

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

НИЛОВА Оксана Владимировна

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, доцент
Вера Вячеславовна Мазур

Тверь — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ — СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
Введение.....	20
1.1 Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий.....	21
1.1.1 Распространенность и клиническое значение фибрилляции предсердий.....	21
1.1.2 Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией.....	22
1.1.3 Актуальность раннего выявления бессимптомно протекающей пароксизмальной фибрилляции предсердий, возможности и недостатки ее скрининга.....	26
1.1.4 Ремоделирование левого предсердия и морфологический субстрат фибрилляции предсердий.....	31
1.1.5 Клинические, электрокардиографические и эхокардиографические маркеры и предикторы пароксизмальной фибрилляции предсердий, их возможности и недостатки.....	35
1.2 Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	43
1.2.1 Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: определение понятия, распространенность, клиническое значение	43
1.2.2 Этиология хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, место артериальной гипертензии среди причин развития заболевания.....	45

1.2.3	Патогенез хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, роль левого предсердия, оценка повышения давления наполнения левого желудочка	47
1.2.4	Диагностика хронической сердечной недостаточности сохраненной фракцией выброса: предложенные шкалы и алгоритмы, их диагностические возможности и недостатки. Возможности эхокардиографии в диагностике хронической сердечной недостаточности сохраненной фракцией выброса	49
1.2.5	Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	54
1.3	Артериальная гипертензия и предсердная кардиомиопатия	55
1.3.1	Определение понятия и классификация предсердной кардиомиопатии	55
1.3.2	Современные представления о механизмах формирования предсердной кардиомиопатии.	58
1.3.3	Клинические проявления предсердной кардиомиопатии и методы ее диагностики.....	61
1.3.4	Клиническое значение раннего выявления предсердной кардиомиопатии, как предвестника фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	62
	Заключение к главе 1	64
	ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
2.1	Контингент обследованных больных и дизайн исследования	65
2.2	Клиническое исследование и анализ медицинской документации	67
2.2.1	Оценка вероятности наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса	67
2.3	Лабораторные исследования.....	68
2.4	Электрокардиографические исследования.....	68
2.5	Эхокардиографическое исследование	69

2.5.1	Оценка сферичности левого предсердия.....	70
2.5.2	Определение толщины эпикардального жира	71
2.5.3	Измерение деформации миокарда левого предсердия	72
2.6	Диастолический стресс-тест	74
2.7	Статистический анализ.....	75
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ		
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ		
3.1	Клиническая характеристика.....	78
3.2	Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия	81
3.3	Результаты эхокардиографического исследования.....	82
ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАРКОСИЗМАЛЬНОЙ		
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ		
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ		
4.1	Особенности больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий.....	84
4.2	Характеристика деривационной и валидационной когорт.....	91
4.3	Эхокардиографические предикторы выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией	94
4.4	Прогностическая ценность механической дисперсии левого предсердия, индекса сферичности и стрейна сокращения левого предсердия как предикторов выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией.....	98
4.5	Согласованность прогностических оценок по индексу сферичности, механической дисперсии левого предсердия и стрейну левого предсердия в фазу сокращения.....	101
ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ		
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ		
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ		
5.1	Особенности больных артериальной гипертензией, выполнявших диастолический стресс-тест	103

5.2	Особенности больных артериальной гипертензией с положительным результатом диастолического стресс-теста.....	107
5.3	Характеристика деривационной и валидационной когорт.....	114
5.4	Эхокардиографические предикторы положительного результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией.....	117
5.5	Стрейн резервуара, как предиктор положительного результата диастолического стресс-теста.....	121
ГЛАВА 6. ДИАСТОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС-ТЕСТ КАК МАРКЕР И ФАКТОР РИСКА ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....		124
6.1	Диастолический стресс-тест как маркер пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией	124
6.2	Характеристика больных, включенных в проспективное исследование	126
6.3	Риск развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с положительным и отрицательным результатом диастолического стресс-теста.....	130
ГЛАВА 7. ПОКАЗАТЕЛИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....		133
7.1	Характеристика больных с возникшей фибрилляцией предсердия	133
7.2	Показатели структурно-функционального состояния левого предсердия как предикторы появления фибрилляции предсердий.....	137
7.3	Индекс сферичности, стрейн сокращения и механическая дисперсия левого предсердия как факторы риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией	140
ГЛАВА 8. НОВЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ СФЕРИЧНОСТИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ		143

ГЛАВА 9. ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	150
9.1 Эхокардиографические предикторы выявления бессимптомной пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией	150
9.2 Эхокардиографические предикторы выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и методы визуализации предсердной кардиомиопатии.....	156
9.3 Предсердная кардиомиопатия — особый фенотип хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса	159
9.4 Показатели структурно-функционального ремоделирования левого предсердия, характерные для предсердной кардиомиопатии, как факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией в будущем.....	162
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	164
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	165
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Медико-социальное значение артериальной гипертензии (АГ) в значительной мере определяется тем, что стойко повышенное артериальное давление служит важнейшим фактором риска развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) и фибрилляции предсердий (ФП) [14, 15, 83, 108, 112, 114].

По данным Российского Регистра по обращаемости в поликлиники на долю ХСНсФВ приходится до 78 % всех случаев хронической сердечной недостаточности [56, 66, 70, 73, 81]. Прогноз при ХСНсФВ не отличается от такового при ХСНнФВ, пятилетняя выживаемость при обеих формах сердечной недостаточности составляет только 50 % [9, 65, 73, 81, 103, 106, 119]. Использование ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа, а также рассмотрение возможности применения блокатора рецептора ангиотензина II с ингибитором неприлизина в виде комплекса валсартана+сакубитрила позволил повысить эффективность лечения ХСНсФВ, что вывело на первый план задачу ее ранней диагностики.

