naccarelli // *Curr Cardiol Rep.* 2020. – Vol.22, № 9. – P. 83.
66. Burstein, B. Atrial cardiomyocyte tachycardia alters cardiac fibroblast function: a novel consideration in atrial remodeling / B. Burstein, X.-Y. Qi, Y.-H. Yeh, A. Calderone, S. Nattel // *Cardiovasc Res.* 2007. – Vol.76. №3. – P.442-52.
67. Butt, J. H. Atrial Fibrillation and Dapagliflozin Efficacy in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction / J. H. Butt, T. Kondo, P. S. Jhund [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2022. – Vol.80, № 18. – P. 1705-1717
68. Butt, J. H. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF / J. H. Butt, K. F. Docherty, P. S. Jhund [et al.] // *Eur J Heart Fail.* 2022. – Vol.24, № 3. – P. 513-525.
69. Buttner, P. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes / P. Buttner, K. Schumacher, B. Dinov [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 1132-1137.
70. Caluwe, R. Measurement of pulse wave velocity, augmentation index, and central pulse pressure in atrial fibrillation: a proof of concept study / R. Caluwe, A. S. De Vriese, B. Van Vlem, F. Verbeke // *J Am Soc Hypertens.* – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 627-632.
71. Camaschella, C. Iron deficiency / C. Camaschella // *Blood.* – 2019. – Vol.133. - P. 30-39.
72. Cameli, M. The analysis of left atrial function predicts the severity of functional impairment in chronic heart failure: The FLASH multicenter study / M. Cameli, C. Sciacaluga, F. Loiacono [et al.] // *Int J Cardiol.* –2019. – Vol. 1, № 286. – P. 87-91.
73. Camen, S. Temporal relations between atrial fibrillation and ischaemic stroke and their prognostic impact on mortality / S. Camen, F. M. Ojeda, T. Niiranen [et al.] // *Europace* 2020. – Vol.22. – P. 522–529.

74. Cappellini, M. D. Iron deficiency anaemia revisited / M. D. Cappellini, K. M. Musallam, A. T. Taher // *J Intern Med.* – 2019.
75. Cardoso, C.S, Mis dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Primary Care / C.S. Cardoso, J.A. Sousa, P. Simões [et al.] // *Clin Ther.* 2020. – Vol.42. №6. – P.1132-1136.e1.
76. Carlisle, M. A. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. / M. A. Carlisle, M. Fudim, A. D. DeVore, J. P. Piccini, J. P. // *JACC: Heart Failure* 2019. - Vol.7, № 6. – P. 447–456
77. Carnicelli, A. P. Atrial fibrillation and clinical outcomes 1 to 3 years after myocardial infarction / A. P. Carnicelli, R. Owen, S. J. Pocock [et al.] // *Open Heart* 2021. – Vol.8, № 2. – P. e001726
78. Ceynowa-Sielawko, B. Pharmacological Cardioversion in Patients with Recent-Onset Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Subanalysis of the CANT II Study / B. Ceynowa-Sielawko, M.T. Wybraniec, A. Topp-Zielińska [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* 2022. – Vol.19, № 8. – P. 4880. doi: 10.3390/ijerph19084880.
79. Chang, K. W. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation / K. W. Chang, J. C. Hsu, A. Toomu // *Am J Med.* – 2017. – Vol. 130, № 12. – P. 1351-1357.
80. Charmetant, X. Impact of age and renal function on usefulness of NT-proBNP to diagnose heart failure / X. Charmetant, M. Pecquet, P. Poirié [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2019. – Vol.92, №2. – P. 65-72.
81. Chaugai, S. J Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Chaugai, W. Y. Meng, A. A. Sepehry // *Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016. – Vol.21, № 4. – P. 388-404
82. Chen, C. Soluble ST2 in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Prediction of Heart Failure / C. Chen, X. Qu, Z. Gao [et al.] // *Int Heart J.* 2018. – Vol.59, № 1. – P. 58-63

- 83.Chen, T.-C. Associations of atrial fibrillation with renal function decline in patients with chronic kidney disease / T.-H. Chen, Y.-C. Chu, S.-M. Ou [et al.] // Heart 2022. – Vol.108, № 6. – P. 438-444.
- 84.Chirinos, J. A. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / J. A. Chirinos, P. Bhattacharya, A. Kumar [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol.8, №4.
- 85.Cho, D. H. Prognostic Value of Short-Term Follow-up of Multiple Biomarkers After Discharge in Hospitalized Patients With Acute Heart Failure (POSTBIO-HF): Rationale and Study Design / D. H. Cho, J. W. Son, C. J. Lee [et al.] // Int J Heart Fail. – 2022. – Vol. 4, № 2. – P. 110-116
- 86.Cohen, J. B. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone / J. B. Cohen, S. J. Schrauben, L. Zhao [et al.] // JACC Heart Fail. 2020. – Vol.8, 3. – P. 172-184.
- 87.Correa, S. Cystatin C for Risk Stratification in Patients After an Acute Coronary Syndrome / S. Correa, D. A. Morrow, E. Braunwald [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 20.
- 88.Cremer, A. Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients / A. Cremer, M. Lainé, G. Papaioannou [et al.] // Hypertens. 2015. – Vol. 33, № 10. – P. 2150-5.
- 89.Christopher, O. Serum cystatin C, cystatin C level change and risk of atrial fibrillation / O. Christopher, Y. Huang, Z. Xiong [et al.] // Eur J Intern Med. 2022. – № 103. – P.126-127.
- 90.Dhaliwal, S. Markers of Iron Metabolism and Outcomes in Patients with Heart Failure: A Systematic Review / S. Dhaliwal, A. P. Kalogeropoulos // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 6
- 91.Diaz, C. L. Improvement in renal function following cryoballoon ablation for atrial fibrillation / C. L. Diaz, R. M. Kaplan, G. Peigh [et al.] // J Interv Card Electrophysiol 2021. - Vol. 60, № 3. – P. 513–520

92. Ding, W. Y. Impact of renal impairment on atrial fibrillation: ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry / W. Y. Ding, T. S. Potpara, C. Blomström-Lundqvist [et al.] // *Eur J Clin Invest* 2022. – Vol.52, 6. – P. e13745.
93. Djalalinac, N. MiR-1183 Is a Key Marker of Remodeling upon Stretch and Tachycardia in Human Myocardium / N. Djalalinac, E. Kolesnik, H. Maechler [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2022. – Vol.23, №13. – P.6962
94. Dzeshka, M. S. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications / M. S. Dzeshka, G. Y. Lip, V. Snezhitskiy, E. Shantsila // *J Am Coll Cardiol*. 2015. - Vol. 66. – P. 943–959.
95. Donato, V. The age-adjusted Charlson comorbidity index as a predictor of survival in surgically treated vulvar cancer patients / V. Donato, Z. Page, C. Bracchi [et al.] // *J Gynecol Oncol*. – 2019. – Vol. 30, № 1.
96. Du, W. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production / W. Du, A. Piek, E. M. Schouten [et al.] // *Theranostics*. – 2018. – Vol. 8, № 15. – P. 4155-4169.
97. Dubner, S.J. Characteristics and 2-year outcomes of dabigatran treatment in patients with heart failure and atrial fibrillation: GLORIA-AF / S.J. Dubner, C. Teutsch, M.V. Huisman [et al.] // *ESC Heart Fail*. 2020. – Vol.7, № 5. – P. 2679-2689.
98. El-Din D. S. S. Utility of Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 and Osteopontin as Prospective Biomarkers of Early Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes / D. S. S. El-Din, A. I. Amin, A. O. Egiza // *Open Access Maced J Med Sci*. – 2018. – Vol.6, №2. – P. 314-319.
99. El-Shetry, M. The interplay between atrial fibrillation and acute myocardial infarction / M. El-Shetry, R. Mahfouz, F.-F. Frere [et al.] // *British Journal of Hospital Medicine* 2020. - Vol. 82, № 2. – P. 1–9.
100. El Ters, M. Hypothyroidism and reversible kidney dysfunction: an essential relationship to recognize / M. El Ters, S.M. Patel, S.M. Norby // *Endocr Pract*. 2014. – Vol.20, № 5. – P. 490-9.