«Золотым стандартом» диагностики ХСНсФВ является инвазивное измерение давления наполнения левого желудочка или давления заклинивания легочных капилляров в покое и при физической нагрузке. Однако инвазивный характер исследования ограничивает возможность его использования в широкой клинической практике, особенно, в амбулаторных условиях.

Приемлемой альтернативой инвазивному исследованию может служить диастолический стресс-тест (ДСТ), позволяющий оценить реакцию давления наполнения на физическую нагрузку при выполнении нагрузочной пробы под эхокардиографическим контролем. Однако широкому использованию ДСТ препятствует ряд организационных факторов, в частности, необходимость оснащения и лицензирования лаборатории для проведения эхокардиографических и нагрузочных исследова-

ний, а также аккредитация специалиста, выполняющего ДСТ по двум специальностям (ультразвуковая диагностика и функциональная диагностика).

Потребность в выполнении сложных инструментальных исследований для диагностики ХСНсФВ можно уменьшить за счет использования алгоритмов и шкал, рекомендованных для определения вероятности ХСНсФВ, основанных на оценке достаточно простых клинических, эхокардиографических и лабораторных признаков [2, 53, 67, 75, 78, 79, 86, 88, 92, 99, 109, 110, 111]. Низкая вероятность ХСНсФВ позволяет отклонить подозрение на эту патологию, высокая — дает возможность выставить такой диагноз без дальнейшего обследования. Однако более чем в половине случаев вероятность ХСНсФВ по этим алгоритмам оценивается как промежуточная, что служит показанием к выполнению инвазивного исследования или ДСТ.

В связи с этим представляется актуальным поиск простых, но информативных эхокардиографических критериев, позволяющих с высокой степенью вероятности диагностировать ХСНсФВ без привлечения сложных инструментальных методик. Одним из перспективных направлений такого рода исследований представляется изучение возможности использования для диагностики ХСНсФВ показателей спектрекинг эхокардиографии, отражающих функциональное состояние левого предсердия в различные фазы сердечного цикла.

Не менее актуальной, чем ранняя диагностика ХСНсФВ, является ранняя диагностика пароксизмальной ФП, которая нередко протекает бессимптомно и остается незамеченной ни врачом, ни пациентом. При этом пароксизмальная ФП, как и любая другая ее форма, создает предпосылки для развития тромбоэмболических осложнений, в том числе кардиоэмболического инсульта. Единственным эффективным средством профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП является антикоагулянтная терапия [15, 16, 40, 103, 107, 123, 141, 181, 219, 221], показанием к назначению которой служит наличие у пациента с ФП факторов риска инсульта, к числу которых относится и АГ. Таким образом, АГ способствует развитию ФП, а после появления аритмии — развитию тромбоэмболических осложнений. Поэтому чем раньше

у пациента с АГ будет выявлена пароксизмальная ФП, тем больше шансов предотвратить развитие угрожающих жизни осложнений.

Для диагностики пароксизмальной ФП в большинстве случаев требуется длительное мониторирование ЭКГ, причем вероятность выявления аритмии тем выше, чем дольше продолжается исследование. Однако увеличение длительности мониторирования существенно повышает его стоимость и увеличивает нагрузку на оборудование, что снижает доступность такого исследования [128, 131, 170, 178, 207]. Очевидно, что длительное, особенно многодневное мониторирование ЭКГ показано только в тех случаях, когда вероятность выявления аритмии достаточно высока, то есть при наличии у больного АГ предикторов ФП. Поиск предикторов ФП ведется достаточно активно, и одним из основных направлений этого поиска служит изучение структурно-функциональных особенностей левого предсердия у больных с различными формами ФП.

Осознание важнейшей роли левого предсердия в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в частности, ХСНсФВ и ФП, привело к формированию концепции предсердной кардиомиопатии (ПКМП), под которой понимают совокупность структурных, функциональных и электрофизиологических изменений миокарда предсердий, приводящих к появлению клинической симптоматики [120, 157, 158, 159, 169, 208, 235, 253, 259, 306, 342, 400]. В развитии ПКМП важную роль отводят АГ и ожирению, в том числе, избыточному отложению эпикардального жира в области левого предсердия. Жировая инфильтрация миокарда предсердий и продуцируемые эпикардальным жиром провоспалительные цитокины способствуют развитию фиброза, служащего морфологическим субстратом предсердной кардиомиопатии II типа. Таким образом, в рамках концепции предсердной кардиомиопатии тесная связь АГ, ХСНсФВ и ФП получает простое патогенетическое объяснение: АГ ведет к развитию структурно-функциональных изменений в левом предсердии, клиническим проявлением которых становятся нарушения ритма и симптомы сердечной недостаточности.

Таким образом, актуальность изучения структурно-функциональных изменений левого предсердия у больных АГ обусловлена недостаточной разработан-

ностью ряда вопросов, относящихся к теме настоящего исследования и высокой потребностью клинической практики в простых и надежных методах выявления ХСНсФВ и пароксизмальной ФП.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день проведено немало исследований, посвященных изучению клинических, электрокардиографических и эхокардиографических маркеров и предикторов пароксизмальной ФП. Результатом этих исследований стали более 20 прогностических шкал, ориентированных на применение в клинической практике. Однако из-за большого числа учитываемых переменных практическое использование этих шкал сопряжено с определенными трудностями и, в целом, не дает желаемого результата.

Следует отметить, что подавляющее большинство предложенных шкал не были валидизированы на популяции больных АГ, хотя эта патология является важнейшим фактором риска ФП [126, 127, 174, 177, 185, 193, 204]. Единственная клиническая шкала, прогнозирующая риск развития ФП у больных АГ, — ESCARVAL-RISK [341], имеет невысокую прогностическую ценность и в современной клинической практике не применяется.

Среди исследований, имеющих своей целью выявление предикторов развития ФП, значительное место занимают работы, посвященные изучению особенностей структурно-функционального ремоделирования предсердий, связанных с развитием фиброза миокарда, то есть морфологического субстрата данной аритмии [12, 18, 50, 51, 94, 95, 96, 100, 146, 150, 153, 166, 213, 291, 293, 295, 320, 339, 366, 378]. В большинстве таких исследований для изучения особенностей ремоделирования предсердий используется ЭхоКГ, сочетающая в себе высокую информативность исследования с его абсолютной безопасностью и общедоступностью. На сегодняшний день наилучшие результаты прогнозирования развития ФП с использованием данных ЭхоКГ демонстрирует шкала EAHsy-AF [389, 204], включающая в себя большое число клинических характеристик пациента, параметров ЭКГ и расчетных ЭхоКГ-

показателей. Вследствие этого очень высокие прогностические характеристики данной шкалы нивелируются сложностью ее практического применения.

В некоторых работах, посвященных изучению особенностей ремоделирования предсердий при ФП, используется магнитно-резонансная томография (МРТ), уступающая ЭхоКГ по доступности, но превосходящая ее по информативности. В одном из таких исследований было показано, что увеличение сферичности левого предсердия, измеренное с помощью МРТ, позволяет прогнозировать рецидив ФП после радиочастотной катетерной аблации [166]. Индекс сферичности (ИС) легко рассчитать и по данным ЭхоКГ, однако возможность использования такого показателя для оценки риска развития ФП, судя по данным литературы, совершенно не изучена.

Не менее активно, чем поиск предикторов ФП, ведется поиск надежных неинвазивных маркеров ХСНсФВ [2, 4, 5, 9, 20, 21, 27, 33, 41, 42, 45, 48, 49, 52, 57, 58, 59, 68, 86, 88, 132, 175, 187, 190, 191, 197, 238]. Несомненным достижением на этом пути стал ДСТ, позволяющий оценить вероятность ХСНсФВ по реакции на физическую нагрузку давления наполнения левого желудочка, рассчитанного по данным ЭхоКГ. Однако неинвазивное (эхокардиографическое) определение давления наполнения левого желудочка в покое пока не обеспечивают достаточной диагностической точности. Между тем, потребность клинической практики в простых и достаточно надежных маркерах ХСНсФВ, не связанных с выполнением нагрузочных тестов, весьма высока. Судя по ряду исследований, выполненных в последние годы, такими маркерами могут стать показатели деформации миокарда левого предсердия, определяемые с помощью спекл-трекинг-эхокардиографии [241, 242, 250, 262, 263, 268, 270, 271, 274, 277, 278, 279, 280]. Однако по мнению большинства авторов, занимающихся такого рода исследованиями, этот вопрос еще недостаточно изучен [282, 283, 289, 296, 297, 307, 310, 314, 323, 324, 332, 333, 351, 387, 392, 394].

Таким образом, на сегодняшний день не существует единого подхода в оценке прогнозирования риска возникновения ФП у больных АГ, а также адекватного метода оценки давления наполнения левого желудочка, достаточно удобного для врачей и необременительного для пациентов. Поэтому необходимо продолжение поиска новых предикторов пароксизмальной ФП и ранних маркеров ХСНсФВ.

Цель исследования

Изучить возможность использования эхокардиографических показателей ремоделирования левого предсердия и эпикардального ожирения в качестве предикторов пароксизмальной ФП и ХСНсФВ у больных АГ.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность пароксизмальной ФП и ХСНсФВ у больных АГ с поражением органов-мишеней.
2. Выявить особенности ремоделирования левых отделов сердца у больных АГ с пароксизмальной ФП.
3. Оценить прогностическое значение показателей ремоделирования левых отделов сердца и эпикардального ожирения, как предикторов выявления пароксизмальной ФП у больных АГ.
4. Оценить прогностическое значение показателей ремоделирования левых отделов сердца, как предикторов положительного результата ДСТ у больных АГ.
5. Оценить прогностическое значение положительного результата ДСТ, как предиктора выявления пароксизмальной ФП у больных АГ.
6. Сравнить двухлетний риск развития ФП у больных АГ с положительным и отрицательным результатом ДСТ.
7. Изучить влияние особенностей ремоделирования левого предсердия на двухлетний риск развития ФП у больных АГ.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые проведено систематическое изучение возможностей использования ряда структурно-функциональных характеристик ЛП для диагностики и оценки риска развития ФП и ХСНсФВ у больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ).

Впервые были предложены два способа определения сферичности формы ЛП при выполнении эхокардиографического исследования: один — с использованием формулы, применяемой в магнитно-резонансной томографии сердца, другой — метод расчета отношения ширины ЛП к его длине, измеренным в четырехкамерной позиции при ЭхоКГ. Данный метод расчета отношения ширины ЛП к его длине для оценки сферичности ЛП был впервые разработан и успешно клинически апробирован автором настоящего исследования (Патент РФ № 2823107 от 18.07.2024).

Впервые показано, что у данного контингента больных увеличение сферичности ЛП и возрастание его механической дисперсии являются чувствительными и высокоспецифичными признаками наличия недиагностированной пароксизмальной ФП.

Впервые показано, что у больных АГ с ГЛЖ снижение стрейна ЛП в фазу резервуара является достаточно чувствительным и высокоспецифичным признаком наличия ХСНсФВ.

Впервые показано, что положительный результат ДСТ у больных АГ с ГЛЖ указывает, что двухлетний риск возникновения ФП близок к 10 %, но что наличие ХСНсФВ у больных АГ с ГЛЖ является необходимым, но недостаточным условием возникновения ФП.