101. Emdin, M. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T / M. Emdin, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2018. - Vol. 72. №19. – P. 2309-2320
102. Farina, G. S. Arterial stiffness: a possible predictor of atrial fibrillation / G. S. Farina, C. Kalil, J. P. Gutiérrez // Rev Cardiovasc Med. 2022.- Vol. 23, №1. – P. 32.
103. Feldberg, J. A systematic review of direct oral anticoagulant use in chronic kidney disease and dialysis patients with atrial fibrillation / J. Feldberg, P. Patel, A. Farrell [et al.] // Nephrol Dial Transplant . 2019. – Vol. 34, №2. – P. 265-277.
104. Ferguson, T. W. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate / T. W. Ferguson, P. Komenda, N. Tangri // Curr Opin Nephrol Hypertens 2015. – Vol. 24, №3. - P. 295-300.
105. Filippatos, G. Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes / G. Filippatos, G. L. Bakris, B. Pitt [et al.] // J Am Coll Cardiol . 2021. – Vol. 78, № 2. – P. 142-152.
106. Filippatos, G. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial / G. Filippatos, D. Farmakis // Eur J Heart Fail. 2013. – Vol. 15. – P. 1267–76
107. Fragão-Marques, M. Pericardial NT-Pro-BNP and GDF-15 as Biomarkers of Atrial Fibrillation and Atrial Matrix Remodeling in Aortic Stenosis / M. Fragão-Marques, I. Barroso, R. Farinha [et al.] // Diagnostics (Basel). 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 1422
108. Fox, K. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg, M. Tendera, R. Ferrari // Lancet. 2008. – Vol. 372. №9641. – P. 807-16

109. Frost, L. Trends in incidence and mortality in the hospital diagnosis of atrial fibrillation or flutter in Denmark, 1980-1999 / L. Frost, P. Vestergaard, L. Mosekilde, L. S. Mortensen // *Int J Cardiol.* – 2005. – Vol.103, № 1. – P.78-84
110. Fumagalli, S. EORP-AF General Pilot Registry Investigators. Management and prognosis of atrial fibrillation in diabetic patients: an EORP-AF General Pilot Registry report / S. Fumagalli, S. A. Said, C. Laroche [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2017.
111. Gadde, S. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview // S. Gadde, R. Kalluru, S. Cherukuri [et al.] // *Cureus* 2022. - Vol. 14, № 8. – P. e27753.
112. Gaggin, H. K. Head-to-Head Comparison of Serial Soluble ST2, Growth Differentiation Factor-15, and Highly-Sensitive Troponin T Measurements in Patients With Chronic Heart Failure / H. K. Gaggin, J. Szymonifka, A. Bhardwaj [et al.] // *JACC: Heart Failure* 2014. - Vol. 2, № 1. – P. 65-72
113. Gala-Błądzińska, A. Reduced Albuminuria and Potassemia Indicate Early Renal Repair Processes after Resynchronization Therapy in Cardiorenal Syndrome Type 2 / A. Gala-Błądzińska, J. Romanek, D. Mazur [et al.] // *Cardiol Res Pract* 2020. – Vol. 2020. – article ID 2727108
114. Gembillo, G. Cardiorenal Syndrome: New Pathways and Novel Biomarkers / G. Gembillo, L. Visconti, M.A. Giusti [et al.] // *Biomolecules.* 2021. – Vol.11, № 11. - P.1581
115. Geurts, S. Disentangling the association between kidney function and atrial fibrillation: a bidirectional Mendelian randomization study / S. Geurts, A. C. van der Burgh, M. M. Bos [et al.] // *Int J Cardiol.* 2022. – № 355. – P. 15-22.
116. Geurts, S. Heart rate variability and atrial fibrillation in the general population: a longitudinal and Mendelian randomization study / S. Geurts,

- M.J. Tilly, B. Arshi [et al.] // Clin Res Cardiol. 2023. – Vol. 112. № 6. – P.747-758
117. Gigante, A. Left Ventricular Mass and Intrarenal Arterial Stiffness as Early Diagnostic Markers in Cardiorenal Syndrome Type 5 due to Systemic Sclerosis / A. Gigante, G. Barilaro, B. Barbano [et al.] // *Cardiorenal Med.* 2016. – Vol.6, № 2. – P.135-42.
118. Gigante, A. Nutritional status and intrarenal arterial stiffness in cardiorenal syndrome: a pilot study / A. Gigante, F. Di Mario, B. Barbano [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017. – Vol.21, № 2. – P.313-316.
119. Gladstone, D. J. SCREEN-AF Investigators and Coordinators. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population: A Randomized Clinical Trial / D. J. Gladstone, R. Wachter, K. Schmalstieg-Bahr [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6, № 5. – P. 558-567.
120. Go, A. Incidence and predictors of anemia complicating heart failure: The RBC HEART Study / A. Go, G. Tabada, T. Leong [et al.] // *Circulation.* – 2017. – № 136. – P. 141-167.
121. Goffredo, G. Biomarkers in Cardiorenal Syndrome / G. Goffredo, R. Barone, V. Di Terlizzi [et al.] // *J Clin Med.* 2021. – Vol.10, № 15. – P.3433.
122. Goto, S. Management and 1-Year Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease: Results From the Prospective GARFIELD-AF Registry / S. Goto, P. Angchaisuksiri, J. Bassand [et al.] // *Journal of the American Heart Association* 2019. – Vol. 8, №3. – P. e010510
123. Groot, de J.R. Arterial stiffness and atrial fibrillation recurrence: another risk marker or a call for better management of concomitant disease? / J.R. de Groot, D. Linz // *Neth Heart J.* 2022. – Vol.30, № 4. – P.187-189.
124. Grosman-Rimon, L. Biomarkers of Inflammation, Fibrosis, and Acute Kidney Injury in Patients with Heart Failure with and without Left Ventricular Assist Device Implantation / L. Grosman-Rimon, S. G. Hui, D. Freedman [et al.] // *Cardiorenal Med.* – 2019. – Vol. 30, № 9. – P. 108-116.

125. Gumprecht, J. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management / J. Gumprecht, M. Domek, G. Y. H. Lip [et al.] // *J Hum Hypertens* 2019. - Vol. 33. – P. 824–836
126. Guo, Y. Comparison of atrial fibrillation in CKD and non-CKD populations: A cross-sectional analysis from the Kailuan study / Y. Guo, J. Gao, P. Ye [et al.] // *Int J Cardiol.* 2019. – № 277. – P. 125-129.
127. Hanna-Rivero, N. Anemia and iron deficiency in patients with atrial fibrillation / N. Hanna-Rivero, S. J. Tu, A. D. Elliott [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 204.
128. Harada, M. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology / M. Harada, S. Nattel // *Card Electrophysiol Clin.* 2021. – №13. – P. 25-35.
129. Han, X. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease / X. Han, S. Zhang, Z. Chen [et al.] // *Clin Chim Acta.* 2020. – Vol.510. – P.298-310.
130. Hannan, M. Risk Factors for CKD Progression: Overview of Findings from the CRIC Study / M. Hannan, S. Ansari, N. Meza [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021. – Vol.16. №4. – P.648-659
131. Hart, L. A. Methods of estimating kidney function for drug dosing in special populations. - 2018. *Methods of Estimating Kidney Function for Drug Dosing in Special Populations* / L. A. Hart, G. D. Anderson // *Clin Pharmacokinet.* – 2018. – Vol.57, №8. – P. 943-976.
132. Harrison, J. C. A Clinically Relevant Functional Model of Type-2 Cardio-Renal Syndrome with Paraventricular Changes consequent to Chronic Ischaemic Heart Failure / J. C. Harrison, S. D. G. Smart, E. M. H. Besley [et al.] // *Sci Rep.* 2020. – Vol.10, №1. – P. 1261.
133. Heidenreich, P. A. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance

- Measures / P. A. Heidenreich, G. C. Fonarow, K. Breathett [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020. – Vol. 13, №11. – P. e000099
134. Heijman, J. Calcium Handling Abnormalities as a Target for Atrial Fibrillation Therapeutics: How Close to Clinical Implementation? / J. Heijman, N. Voigt, S. Ghezelbash // *Cardiovasc Pharmacol* 2015. – №66. – P. 515–522
135. Heijman, J. Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities / J. Heijman, D. Linz, U. Schotten.// *Annual Review of Physiology* 2020 – Vol. 83, №1. - P. 83-106
136. Helanova, K. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases—review / K. Helanova, J. Spinar, J. Parenica // *Kidney Blood Press. Res.* 2014. – Vol.39. – P.623–629
137. Hijazi, Z. Screening of Multiple Biomarkers Associated With Ischemic Stroke in Atrial Fibrillation / Z. Hijazi, L. Wallentin, J. Lindbäck [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2020. – Vol. 9, №24. – P. e018984.
138. Hijazi, Z. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck [et al.]// *Lancet*. 2016. – Vol.387. №10035. – P.2302-2311.
139. Heusch, G. Heart rate and heart failure. Not a simple relationship / G. Heusch // *Circ J.* 2011. – Vol.75, №2. – P. 229-36.
140. 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, - №42. – P. 473–498

141. Hohl, M. Renal Denervation Prevents Atrial Arrhythmogenic Substrate Development in CKD / M. Hohl, S.-R. Selejan, J. Wintrich [et al.] // *Circ. Res.* 2022. – Vol.130. №6. – P.814-828.
142. Højager, A. Silent atrial fibrillation detected by home-monitoring: Cardiovascular disease and stroke prevention in patients with diabetes / A. Højager, J. K. Tingsgaard, D. Andersen [et al.] // *J Diabetes Complications.* 2020. – Vol. 34, № 12. – P. 107711.
143. Hoes, M. F. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function: Impaired contractility in iron-deficient cardiomyocytes / M. F. Hoes, N. Grote Beverborg, J. D. Kijlstra [et al.] // *European Journal of Heart Failure.* – 2018. – Vol.20, №5. – P. 910-919.
144. Homsak, E. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases / E. Homsak, D. Gruson // *Clin. Chim. Acta.* 2020. – №507. – P. 75–87.
145. Horodinschi, R. –N. Heart Failure and Atrial Fibrillation: Diastolic Function Differences Depending on Left Ventricle Ejection Fraction / R. –N. Horodinschi, C. C. Diaconu // *Diagnostics (Basel)* 2022. – Vol. 12, №4. – P. 839.
146. Huerta, A. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism / A. Huerta, B. López, S. Ravassa [et al.] // *J Hypertens.* 2016. – Vol.34. №1. – P.130-8.
147. Humeres, C. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart / C. Humeres, N. G. Frangogiannis // *JACC: Basic to Translational Science.* – 2019. – Vol. 4, № 3.
148. Ibrahim, N. E. Beyond Natriuretic Peptides for Diagnosis and Management of Heart Failure / N. E. Ibrahim, J. L. Januzzi, Jr. // *Clinical Chemistry* 2017. – Vol. 63, № 1. – P. 211–222

149. January, C. T. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation* 2019. - №140. – P. e125–e151.
150. Jin, L.-L. Value of cystatin C in predicting atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation / L.-L. Jin, Y. Ling, R.-Q. Xie // *J Geriatr Cardiol*. 2018. – Vol. 15, № 12. – P. 725-731.
151. Joosten, H. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts / H. Joosten, I. Drion, K.J. Boogerd // *BMJ Open*. 2013. – Vol.3, № 1. – P. e002068. Published online 2013 Jan 24.
152. Kamel, H. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke / H. Kamel, P. M. Okin, M. S. V. Elkind, M. S. V [et al.] // *Stroke* 2016. – Vol. 47, №3. – P. 895-900
153. Kapelios, C.J. Loop diuretics for chronic heart failure: a foe in disguise of a friend? / C.J. Kapelios, K. Malliaras, E. Kaldara [et al.] // *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*.2018. – Vol.4, №1. – P. 54–63
154. Karam, B. S. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B. S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. 2017. – №16. – P. 120.
155. KDIGO 2023 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2023_kdigo_guidelines_mrc.pdf
156. Keskin, M. Iron deficiency and hematinic deficiencies in atrial fibrillation: A new insight into comorbidities / M. Keskin, D. Ural, S. Altay [et al.] // *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018. – Vol. 46, №2. – P. 103-110.

157. Khan, A.A. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation and hypertension / A.A. Khan, R.T. Junejo, G.N. Thomas [et al.] // *Eur J Clin Invest.* 2021. – Vol.51. №1. – P.e13361.
158. Khan Su Khan,, M.Z. Trends of Comorbidities in Clinical Trials of Atrial Fibrillation / M. Z. Khan Su Khan, A. N. Lone, M. S. Khan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2020. – №131. – P. 127–128.
159. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98, № 4S. – P. 1-115.
160. Kim, E. D. Associations Between Kidney Disease Measures and Regional Pulse Wave Velocity in a Large Community-Based Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / E. D. Kim, H. Tanaka, S. H. Ballew [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2018. – Vol. 72, №5. – P. 682-690.
161. Kim, H. L. Association between the level of serum soluble ST2 and invasively measured aortic pulse pressure in patients undergoing coronary angiography / H. L. Kim, J. P. Lee, W. H. Lim [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 8.
162. Klip, I. T. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis / I. T. Klip, J. Comin-Colet, A. A. Voors [et al.] // *Am Heart J.* – 2013. – Vol.165, №4. – P. 575-582.
163. Ko, S. H. Severe hypoglycemia is a risk factor for atrial fibrillation in type 2 diabetes mellitus: Nationwide population-based cohort study / S. H. Ko, Y. M. Park, J. S. Yun [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 157-163.
164. Kobori, H. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H. Kobori, M. Nangaku, L. G. Navar // *Pharmacol Rev* 2007. – №59. – P. 251–287
165. Komajda, M. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis / M. Komajda,

- M. Bohm, J. S. Borer [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 9. – P. 1315-1322.
166. Königsbrügge, O. Prevalence of Atrial Fibrillation and Antithrombotic Therapy in Hemodialysis Patients: Cross-Sectional Results of the Vienna Investigation of Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients on Hemodialysis (VIVALDI) / O. Königsbrügge, F. Posch, M. Antlanger [et al.] // *PLOS ONE.* 2017. – Vol. 12, №1. - e0169400.
167. Kornej, J. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights / J. Kornej, C. S. Börschel, E. J. Benjamin [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 127, № 1. – P. 4-20.
168. Koshy, A. Association between heart rate variability and haemodynamic response to exercise in chronic heart failure / A. Koshy, N.C. Okwose, D. Nunan [et al.] // *Scand Cardiovasc J.* 2019. – Vol.53, №2. – P.77-82.
169. Koziel, M. Atrial fibrillation and comorbidities: Clinical characteristics and antithrombotic treatment in GLORIA-AF / M. Koziel, C. Teutsch, J. L. Halperin [et al.] // *PLoS One.* 2021. – Vol. 16, №4. – P. e0249524.
170. Kreidieh, O. Practice Patterns of Operators Participating in the Real-World Experience of Catheter Ablation for Treatment of Symptomatic Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation (REAL-AF) Registry / O. Kreidieh, A.L. Varley, J. Romero [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol.* 2022. – Vol.65, № 2. – P.429-440
171. Kriatselis, C. Long-term left atrial remodeling after ablation of persistent atrial fibrillation: 7-year follow-up by cardiovascular magnetic resonance imaging / C. Kriatselis, T. Unruh, J. Kaufmann [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2019. – № 22.
172. Krittayaphong, R. Soluble ST2 in the prediction of heart failure and death in patients with atrial fibrillation / R. Krittayaphong, S. Pumprueg, P. Sairat // *P. Clin Cardiol.* 2022. – Vol.45, №4. – P. 447-456.