Впервые показано, что у больных АГ с ГЛЖ факторами риска возникновения ФП служат увеличение сферичности ЛП, повышение его механической дисперсии и положительный результат ДСТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты настоящего исследования существенно расширяют и уточняют существующие представления о роли структурно-функциональных изменений ЛП в реализации патогенетических взаимосвязей между АГ, ФП и ХСНсФВ, что является ценным вкладом в развитие современной концепции предсердной кардиомиопатии.

Выработанные в настоящем исследовании критерии диагностики ХСНсФВ у больных АГ с ГЛЖ являются простыми и позволяющими с высокой степенью вероятности диагностировать ХСНсФВ без привлечения сложных инструментальных методик, поэтому могут быть немедленно и без каких-либо дополнительных финансовых затрат внедрены в широкую клиническую практику, что позволит существенно повысить эффективность лечения указанной категории больных.

С учетом постоянно развивающейся концепции предсердной кардиомиопатии, можно полагать, что предложенные диагностические значения показателей деформации миокарда ЛП, определяемые с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ, будут играть важную роль не только в диагностике ХСНсФВ, но и выявлении ПКМП.

Выявленные предикторы пароксизмальной ФП востребованы в клинической практике, поскольку позволяют провести отбор больных АГ с высокой вероятностью существующей, но ранее не диагностированной пароксизмальной ФП для проведения длительного мониторинга ЭКГ и более раннего назначения антикоагулянтной терапии при выявлении ФП у таких больных.

Соответствие диссертационного исследования паспорту специальности

Направление и результаты исследования соответствует паспорту специальности: 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Методология и методы исследования

Настоящее одноцентровое, наблюдательное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации.

В исследование последовательно включались больные с ранее диагностированной АГ, обратившиеся к кардиологу в поликлинику ФГБОУ ВО Тверского ГМУ Минздрава России с 10 января 2021 года по 30 декабря 2022 года.

Объект исследования — 467 больных АГ с ГЛЖ без диагностированной ранее ФП. *Предмет исследования* — структурно-функциональное состояние левого предсердия, наличие пароксизмальной ФП и/или ХСНсФВ. *Методы исследования* — ЭхоКГ и спекл-трекинг ЭхоКГ для оценки структурно- функционального состояния левого предсердия, холтеровское мониторирование для выявления пароксизмальной ФП, ДСТ для диагностики ХСНсФВ. *Цель исследования* — выявление взаимосвязей между структурно-функциональными характеристиками левого предсердия, с одной стороны, и наличием/риском развития пароксизмальной ФП и ХСНсФВ, с другой стороны.

Для достижения намеченной цели в рамках настоящего исследование были выполнены три субисследования: два одномоментных и одно проспективное.

Целью первого одномоментного субисследования было выявление взаимосвязи между структурно-функциональными особенностями левого предсердия и наличием у пациентов с АГ пароксизмальной ФП. В рамках этого субисследования 467 пациентов были разделены на две группы, в одну из которых вошли 77 пациентов с выявленной при холтеровском мониторировании пароксизмальной ФП, а в другую — 390 пациентов, у которых ФП выявлено не было. Сравнение этих групп позволило выявить потенциальные маркеры пароксизмальной ФП, то есть те характеристики левого предсердия, для которых межгрупповые различия оказались статистически значимыми. После этого все 467 пациентов случайным образом были разделены на когорты деривации (311 пациентов) и валидации (156 пациентов). С помощью ROC-анализа на когорте деривации были определены отрезные точки для отобранных характеристик, а на когорте валидации оценены их диагностические возможности.

Целью второго одномоментного субисследования было выявление взаимосвязи между структурно-функциональными особенностями левого предсердия и наличием у пациентов ХСНсФВ. В это субисследование вошли 253 пациента, которым был выполнен ДСТ. Сравнение пациентов с положительным (115 пациентов) и отрицательным (138 пациентов) результатом ДСТ позволило выявить потенциальные маркеры ХСНсФВ. После этого пациенты были случайным образом

разделены на когорты деривации (166 пациентов) и валидации (87 пациентов). С помощью ROC-анализа на когорте деривации были определены отрезные точки для потенциальных маркеров ХСНсФВ, а на когорте валидации оценены их диагностические возможности.

Всем больным без ФП, выполнившим ДСТ, было предложено участвовать в двухлетнем проспективном исследовании, имевшем своей целью изучение влияния ХСНсФВ на риск развития ФП у больных АГ. Согласие на участие в таком исследовании дали 215 пациентов без ФП, у 87 из которых ДСТ был положительным, а у 128 — отрицательным. В течение 2 лет наблюдения ФП развилась у 8 пациентов с положительным ДСТ и у 2 пациентов с отрицательным ДСТ. Дополнительно был выполнен ретроспективный анализ, позволивший оценить влияния особенностей ремоделирования левого предсердия на шансы развития ФП.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение сферичности левого предсердия и повышение его механической дисперсии являются чувствительными и высокоспецифичными признаками наличия недиагностированной пароксизмальной ФП у больных АГ с ГЛЖ.
2. Снижение продольного стрейна левого предсердия в фазу резервуара является чувствительным и весьма специфичным признаком ХСНсФВ у больных АГ с ГЛЖ.
3. ХСНсФВ является фактором риска развития ФП у больных АГ с ГЛЖ.

Внедрение результатов исследования в практическую работу

Основные результаты исследования представлены в лекционном курсе для врачей-кардиологов, врачей-терапевтов и врачей общей практики, а также клинических ординаторов, обучающихся по специальности «кардиология» на кафедре госпитальной терапии и профессиональных болезней, а также по специальности

«общая врачебная практика (семейная медицина)» на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины) Тверского ГМУ Минздрава России.