173. Kumar, U. Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology / U. Kumar, N. Wettersten, P.S. Garimella // *Cardiol Clin.* 2019. – Vol.37. №3, P.251-265. doi: 10.1016/j.ccl.2019.04.001.
174. Kurz, K. Anaemia, iron status, and gender predict the outcome in patients with chronic heart failure / K. Kurz, L. Lanser, M. Seifert [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol.7, №4. – P. 1880-1890.
175. Labr, K. Renal Functions and Prognosis Stratification in Chronic Heart Failure Patients and the Importance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin / K. Labr, J. Spinar, J. Parenica [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2018. – Vol. 43, № 6. – P. 1865-1877.
176. Lage, J.G.B. Arterial stiffness and atrial fibrillation: A review / J.G.B. Lage, A.L. Bortolotto, Ma.I. Scanavacca [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* 2022. – Vol.77. – P. 100014.
177. Landray, M. J. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study / M. J. Landray, D. C. Wheeler, G. Y. H. Lip [et al.] // *Am J kidney Dis* 2004. – №43. – P. 244–253
178. Laukkanen, J. A. Reduced kidney function is a risk factor for atrial fibrillation / J. A. Laukkanen, F. Zaccardi, J. Karppi [et al.] // *Nephrology* 2016. – № 21. – P. 717–720
179. Lawler, P. R. Cardiac target organ damage in hypertension: insights from epidemiology / P. R. Lawler, P. Hiremath, S. Cheng // *Curr Hypertens Rep.* 2014. - №16. - P. 446.
180. Lebek, S. Enhanced CaMKII-dependent late INa induces atrial proarrhythmic activity in patients with sleep-disordered breathing / S. Lebek, K. Pichler, K. Reuthner [et al.] // *Circ. Res.* 2020. - №126. – P. 603–15
181. Lee, P. S. Atrial fibrillation and kidney function: a bidirectional mendelian randomization study / P. S. Lee, S. Kim, Y. Lee [et al.] // *Eur. Heart J.* 2021. - №42. – P. 2816-2823

182. Lee, W.-C. Impact of chronic kidney disease on atrial fibrillation recurrence following radiofrequency and cryoballoon ablation: A meta-analysis / W.-C. Lee, P.-J. Wu, C.-Y. Fang [et al.] // *Int J Clin Pract*. 2021. – Vol.75, №10. – P. e14173
183. Li, H. Higher serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation / H. Li, W. Sun, Z. Wang [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. 2022. – №9. – P. 961914.
184. Li, L.-Y.-F. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation / L.-Y.-F. Li, Q. Lou, G.-Z. Liu [et al.] // *Eur J Pharmacol* 2020. – №881. – P. 173120
185. Liampas, E. Renal function and mortality in patients with atrial fibrillation / E. Liampas, A. Kartas, A. Samaras [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2022. – Vol.23. №7. – P.430-438
186. Liao, B. Evaluation of a Diagnostic Test of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Urine KIM-1 in Contrast-Induced Nephropathy (CIN) / B. Liao, W. Nian, A. Xi, M. Zheng // *Med Sci Monit*. – 2019. – Vol. 19, № 25. – P. 565-570.
187. Lip, G.Y.H. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation / G.Y.H. Lip, C. Laroche, M.I. Popescu [et al.] // *Eur J Heart Fail*. 2015. – Vol.17, №6. – P. 570-82.
188. Liu, J.-J. Arterial Stiffness Modulates the Association of Resting Heart Rate With Rapid Renal Function Decline in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus / J.-J. Liu, S. Liu, R. L. Gurung [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019. – Vol. 39, №11. - 2437-2444.
189. Lloyd-Jones, D.M. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. / D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip, [et al.] // *Circulation* 2004. - 110. - P.1042–1046.
190. Lopez, A. Iron deficiency anaemia / A. Lopez, P. Cacoub, I. C. Macdougall [et al.] // *Lancet* 2016. – № 387. – P. 907-916.

191. Lutsey, P. L. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / P. L. Lutsey, F. L. Norb, A. Alonso [et al.] // *J Thromb Haemost.* 2018. – №16. – P. 670–679.
192. Ma, M. Body Mass Index and the Risk of Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study / M. Ma, H. Zhi, S. Yang [et al.] // *Nutrients* 2022.- Vol. 14, №9. – P. 1878.
193. Ma, X. Elevated soluble ST2 concentration may involve in the progression of atrial fibrillation / X. Ma, H. Yuan, H.-X. Luan [et al.] // *Clin Chim Acta* 2018. – №480. – P. 138-142
194. Maisel, A.S. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: the NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) / A.S. Maisel, C. Mueller, R. Fitzgerald [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* 2011. – Vol.13. – P.846–851.
195. Manfrini, O. Post Cardiovascular Surgery Atrial Fibrillation. Biomarkers Determining Prognosis / O. Manfrini, E. Cenko, B. Ricci [et al.] // *Curr Med Chem.* 2019. – Vol. 26, №5. – P. 916-924.
196. Marakala, V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review / V. Marakala // *Clin Chim Acta.* – 2022. – № 536. – P. 135-141.
197. Marcos, E. G. Relation of renal dysfunction with incident atrial fibrillation and cardiovascular morbidity and mortality: The PREVEND study / E. G. Marcos, B. Geelhoed, P. Van Der Harst [et al.] // *Europace.* – 2017. – Vol. 19, № 12. – P. 1930-1936.
198. Mariani, M.V. Incidence and Determinants of Spontaneous Cardioversion of Early Onset Symptomatic Atrial Fibrillation / M.V. Mariani, N. Pierucci, A. Piro [et al.] // *Medicina (Kaunas).* 2022. – Vol.58, №11. – P. 1513.

199. Markousis-Mavrogenis, G. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study / G. Markousis-Mavrogenis, J. Tromp, W. Ouwerkerk // *Eur J Heart Fail.* – 2019.
200. Mavrakanas, T.S. Direct oral anticoagulants in chronic kidney disease: an update / T.A. Mavrakanas, D.M. Charytan, W.C. Winkelmayr // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020. – Vol.29. №5. – P.489-496. doi: 10.1097/MNH.0000000000000634.
201. Merino-Merino, A. The Role of Galectin-3 and ST2 in Cardiology: A Short Review / A. Merino-Merino, J. Gonzalez-Bernal, D. Fernandez-Zoppino [et al.] // *Biomolecules* 2021. - Vol. 11, №8. – P. 1167 2021
202. McCall, W. Atrial Fibrillation and Hypertension: "Quo Vadis" / W. McCall, P. Patel, O. Kwon [et al.] // *Curr Hypertens Rev* 2022. – Vol. 18, №1. – P. 39-53.
203. McCallum, W. Relation of Kidney Function Decline and NT-proBNP with Risk of Mortality and Readmission in Acute Decompensated Heart Failure / W. McCallum, H. Tighiouart, M. S. Kiernan // *Am J Med.* 2020. – Vol. 133, №1. – P. 115–122.e2.
204. McCarthy, C. P. Soluble ST2 in Heart Failure / C. P. McCarthy, J. L. Januzzi // *Heart Failure Clinics* 2018. – Vol. 14, №1. – P. 41–48
205. McDonagh, T. A. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur Heart J.* 2021. - ehab368
206. McDonagh, T. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice / T. McDonagh, T. Damy, W. Doehner // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol.20. – P. 1664-1672.
207. Mene-Afejuku, T.O. Prognostic Utility of Troponin I and N Terminal-ProBNP among Patients with Heart Failure due to Non-Ischemic Cardiomyopathy and Important Correlations / T. O. Mene-Afejuku, C.

- Dumancas, A. Akinlonu [et al.] // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. – 2019. – Vol.17, №2. – P. 94-103.
208. Menichelli, D. Cancer and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms, and anticoagulation treatment / D. Menichelli, T. Vicario, P. Ameri [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. 2021. – №66. – P. 28-36.
209. Mertz, V. Prognosis of Atrial Fibrillation with or without Comorbidities: Analysis of Younger Adults from a Nationwide Database / V. Mertz, Y. Cottin, S. A. Bentounes [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, № 7.
210. Mesquita, T. R. R. Mechanisms of atrial fibrillation in aged rats with heart failure with preserved ejection fraction / T. R. R. Mesquita, R. Zhang, G. de Couto // Heart Rhythm. 2020. – Vol. 17, №6. – P. 1025-1033.
211. Migdady, I. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review / I. Migdady, A. Russman, A. B. Buletko // Semin Neurol 2021. – Vol. 41, №4. – P. 348-364.
212. Minhas, A. M. K. Trends and Inpatient Outcomes of Primary Atrial Fibrillation Hospitalizations with Underlying Iron Deficiency Anemia: An Analysis of The National Inpatient Sample Database from 2004 -2018 / A. M. K. Minhas, S. Sagheer, R. Shekhar [et al.] // Curr Probl Cardiol. 2022. – Vol. 47, №10. – P.101001.
213. Mitsas, A. C. Heart Failure and Cardiorenal Syndrome: A Narrative Review on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Regimens-From a Cardiologist's View / A. C. Mitsas, M. Elzawawi, S. Mavrogeni [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 23.
214. 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.] PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees // J Am Coll Cardiol. 2017. – Vol. 70, №20. – P. 2490-2500.

215. Molnar, A. O. Association of Proteinuria and Incident Atrial Fibrillation in patients with intact and reduced kidney function / A. O. Molnar, A. O. Eddeen, A. B. Ducharme [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. – Vol. 6, № 7. – P. e005685
216. Mou, L. Lifetime Risk of Atrial Fibrillation by Race and Socioeconomic Status: ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / L. Mou, F. L. Norby, L. Y. Chen, [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018. – №11. - e006350.
217. Mueller, C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R. A. de Boer [et al.] // *Eur J Heart Fail.* 2019. – Vol. 21, № 6. – P. 715-731.
218. Mueller, T. Plasma concentrations of novel cardiac biomarkers before and after hemodialysis session / T. Mueller, A. Gegenhuber, G. Kronabethleitner, [et al.] // *Clin. Biochem.* 2015. – P.1163–1166
219. Mueller, T. Soluble ST2—analytical considerations / T. Mueller, A.S. Jaffe // *Am. J. Cardiol.* 2015. – № 115. - P.8b–21b.
220. Mullens, W. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / W. Mullens, K. Damman, J. M. Testani [et al.] // *Eur J Heart Fail.* 2020. – Vol.22, №4. – P. 584-603. doi: 10.1002/ejhf.1697.
221. Murray, P.T. Utility of Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Worsening Renal Function during Hospitalization for Acute Heart Failure: Primary Findings of the Urine N-gal Acute Kidney Injury N-gal Evaluation of Symptomatic Heart Failure Study (AKINESIS) / P.T. Murray, N. Wettersten, D.J. van Veldhuisen // *J. Cardiac Fail.* 2019. – Vol.25. – P.654–665
222. Nagayama, D. Comparison of Predictive Ability of Arterial Stiffness Parameters Including Cardio-Ankle Vascular Index, Pulse Wave Velocity and

- Cardio-Ankle Vascular Index₀ / D. Nagayama, K. Fujishiro, K. Suzuki, K. Shirai // *Vasc Health Risk Manag.* – 2022. – № 18. – P. 735-745.
223. Nagueh, S. F. Diastology: 2020 - A practical guide. *Echocardiography* 2020. – Vol. 37, № 11. – P. 1919-1925
224. Nagy, A. I. Left atrial rather than left ventricular impaired mechanics are associated with the pro-fibrotic ST2 marker and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction / A. I. Nagy, C. Hage, B. Merkely [et al.] // *J Intern Med.* – 2018. – Vol. 283, № 4. – P. 380-391.
225. Najjar, E. ST2 in heart failure with preserved and reduced ejection fraction / E. Najjar, U. L. Faxen, C. Hage [et al.] // *Scand Cardiovasc J.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – P. 21-27.
226. Natov, P.S. Improvement in Renal Function During the Treatment of Acute Decompensated Heart Failure: Relationship With Markers of Renal Tubular Injury and Prognostic Importance / P.S. Natov, J.B. Ivey-Miranda, Z.L. Cox [et al.] // *Circ Heart Fail.* 2023. – Vol.16, 3. – P. e009776.
227. Nattel, S. Electrical coupling between cardiomyocytes and fibroblasts: experimental testing of a challenging and important concept. / S. Nattel // *Cardiovasc Res* 2018. – №114. – P. 349–352
228. Naylor, M. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / M. Naylor, M. G. Larson, N. Wang [et al.] // *Eur J Heart Fail.* 2017. – Vol. 19, №5. – P. 615-623.
229. Nishinarita, R. Burden of Implanted-Device-Detected Atrial High-Rate Episode Is Associated With Future Heart Failure Events - Clinical Significance of Asymptomatic Atrial Fibrillation in Patients With Implantable Cardiac Electronic Devices / R. Nishinarita, S. Niwano, H. Fukaya // *Circ J.* –2019. – Vol. 83, № 4. – P. 736-742.
230. Noubiap, J. J. Frequency and prognostic significance of atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: A pooled analysis / J. J. Noubiap, U. F. Nyaga, M. E. Middeldorp // *Respir Med* 2022. – №199. – P. 106862.

231. Obayashi, Y. Newly Diagnosed Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction / Y. Obayashi, H. Shiomi, T. Morimoto [et al.] // Journal of the American Heart Association. 2021. – №10. – P. e021417
232. Ogura, A. Increased Heart Rate during Walk Test Predicts Chronic-Phase Worsening of Renal Function in Patients with Acute Myocardial Infarction and Normal Kidney Function / A. Ogura, K. P. Izawa, H. Tawa [et al.] // Int J Environ Res Public Health. 2019. – Vol. 16, №23. - 4785.
233. Oikonomou, E. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure / E. Oikonomou, T. Zografos, G.-A. Papamikroulis [et al.] // Curr Med Chem. 2019. – Vol. 26, №5. – P. 873-887.
234. Oikonomou, E. Interrelationship between diabetes mellitus and heart failure: the role of peroxisome proliferator-activated receptors in left ventricle performance / E. Oikonomou, K. Mourouzis, P. Fountoulakis [et al.] // Heart Fail Rev. – 2018. – Vol.23, №3. – P. 389-408.
235. Osaki, T. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project / T. Osaki, M. Satoh, F. Tanaka [et al.] // J Epidemiol. 2020. – Vol. 30, №6. – P. 260-267.
236. Ozlek, B. Gender disparities in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction: Results from APOLLON study / B. Ozlek, E. Ozlek, S. Kahraman [et al.] // Anatol J Cardiol. – 2019. – Vol. 21, № 5. – P. 242-252.
237. Pan, Y. The common characteristics and mutual effects of heart failure and atrial fibrillation: initiation, progression, and outcome of the two aging-related heart diseases / Y. Pan, L. Xu, X. Yang, X [et al.] // Heart Failure Reviews 2022. – №27. – P. 837–847
238. 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, №2_suppl. – P. 27-34.
239. Park, J. Five-Year Change in the Renal Function after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation / J. Park, P. Yang, H. Bae [et al.] // Journal of the American Heart Association 2019. – Vol. 8, №17. – P. e013204.
240. Park, S. K. Association of Left Ventricular Hypertrophy with Hemoglobin Levels in Nonanemic and Anemic Populations / S. K. Park, J.Y. Jung, J. G. Kang [et al.] // Cardiology. – 2020. – Vol.145, №8. – P. 485-491.
241. Parkash, R. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus Rate-Control Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial / R. Parkash, Ge.A. Wells, J. Rouleau [et al.] // Circulation. 2022. – Vol.145, № 23. – P.1693-1704.
242. Parker, K. A systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants in advanced chronic kidney disease / K. Parker, J. Hartemink, A. Saha [et al.] // J Nephro. 2022. – Vol.35. №8. – P.2015-2033.
243. Pauklin, P. Atrial fibrillation is associated with increased central blood pressure and arterial stiffness / P. Pauklin, J. Eha, K. Tootsi [et al.] //J Clin Hypertens (Greenwich). 2021. – Vol.23, № 8. – P.1581-1587. doi: 10.1111/jch.14323.
244. Pezawas, T. Selection for atrial fibrillation ablation: Importance of diastolic function grading / T. Pezawas, T. Binder, R. Ristl //Journal of Cardiology 2015. - Vol. 65, №6. - P. 479–486.
245. Pezzella, F. R. Management of Oral Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in Post-Myocardial Infarction Patients with Acute Ischemic Stroke with and without Atrial Fibrillation / F. R. Pezzella, M. Mangiardi, M. Ferrante [et al.] // J Clin Med. 2022. – Vol. 11, №13. – P. 3894.
246. Ponikowski, P. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency / P. Ponikowski, D. J. van