Практические рекомендации, обоснованные результатами настоящего исследования, внедрены в работу Аритмологического Центра Клиники Тверского ГМУ Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Обеспечивается использованием четких критериев включения, невключения и исключения из исследования, достаточным объемом выборки, продуманным дизайном исследования со строгим соблюдением всех его этапов, а также использованием современных диагностических методов, максимально приближенных к реальной клинической практике. При статистическом анализе применялись адекватные поставленным задачам методики. Полученные результаты не противоречат имеющимся в литературе данным. Учитывая вышесказанное, результаты проведенного исследования можно считать достоверными, а выводы обоснованными.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимала активное участие в планировании исследовании, определении его цели, задач, объекта, предмета и дизайна исследования. Лично осуществляла отбор пациентов, удовлетворяющих критериям включения в исследование. Выполняла эхокардиографическое исследование. Систематизировала результаты обследования, вносила информацию в электронные таблицы Excel. Участвовала в статистической обработке исходных данных, интерпретировала и описывала результаты статистического анализа. Активно участвовала в подготовке к печати всех опубликованных работ по теме исследования. Лично написала текст диссертационной работы, подготовила ее автореферат и доклад с изложением результатов исследования.

Апробация результатов работы

Материалы диссертации заслушаны и обсуждены на совместном заседании кафедр терапевтического профиля ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (24.12.2025) с участием 10 докторов и 8 кандидатов медицинских наук по научной специальности «Кардиология».

Материалы диссертации были представлены на 59 Межрегиональной образовательной и научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) «Актуальные вопросы терапии и общеврачебной практики» (Тверь, 19-20.10.2021), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы семейной медицины» в рамках ежегодного Дня сельского врача (Тверь, 25.11.2020), VII Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи» "Тверские чтения" (Тверь, 22–23.09.2021), 80 Межрегиональной образовательной и научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), посвященная 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева (Тверь, 19–20.10.2021), Национальном конгрессе с Международным участием «Сердечная недостаточность 2021» (Москва, Москва 10.12.2021), Конференции «Диспансерное наблюдение лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) на участках врачей первичного звена в условиях пандемии COVID-10» (Тверь, 24.03.2022), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и общеврачебной практики» (Тверь, 07.04.2021), 92 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ «Современные подходы к диагностике и ведению больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка» (Тула, 16.02.2023), Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и общей врачебной практики» (Тверь, 05.04.2023), Первом съезде терапевтов Центрального федерального округа (Рязань, 8–9.06.2023), III Межрегиональной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в ревматологии,

травматологии и ортопедии» (Тверь, 15.05.2024), Региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии и общеврачебной практики» (10.04.2025), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы семейной медицины» в рамках ежегодного Дня сельского врача, посвященного 25-летию общей врачебной практики (семейной медицины) Тверской области (13.11.2025).

Публикации

Результаты исследования представлены в 24 публикациях, из которых 14 входят в список научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, 4 входят в список журналов, включенных в международные базы цитирования Web of Science, Scopus и PubMed и приравненных к журналам перечня ВАК, 6 публикаций в других изданиях. Получен патент на изобретение «Способ выявления больных артериальной гипертензией с недиагностированной пароксизмальной фибрилляцией предсердий по результатам эхокардиографического измерения размеров левого предсердия», № 2024102692: заявл. 02.02.2024: опубл. 18.07.2024.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 223 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, восьми глав с изложением полученных результатов, главы, посвященной обсуждению результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 38 таблиц и 47 иллюстраций. Список литературы включает 400 источников, в том числе 120 работ отечественных авторов.

ГЛАВА 1. ПОРАЖЕНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ — СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Введение

Артериальная гипертензия остается ведущим корригируемым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире. Течение АГ сопровождается развитием морфологических и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы. В основе таких изменений лежит ГЛЖ, которая рассматривается как проявление структурно-функциональной адаптации сердца к повышенной гемодинамической нагрузке и хронической нейрогуморальной активации.

При перегрузке давлением происходит увеличение относительной толщины стенок левого желудочка с постепенным формированием его концентрической гипертрофии. Однако процесс ремоделирования сердца под воздействием АГ заключается не только в изменении размеров и геометрии левого желудочка, но и сопровождается изменениями характеристик кардиомиоцитов и внеклеточных компонентов миокарда [25, 60, 172, 176, 196, 243, 244, 304]. Поскольку гипертрофированные кардиомиоциты для своего функционирования требуют увеличенного потребления кислорода, которое не может быть обеспечено микроциркуляторным руслом, то прогрессирование ГЛЖ сопровождается развитием относительной коронарной недостаточности, повышением содержания и изменением структуры коллагена, а также увеличением количества фибробластов. По мере разрастания внеклеточного матрикса и развития периваскулярного и диффузного фиброза гипертрофированный миокард становится более жестким и ригидным. Эти измене-

ния способствуют развитию диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) с дальнейшим формированием ХСНсФВ.

Результаты исследований последних лет показывают, что ГЛЖ и ДД ЛЖ имеют самостоятельное прогностическое значение не только для формирования ХСНсФВ, но и для развития ФП, и именно структурно-функциональное ремоделирование ЛП лежит в основе формирования этой патогенетической связи между ГЛЖ, повышением давления наполнения ЛЖ и ФП. Основными проявлениями такого ремоделирования ЛП является дилатация его камеры и интерстициальный фиброз его стенок [1, 22, 59, 86, 145, 383, 393, 396]. Дилатация ЛП является не только следствием, но и признаком ДД ЛЖ, а увеличение его индексированного объема более 34 мл/м^2 рекомендовано в качестве одного из критериев для диагностики повышения давления наполнения ЛЖ [228, 280, 283, 303, 305]. При этом на сегодняшний день связь между увеличением размера ЛП и развитием ФП неоспорима. Так, по данным исследования SAFHIRE (Study of Atrial Fibrillation in High Risk Elderly), было установлено, что увеличение индексированного объема ЛП на 5 мл/м^2 связано с 1,3-кратным увеличением риска развития первого пароксизма ФП (95 % ДИ 1,09–1,48, $p=0,001$) [131].