- Veldhuisen, J. Comin-Colet [et al] // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 11. – P. 657-668.
247. Potpara, T. S. Management of atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease in clinical practice: a joint European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Renal Association/European Dialysis and Transplantation Association (ERA/EDTA) physician-based survey / T. S. Potpara, C. Ferro, G. Y. H. Lip [et al.] // *Europace.* 2020. – Vol. 22, №3. – P. 496-505.
248. Pranata, R. Differences in clinical characteristics and outcome of de novo heart failure compared to acutely decompensated chronic heart failure - systematic review and meta-analysis / R. Pranata, A. E. Tondas, E. Yonas [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2021. – Vol.76, №4. – P. 410-420.
249. Ptaszynska Kopczynska, K. Atrial Fibrillation in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis / K. Ptaszynska Kopczynska, I. Kiluk, B. Sobkowicz // *BioMed Research International* 2019. – Vol. 2019. - Article ID 784629.
250. Rangaswami, J. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association / J. Rangaswami, V. Bhalla, J. E. A. Blair // *Circulation* 2019. – Vol. 139, №16. – P. e840–e878
251. Ravassa, S. Combination of Circulating Type I Collagen-Related Biomarkers Is Associated With Atrial Fibrillation / S. Ravassa, G. Ballesteros, B. Lopez [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 12. – P. 1398-1410.
252. Rehm, M. Chronic kidney disease and risk of atrial fibrillation and heart failure in general population-based cohorts: the BiomarCaRE project / M. Rehm, D. Rothenbacher, L. Iacoviello [et al.] // *ESC Heart Fail.* 2022. – Vol. 9, №1. – P. 57-65.
253. Rienstra, M. A comparison of low versus high heart rate in patients with atrial fibrillation and advanced chronic heart failure: effects on clinical profile,

- neurohormones and survival / M. Rienstra, I.C. Van Gelder, M.P. Van den Berg [et al.] // *Int J Cardiol.* 2006. – Vol.109. №1. – P.95-100.
254. Rivera-Caravaca, J.M. Characterization of atrial fibrillation in real-world patients: testing the 4S-AF scheme in the Spanish and French cohorts of the EORP-AF Long-Term General Registry / J.M. Rivera-Caravaca, O. Piot, I. Roldán-Rabadán // *Europace.* 2022. – Vol.24, № 2. – P. 202-210
255. Rivera-Caravaca, J.M. Disparities in the Estimation of Glomerular Filtration Rate According to Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease-4, and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equations and Relation With Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome / J.M. Rivera-Caravaca, J.M. Ruiz-Nodar, A. Tello-Montoliu [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2018. – Vol.7. №9. P.e008725.
256. Rohla, M. Reclassification, Thromboembolic, and Major Bleeding Outcomes Using Different Estimates of Renal Function in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the PREFER-in-AF and PREFER-in-AF Prolongation Registries / M. Rohla, L. Pecen, R. Cemin [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2021.- Vol.14. №6. – P.e006852.
257. Roman, S. Rate versus rhythm control for atrial fibrillation: from AFFIRM to EAST-AFNET 4 - a paradigm shift / S. Roman, K. Patel, D. Hana [et al.] // *Future Cardiol.* 2022. – Vol.18, 4. – P.354-353.
258. Ronco, C. Cardiorenal Syndrome: An Overview / C. Ronco, A. Bellasi, L. Di Lullo // *Advances in Chronic Kidney Disease* 2018. - Vol. 25, №5. – P. 382–390.
259. Ruocco, G. The role of the kidney in acute and chronic heart failure / G. Ruocco, A. Palazzuoli, J. M. Ter Maaten // *Heart Fail Rev.* – 2020. – Vol.25, №1. – P. 107-118.
260. Rushton, C. A. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure populations: a systematic review and meta-analysis / C. A. Rushton, D. K. Satchithananda, P. W. Jones [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2015. – № 196. – P. 98-106.

261. Šálek, T. Cystatin C may be better than creatinine for digoxin dosing in older adults with atrial fibrillation / T. Šálek, M. Vodička, M. Gřiva // *J Clin Lab Anal* 2020. – Vol. 34, №10. – P. e23427.
262. Santhanakrishnan, R. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction / R. Santhanakrishnan, N. Wang, M. G. Larson [et al.] // *Circulation*. 2016. – №133. – P. 484–492.
263. Sartipy, U. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction / U. Sartipy, U. Dahlström, M. Fu [et al.] // *JACC Heart Fail* 2017. – Vol. 5, №8. – P. 565-574.
264. Sartipy, U. Association of heart rate with mortality in sinus rhythm and atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction / U. Sartipy, G. Savarese, U. Dahlström // *Eur J Heart Fail*. – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 471-479.
265. Savarese, G. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology / G. Savarese, P. M. Becher, L. H. Lund [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2022. – Vol. 118, № 17. – P. 3272-3287.
266. Savarimuthu, S. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure / S. Savarimuthu, P. Goel, A. Harky // *Heart Fail Rev*. – 2022. – Vol. 27, № 6. – P. 2155-2164
267. Sawada, R. Serum N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Level is Associated with the Development of Chronic Kidney Diseases in Patients with Type 2 Diabete / R. Sawada, Y. Hashimoto, T. Senmaru [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2018. – Vol.18, №6. – P. 590-595.
268. Schnabel, R. B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona [et al.] // *Lancet*. – 2015. – № 386. – P. 154-162
269. Seko, Y. Improved and new-onset anemia during follow-up in patients with acute decompensated heart failure: Characteristics and outcomes / Y.

- Seko, T. Kato, T. Morimoto [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2021. – Vol.100, №32.
270. Selejan, S.-R. Renal denervation reduces atrial remodeling in hypertensive rats with metabolic syndrome / S.-R. Selejan, D. Linz, M. Mauz [et al.] // *Basic. Res. Cardiol.* 2022. – Vol.117. №1. – P.36.
271. Serova, M. A new algorithm for optimization of rate-adaptive pacing improves exercise tolerance in patients with HFpEF / M. Serova, D. Andreev, I. Giverts [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2020. Vol.43. № 2. - P. 223-233
272. Shah, S.J. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF / S.J. Shah, C.S.P. Lam, S. Svedlund [et al.] // *Eur Heart J*. 2018. – Vol.39, №37. – P.3439-3450
273. Shang, W. The Update of NGAL in Acute Kidney Injury / W. Shang, Z. Wang // *Curr Protein Pept Sci*. 2017. – Vol.18, №12. – P.1211-1217. doi: 10.2174/1389203717666160909125004.
274. Shantsila, E. Spironolactone in Atrial Fibrillation With Preserved Cardiac Fraction: The IMPRESS-AF Trial / E. Shantsila, F. Shahid, Y. Sun [et al.] // *J Am Heart Assoc* . 2020. – Vol. 9, №18. - e016239.
275. Shchetynska-Marinova, T. Determinants of arterial stiffness in patients with atrial fibrillation / T. Shchetynska-Marinova, V. Liebe, T. Papavassiliu [et al.] // *Arch Cardiovasc Dis* . 2021. – Vol. 114, №8-9. – P. 550-560.
276. Shin, D. G. Enlarged left atrium and decreased left atrial strain are associated with atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism irrespective of conventional risk factors / D. G. Shin, M.-K. Kang, D. Han [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022. – Vol. 38, №3. – P. 613-620.
277. Shin, J. Age at menopause and risk of heart failure and atrial fibrillation: a nationwide cohort study / J. Shin, H. Kyungdo, J. Jin-Hyung [et al.] // *Eur Heart J*. 2022. – Vol. 43, №40. – P. 4148-4157.

278. Shuvy, M. Albuminuria: Associated With Heart Failure Severity and Impaired Clinical Outcomes / M. Shuvy, D.R. Zwas, C. Lotan [et al.] // *Can J Cardiol.* 2020. – Vol.36. 4. – P.527-534
279. Singer, C.E. Role of Iron Deficiency in Heart Failure-Clinical and Treatment Approach: An Overview / C.E. Singer, C.M. Vasile, M. Popescu [et al.] // *Diagnostics (Basel).* 2023. – Vol.13, №2. – P.304. doi: 10.3390/diagnostics13020304.
280. Singleton, M. Multiple Blood Biomarkers and Stroke Risk in Atrial Fibrillation: The REGARDS Study / M.J. Singleton, Y.Yuan, F.Z. Dawood [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2021. – Vol.10. №15. – P.e020157. doi: 10.1161/JAHA.120.020157.
281. Soliman, E. Z. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / E. Z. Soliman, F. Lopez, W. T. O’Neal [et al.] // *Circulation.* 2015. – №131. – P. 1843–1850.
282. Spronk, H. M. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation / H. M. Spronk, A. M. De Jong, S. Verheule [et al.] // *Eur Heart J.* 2017. - 38. – P. 38–50.
283. Staerk, L. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J. A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circ Res.* 2017. – Vol. 120, 9. – P. 1501-1517.
284. Stambler, B.S. Tachycardia-induced ventricular electrical remodeling: a perspective on unresolved experimental mechanisms and clinical implications / B.S. Stambler // *Heart Rhythm.* 2006. – Vol.3, №11, P.1378-81
285. Su, X. Oral Anticoagulant Agents in Patients With Atrial Fibrillation and CKD: A Systematic Review and Pairwise Network Meta-analysis / X. Su, B. Yan, L. Wang [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2021. – Vol.78. №5. – P.678-689.e1.
286. Su, Y. Prognostic value of serum hyponatremia for outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: An observational cohort

- study / Y. Su, M. Ma, H. Zhang [et al.] // *Exp Ther Med*. 2020. – Vol.20, 5. – P. 101
287. Sugumar, H. Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: Dangerous Interactions / H. Sugumar, S. Nanayakkara, S. Prabhu, [et al.] // *Cardiology Clinics*. 2019. – Vol. 37, №2. – P. 131-138
288. Sun, Y. Role of the IL-33/ST2 axis in cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Sun, H. Pavey, I. Wilkinson, M. Fisk // *PLoS One*. 2021. – Vol.16. №1. – P.e0259026.
289. Swedberg, K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.] // *Lancet*. 2010. – Vol.376. №9744. – P.875-85.
290. Takemoto , Y. Eplerenone Reduces Atrial Fibrillation Burden Without Preventing Atrial Electrical Remodeling / Y. Takemoto, R. J. Ramirez, K. Kaur [et al.]// *J Am Coll Cardiol*. 2017. – Vol. 70, №23. – P. 2893-2905.
291. Tan, E.S.J. Atrial Fibrillation and the Prognostic Performance of Biomarkers in Heart Failure / E.S.J. Tan, S.P. Chan, O.W. Liew [et al.] // *Clin Chem*. 2021. – Vol.67, №1. – P. 216-226
292. Thind, M. Efficacy and safety of dronedarone versus placebo in patients with atrial fibrillation stratified according to renal function: Post hoc analyses of the EURIDIS-ADONIS trials / M. Thind, W. Zareba, D. Atar [et al.] // *Clin Cardiol*. 2022. – Vol.45, №1. – P. 101-109
293. Tkaczyszyn, M. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure: Iron deficiency and red cell indices in heart failure/ M. Tkaczyszyn, J. Comín-Colet, A. A. Voors [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2018. – Vol.20, №1. – P. 114-122.
294. Tomioka, T. Influence of atrial fibrillation on cardiac prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / T. Tomioka, K. Fukui, S. Tanaka // *Indian Heart J*. – 2019. – Vol. 71, № 1. – P. 7-11.
295. Trevisan, M. Cardiorenal Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulants [Author links open overlay](#)

- panel / M. Trevisan, P. Hjemdahl, C. M. Clase [et al.] // American Journal of Kidney Diseases 2023, - Vol. 81, № 3. – P. 307-317
296. Truong, Q.A. Cardiorenal status using amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and cystatin C on cardiac resynchronization therapy outcomes: From the BIOCRT Study / Q.A. Truong, J. Szymonifka, J.L. Januzzi [et al.] // Heart Rhythm. 2019. – Vol.16. №6. P.928-935
297. Tsioufis, C. Biomarkers of Atrial Fibrillation in Hypertension / C. Tsioufis, D. Konstantinidis, I. Nikolakopoulos [et al.] // Curr Med Chem 2019. – Vol. 26, 5. – P. 888-897.
298. Tu, S. J. Associations of anemia with stroke, bleeding, and mortality in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis / S. J. Tu, N. Hanna-Rivero, A. D. Elliott // Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2021. – Vol. 32, №3. – P. 686–694.
299. Tu, S.J. Rationale and design of the IRON-AF study: a double-blind, randomised, placebo-controlled study to assess the effect of intravenous ferric carboxymaltose in patients with atrial fibrillation and iron deficiency / S.J. Tu, A.D. Elliott, N. Hanna-Rivero [et al.] // BMJ Open. 2021. – Vol.11, №8. – P.e047642
300. van der Aart-van der Beek, A.B. Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use / A. B. van der Aart-van der Beek, R. A. de Boer, H. J. L. Heerspink // Nature Reviews Nephrology. – 2022. – №18. – P. 294-306.
301. Vasan, R. S. Divergent Temporal Trends in Morbidity and Mortality Related to Heart Failure and Atrial Fibrillation: Age, Sex, Race, and Geographic Differences in the United States, 1991-2015 / R. S. Vasan, Z. Yi, K. Bindu / J Am Heart Assoc. 2019. – Vol. 8, №8. – P. e010756.
302. Vecchio, N. Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients with Preserved or Reduced Ejection Fraction. Prognostic significance of Rhythm control strategy with Catheter Ablation / N. Vecchio, L. Ripa, A. Orosco [et al.] // J Atr Fibrillation. – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 2128.