По мере увеличения ЛП повышается жесткость его миокарда. В исследовании Y. Reddy et al. сообщалось, что жесткость ЛП прогрессивно возрастает при ДД ЛЖ и способствует возникновению ФП, что приводит к дополнительным неблагоприятным исходам у пациентов с ХСНсФВ [132].

1.1 Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий

1.1.1 Распространенность и клиническое значение фибрилляции предсердий

В условиях увеличения средней продолжительности жизни в мире частота и распространенность ФП достигла масштабов эпидемии ССЗ [165, 357]. Согласно данным Фрамингемского исследования сердца (FHS), за последние 50 лет распро-

страненность ФП увеличилась в 3 раза [335]. Существующие расчеты позволяют предполагать, что в течение нескольких следующих десятилетий бремя ФП продолжит неуклонно расти, а число пациентов с ФП к 2050 году увеличится еще в 3–7 раз.

Параллельно с увеличением частоты выявления ФП возрастает риск развития АГ, поскольку оба этих заболевания имеют сходные предрасполагающие факторы [17, 28, 398]. Возраст, ожирение, СД, синдром обструктивного апноэ во сне, сердечная недостаточность, курение и генетическая предрасположенность являются общими и хорошо известными факторами риска развития ФП и АГ [29, 30].

Клиническое значение ФП в значительной мере определяется риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь кардиоэмболического инсульта. Вероятность развития инсульта при ФП не зависит от формы аритмии, а связана прежде всего с наличием у пациента дополнительных ФР, среди которых самым распространенным является АГ [6, 7, 8, 399]. На популяционном уровне АГ, ФП и инсульт неразрывно связаны между собой. Известно, что наличие ФП ассоциировано с увеличением риска инсульта, с двукратным увеличением смертности и высокими медицинскими затратами [14]. При этом следует отметить широкую распространенность субклинической формы ФП, которая нередко манифестирует инсультом [15, 379, 390, 391].

1.1.2 Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией

Распространенность АГ среди населения высока, и, по некоторым оценкам, от нее страдают более 1 миллиарда человек во всем мире [8, 220]. Распространенность увеличивается с возрастом, и около 75 % людей в возрасте 70 лет и старше имеют АГ. При этом сама АГ, а также вызванные ею ГЛЖ и увеличение ЛПП повышают вероятность развития ФП. АГ вносит самый большой вклад в развитие ФП в популяции. Наличие АГ увеличивает риск развития ФП на 70–80 % как у мужчин, так и у женщин, и, предположительно, является причиной, по меньшей мере, 20 % случаев ФП во всем мире. Появление ФП у пациентов с АГ может указывать на наличие у этих больных поражения органов-мишеней при гипертонии.

На сегодняшний день АГ считается основным независимым ФР развития и прогрессирования ФП [76]. Распространенность АГ среди пациентов с установленной ФП достигает 60 % [69]. А распространенность ФП среди гипертоников старше 65 лет по данным регистра FAPRES составила 10,3 % [301]. ФП является наиболее распространенной аритмией у взрослых и ассоциируется с пятикратным увеличением риска инсульта, трехкратным увеличением риска сердечной недостаточности и двукратным увеличением риска смертности [102, 108].

АГ и ФП имеют общие ФР [104, 105]. Так, с возрастом пациента риск развития АГ и/или ФП увеличивается почти линейно: относительно молодые люди находятся в группе низкого абсолютного риска ССЗ, несмотря на то, что у них могут быть все другие ФР [3, 7].

Мужской пол является признанным ФР ССЗ. Распространенность ФП, скорректированная по возрасту, выше у мужчин, чем у женщин [16]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что АД у курящих выше, чем у некурящих [11, 17]. Следует отметить также связь курения и ФП: самый высокий риск аритмии отмечен у лиц с самым продолжительным стажем курения, а также у курильщиков с наибольшим количеством выкуриваемых сигарет в день [16, 17]. Независимая роль ожирения в развитии АГ и ФП установлена в целом ряде исследований. По данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey — Национальное исследование состояния здоровья и питания населения), распространенность АГ у лиц с ожирением составляет 42,5 %, а у лиц с нормальной массой тела — всего 15,3 % [19, 23, 31, 35, 39]. Метаанализ 16 исследований с включением 123 249 пациентов показал связь между увеличением ИМТ и риском ФП. Так, у лиц с избыточной массой тела риск развития ФП на 39 % больше, а у лиц с ожирением — на 87 % по сравнению с людьми с нормальным ИМТ [39, 115]. Результаты исследования, проведенного В.А. Иониным и соавт., установили, что у гипертоников с абдоминальным ожирением прогрессирование ФП происходило в 2,57 раза чаще по сравнению с лицами с нормальной окружностью талии [13].

Наличие дислипидемии увеличивает риск развития АГ [32, 61, 368], а вот вклад ее в развитие ФП менее очевиден. Однако имеется ряд исследований, кото-

рые продемонстрировали корреляцию между снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ФП [36, 46].

Также неоднозначна взаимосвязь между ФП и СД 2-го типа, и различные исследования демонстрируют противоположные результаты. Так, по результатам исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial) обнаружено, что у пациентов с СД 2-го типа впервые возникшая ФП встречается чаще по сравнению с пациентами без СД [82]. В 1994 г. данные из Framingham Heart Study (FHS) продемонстрировали, что СД 2-го типа связан с повышенным риском ФП (ОШ 1,4 для мужчин и 1,6 для женщин). Однако более поздний анализ данных FHS, опубликованный в 2009 г., не выявил статистически значимых связей между данными нозологиями [335].

Недавние эпидемиологические исследования показывают, что гиперурикемия связана с возникновением ССЗ, включая АГ и ФП [38]. В крупномасштабном метаанализе, включившем 55 607 субъектов из 18 проспективных когортных исследований, было обнаружено, что увеличение на каждый 1 мг/дл уровня мочевой кислоты приводит к увеличению заболеваемости АГ на 13 % [14]. Метаанализ 6 когортных исследований показал, что гиперурикемия была в значительной степени связана с повышенным риском ФП (ОР=1,49 (95 % ДИ 1,24–1,79), $p < 0,001$) [15]. Результаты исследования, проведенного Т.Л. Борисенко с соавт., продемонстрировали взаимосвязь между повышенным уровнем мочевой кислоты и дилатацией ЛП — одним из факторов развития ФП. У пациентов с гиперурикемией индекс объема ЛП был значимо выше по сравнению с лицами с нормальным уровнем мочевой кислоты — 42 [39; 44] мл/м² и 38 [36; 42] мл/м² соответственно ($p = 0,002$) [38].

Следует подчеркнуть, что наиболее часто пациенты с АГ имеют сочетания ФР, что значительно усиливает вероятность развития ФП, а при наличии аритмии — вероятность ее прогрессирования. Так, у пациентов с метаболическим синдромом при наличии ≥ 3 компонентов риск рецидива ФП после катетерной аблации в течение 12 месяцев увеличивается в 4,1 раза, а наибольший риск повтор-

ных эпизодов данной аритмии выявлен у пациентов с 5 компонентами метаболического синдрома [37, 74, 80, 82, 89].

В настоящее время доказано, что уровень АД влияет на вероятность возникновения ФП. По результатам крупного наблюдательного исследования Women's Health Study, в которое включена 34 221 исходно здоровая женщина, было показано, что в течение 12,4 года заболеваемость ФП была тесно связана с уровнями САД и ДАД. Скорректированные по многим параметрам ОШ для САД <120, 120–129, 130–139, 140–159 и 160 мм рт. ст. составили 1,0; 1,00; 1,28; 1,56 и 2,74 соответственно. Скорректированные значения ОШ для ДАД <65, 65–74, 75–84, 85–89, 90–94 и 95 мм рт. ст. составили 1,0; 1,17; 1,18; 1,53; 1,35 и 2,15 соответственно. Это свидетельствует о том, что у женщин повышенное САД является лучшим предиктором возникновения ФП, чем ДАД [16, 35, 87, 233, 234]. Также длительность анамнеза АГ является важным фактором, связанным с впервые возникшей ФП [81, 220, 232]. Следует отметить, что такие характеристики АД, как вариабельность, уровень пульсового АД, суточные профили, отличные от нормальных, также могут играть определенную роль в развитии ФП у гипертоников. Анализ межвизитной вариабельности АД показал, что самая высокая вариабельность САД и ДАД (четвертый квартиль) была связана с повышенным риском ФП [ОР=1,06 (95 % ДИ 1,05–1,08) и ОР=1,07 (95 % ДИ 1,05–1,08) соответственно] по сравнению с самой низкой (первый квартиль) [97, 98].

Для оценки циркадного ритма используют показатели СИ САД и ДАД, отражающего СНС АД по отношению к дневному. Выявлена связь ФП с нарушением суточного профиля [124]. S.D. Pierdomenico et al. изучали влияние степени ночного снижения АД на риск возникновения ФП у гипертоников. В исследование был включен 1141 пациент, 783 из них имели суточный профиль типа диппер [лица со СНС АД в диапазоне 10–20 % (норма)], а 358 — нон-диппер (отклонения в суточном профиле АД менее 10 %). За 6 лет наблюдения первый пароксизм ФП возник у 43 испытуемых. Частота ФП на 100 человеко-лет у дипперов и нон-дипперов составила 0,38 и 1,13 соответственно [124]. Эти результаты подтвер-

ждены в российском исследовании, где частота аритмии у нон-дипперов и дипперов составила 22,2 % и 6,8 % соответственно ($p = 0,03$) [124].

1.1.3 Актуальность раннего выявления бессимптомно протекающей пароксизмальной фибрилляции предсердий, возможности и недостатки ее скрининга

При ФП больные подвержены повышенному риску развития осложнений и смерти, в основном из-за сердечной недостаточности и ишемического инсульта [125, 149, 151, 171, 198]. Также доказано наличие связи между ФП и значительным снижением когнитивных функций, что может быть частично связано как с явными, так и с скрыто перенесенными инсультами [162, 200, 209, 255]. Пероральные антикоагулянты очень эффективны для предотвращения инсультов, связанных с ФП, однако поскольку ФП часто протекает бессимптомно, то у 5 % больных первым клиническим проявлением ФП явился ишемический инсульт [222, 224, 227, 340]. Высокая распространенность бессимптомной ФП является безусловным потенциалом для предотвращения кардиоэмболических инсультов при условии объективного подтверждения ФП и соответствующего профилактического лечения, более того бессимптомная клиническая ФП была независимо связана с более высоким риском развития инсульта и смертности по сравнению с симптоматической ФП. Поэтому вполне оправданы международные инициативы, направленные на внедрение скрининга ФП в клинической практике [246, 251].

Выделяют следующие формы скрининга ФП: оппортунистический (специально организованная программа скрининга ФП в виде пальпации пульса и/или записи ЭКГ при обращении к врачу по всякому другому поводу, например, для прохождения вакцинации), селективный (целенаправленный скрининг для лиц, отвечающих заранее определенным критериям, например, для лиц старше 65 лет с другими факторами развития риска инсульта) и массовый (или популяционный) скрининг для всей популяции или больших демографических групп (например, для пожилых).