303. Vílchez, J.A. sST2 levels are associated with all-cause mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation / J.A. Vílchez, M. Pérez-Cuellar, F. Marín [et al.] // Eur J Clin Invest. 2015. – Vol.45, 9. – P. 899-905.
304. Vio, R. Arterial stiffness and atrial fibrillation: shared mechanisms, clinical implications and therapeutic options / R. Vio, A. S. Giordani, M. Stefil [et al.] // J Hypertens. 2022. – Vol. 40, 9. – P. 1639-1646.
305. von Haehling, S. Iron deficiency in heart failure: an overview / S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz, P. Ponikowski [et al.] // JACC Heart Fail. 2019. – №7. – P. 36–46
306. Wang, C. Predictive Value of the Serum Cystatin C/Prealbumin Ratio in Combination With NT-proBNP Levels for Long-Term Prognosis in Chronic Heart Failure Patients: A Retrospective Cohort Study / C. Wang, S. Han, F. Tong [et al.] // Front Cardiovasc Med. 2021. – 8. – P. 684919.
307. Wang, Y. Newly Detected Atrial Fibrillation after Acute Stroke: A Narrative Review of Causes and Implications / Y. Wang, Y. Qian, D. Smerin [et al.] // Cardiology 2019. – №144. – P. 1–10
308. Watanabe, H. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study / T. Watanabe, S. Sasaki, K. Nagai [et al.] // Am Heart J 2009. – 158. – P. 629–636
309. Wanner, C. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference / C. Wanner, C.A. Herzog, M.P. Turakhia // NEPHROLOGY DIGEST | CHRONIC KIDNEY DISEASE. 2018. – Vol.94. №2. – P.231-234 doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.005
310. Westenbrink, B. D. Anemia is associated with bleeding and mortality, but not stroke, in patients with atrial fibrillation: Insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial / B. D. Westenbrink, M. Alings, N. Granger [et al.] // American Heart Journal 2017. - №185. – P. 140–149.

311. Wetmore, J.B. Association of diabetes-related kidney disease with cardiovascular and non-cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study / Wetmore JB, Li S, Ton TGN, et al. // BMC Endocr Disord. – 2019. – Vol.19, №1.
312. Wettersten, N. Short-term prognostic implications of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure: findings from the AKINESIS study / N. Wettersten, Y. Horiuchi, D.J. van Veldhuisen [et al.] // Eur. J. Heart Fail. 2020, - Vol.22. – P.251–263.
313. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System / World Health Organization // Geneva. – 2011. – URL: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf (дата обращения: 02.08.21).
314. Williams, E.S. Rate versus rhythm control and outcomes in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: data from the GUSTO-III Trial / E.S. Williams, V.P. Thompson, K.E. Chiswell [et al.] // Cardiol J. 2013. – Vol.20, №4. – P. 439-46
315. Wineinger, N. E. Identification of paroxysmal atrial fibrillation subtypes in over 13,000 individuals. N. E. Wineinger, P. M. Barrett, Y. Zhang [et al.] // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 26-30.
316. Xu, H.X. Association between atrial fibrillation and heart failure with different ejection fraction categories and its influence on outcomes / X.H. Xu, Y.M. Zhu, Y. Hua Y [et al.] // Acta Cardiol. 2020. – Vol.75, №5. – P. 423-432
317. Yan, J. Stress signaling JNK2 crosstalk with CaMKII underlies enhanced atrial arrhythmogenesis / J. Yan, W. Zhao, J. K. Thomson [et al.] // Circ Res 2018. - №122. – P. 821–835
318. Yancy, C. W. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

- Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 6. – P. 776-803.
319. Yang, S. Risk of Atrial Fibrillation in Relation to the Time Course of Type 2 Diabetes Mellitus and Fasting Blood Glucose / S. Yang, E.-K. Choi, K.-D. Han [et al.] // *Am. J. Cardiology*, 2019. – Vol. 124, №12. – P. 1881–1888.
320. Yao, C. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction Following Acute Myocardial Infarction: Data from the NOAFCAMI-SH Registry / C. Hao, J. Luo, B. Liu // *Clin Interv Aging*. 2022. – №17. – P. 479-493
321. Yao, R.J.R. Variability in Nonvitamin K Oral Anticoagulant Dose Eligibility and Adjustment According to Renal Formulae and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Chronic Kidney Disease: Insights From ORBIT-AF II / R.J.R. Yao, D.-J.N. Holmes, J.G. Andrade [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2023. – Vol.12. №6. – P.e026605. doi: 10.1161/JAHA.122.026605.
322. Ye, J. A systematic literature review and meta-analysis on the impact of COPD on atrial fibrillation patient outcome / J. Ye, P. Yao, X. Shi, X. Yu // *Heart Lung*. 2022. – №51. – P. 67-74.
323. Ye, Q. MicroRNA-146b-5p promotes atrial fibrosis in atrial fibrillation by repressing TIMP4 / Q. Ye, Q. Liu, M. Xiaolong [et al.] // *Y J Cell Mol Med* . 2021. – Vol. 25, №22. – P. 10543-10553
324. Yusuf, S. 5-hydroxytryptamine and atrial fibrillation: how significant is this piece in the puzzle? / S. Yusuf, N. Al-Saady, A. J. Camm // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003. – №14. – P. 209–214
325. Zafrir, B. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term

- Registry / B. Zafir, L. H. Lund, C. Laroche [et al.] // *Eur Heart J*. 2018. – Vol. 39, №48. – P. 4277-4284
326. Zamora, E. Long-term Prognostic Value for Patients with Chronic Heart Failure of Estimated Glomerular Filtration Rate Calculated with the New CKD-EPI Equations Containing Cystatin C / E. Zamora, J. Lupón, M. de Antonio // *Clinical Chemistry*. 2014. – Vol. 60, №3. – P. 481–489
327. Zanolini, L. Arterial Stiffness in the heart disease of CKD / L. Zanolini, P. Lentini, M. Briet [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. 2019. – Vol. 30, 6. – P. 918-928
328. Zelnick, L.R. Prediction of Incident Heart Failure in CKD: The CRIC Study / L.R. Zelnick, M.G. Shlipak, E.Z. Soliman [et al.] // *Kidney Int Rep*. 2022. -Vol. 7. №4. – P. 708-719
329. Zeren, M. Cut-off values of 6-min walk test and sit-to-stand test for determining symptom burden in atrial fibrillation / M. Zeren, M. Karci, R. Demir [et al.] // *Ir J Med Sci* . 2022. – Vol. 191, №6. – P. 2587-2595
330. Zhan, G. Potential roles of circulating matrix metalloproteinase-28 (MMP-28) in patients with atrial fibrillation / G. Zhan, G. Wenhua, H. Jie [et al.] *Life Sci*. 2018. – №204. – P. 15-19
331. Zhang, L. A narrative review of non-coding RNAs in atrial fibrillation: potential therapeutic targets and molecular mechanisms / L. Zhang, X. Wang, C. Huang // *Ann Transl Med*. 2021. – Vol. 9. №18. – P. 1486. doi: 10.21037/atm-21-4483.
332. Zhang, T. Diagnostic Value of PICP and PIIINP in Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis / T. Zhang, Q. Xue, Z. Rongzhe [et al.] // *Clin Cardiol* 2022. Online ahead of print. doi: 10.1002/clc.23901 Zhao, X. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement / X. Zhao, H. Li, C. Liu [et al.] // *Clin Cardiol*. 2022. – Vol. 45, №1. – P. 68-74.
333. Zhang, X. Cystatin C as a biomarker for cardiorenal syndrome diseases quantitative diagnostics and monitoring via point-of-care / X. Zhang, S.

- Fishlock, P. Sharpe, J. McLaughlin //Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2022. – Vol.2022. – P.1428-1431.
334. Zheng, H. Association Between Arterial Stiffness and New-Onset Heart Failure: The Kailuan Study / H. Zheng, S. Wu, X. Liu [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023. – Vol. 43, №2. - e104-e111.
335. Zheng, T. Non-linear association of cystatin C and all-cause mortality of heart failure: A secondary analysis based on a published database / T. Zheng, A-M. Tang, Y.-L. Huang, J. Chen // Front Cardiovasc Med. 2022. – Vol.9. – P.930498
336. Zhu, T. Effect of angiotensin receptor-neprilysin inhibitor on atrial electrical instability in atrial fibrillation / T. Zhu, W. Zhang, Q. Yang [et al.] // Front Cardiovasc Med 2022. – №9. – P. 1048077
337. Zimmerman, D. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis / D. Zimmerman, M. M. Sood, C. Rigatto [et al.] // Nephrol Dial Transplant. 2012. – Vol. 27, №10. – P. 3816-22.
338. Zoni-Berisso, M. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso, F. Lercari, T. Carazza, S. Domenicucci // Clin Epidemiol 2014.- №6. – P. 213–220