Популяционный скрининг ФП, ускоряет выявление лиц с нераспознанной формой ФП, которым назначение ОАК может помочь предотвратить инсульт [123, 219, 294]. В многочисленных исследованиях изучалась возможность проведения популяционного скрининга ФП [215, 216], их результаты свидетельствовали о том, что скрининг приводит к более высоким показателям выявления ФП. Эффективность скрининга для выявления ранее не диагностированной ФП колеблется от 0,1 до 5 %, с более высокой частотой среди пожилых людей и при использовании методов непрерывной регистрации ЭКГ [298, 299, 300].

Существует множество доступных методов скрининга бессимптомной ФП, начиная от дешевых традиционных методов периодической фиксации ритма и ЭКГ с небольшой чувствительностью и специфичностью [355, 358] и заканчивая более дорогими методами непрерывного мониторинга ЭКГ, которые позволяют накапливать электрокардиографические данные в течение нескольких недель или даже лет [308, 371]. Традиционные методы скрининга включают ручную пальпацию пульса и регистрацию ЭКГ в 12 отведениях. Новые устройства непрерывной фиксации ритма и ЭКГ — это различные портативные, носимые или имплантируемые регистраторы, в том числе смартфоны, часы/ремешки, патч-мониторы, ориентированные на потребителя. Большинство этих портативных устройств (включая приложения, встроенные в смартфоны) обнаруживают ФП, генерируя ЭКГ в одном отведении, когда пользователь прикладывает к нему два пальца каждой руки. Умные часы/браслеты отслеживают аритмию с помощью фотоплетизмографии, хотя в последних версиях у них также появилась возможность регистрации ЭКГ в одном отведении. Тем не менее, портативные или носимые регистраторы ЭКГ в одном отведении по-прежнему требуют подтверждения ФП с помощью традиционной 12-канальной ЭКГ, а значительные задержки между предварительным диагнозом ФП и подтверждающей регистрацией ЭКГ снижают эффективность скринингового вмешательства. Методы, основанные на непрерывной записи ЭКГ (например, амбулаторные ЭКГ-мониторы, пластыри и имплантируемые кардиомониторы), являются дорогостоящими, хотя и обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью для выявления ФП [131, 178, 181, 260].

Длительное применение непрерывных вариантов мониторинга сердечного ритма увеличивает вероятность выявления коротких эпизодов ФП [181, 207, 358, 369], которые могут иметь неопределенное клиническое значение [246, 300, 355, 356], поскольку неясно, насколько редкие и короткие эпизоды ФП, выявляемые только при длительном постоянном мониторинговании сердечного ритма, увеличивают риск развития инсульта [207, 222, 356, 357]. В соответствии с такой неоднозначностью баланса пользы и вреда от популяционного скрининга ФП, международные рекомендации и консенсусы предполагают различную тактику ведения таких пациентов. Так, например, Европейское общество кардиологов рекомендует проведение скрининга ФП с помощью «измерения пульса или регистрации ЭКГ» у всех лиц старше 65 лет [123]. Следует отметить, что эти рекомендации в значительной степени основаны на результатах исследования «Скрининг фибрилляции предсердий с помощью электрокардиографии» (SAFE), в котором скрининг ФП проводился с помощью пальпации пульса с последующей регистрацией 12-канальной ЭКГ (первая скрининговая группа) или только с помощью регистрации 12-канальной ЭКГ (вторая скрининговая группа) у лиц старше 65 лет [131]. В SAFE было рандомизировано 14 802 человека в возрасте старше 65 лет. Через 12 месяцев ФП была обнаружена у 1,63 % лиц, отобранных в обе скрининговые группы, по сравнению с 1,04 % в контрольной группе без скрининга (средняя разница 0,59 %, 95 % ДИ 0,20–0,98). Частота выявления ФП при пальпации пульса, то есть в первой скрининговой группе, составила 1,62 % и была почти идентична скринингу ЭКГ в 12 отведениях — 1,64 %, несмотря на то, что в первой скрининговой группе было выполнено всего 238 ЭКГ по сравнению с 2357 ЭКГ во второй скрининговой группе. Таким образом, экономический анализ, основанный на результатах исследования SAFE, показал превосходную рентабельность и сопоставимую эффективность скрининга с помощью пальпации пульса перед скринингом с записью ЭКГ [131].

Рекомендации AF-SCREEN (международной консенсусной группы, созданной для содействия исследованиям скрининга ФП) в целом аналогичны рекомендациям Европейского общества кардиологов и так же включают однократный

скрининг с использованием 12-канальной ЭКГ для всех лиц в возрасте от 65 лет, и более интенсивный скрининг (мониторинг ЭКГ два раза в день в течение 2-недельного периода) для лиц старше 75 лет или для пациентов высокого риска инсульта [356].

В США же рабочая группа United States Preventive Services Task Force указывает, что в настоящее время недостаточно фактических данных для «оценки баланса пользы и вреда» скрининга ФП с использованием однократной записи ЭКГ [355].

Новые инструменты и технологии для скрининга и обнаружения ФП, такие как имплантируемые и носимые устройства, существенно расширяют диагностические возможности для выявления ФП у пациентов с высоким риском ее развития. В ходе клинического исследования mSToPS [206] были рандомизированы 1659 человек для немедленного или отсроченного (через 4 месяца) скрининга ФП с помощью патч-монитора с одноканальной записью ЭКГ на срок до 28 дней. Для участия в исследовании были допущены лица в возрасте старше 75 лет, а также мужчины в возрасте старше 55 лет и женщины в возрасте старше 65 лет, имеющие по крайней мере один фактор риска инсульта. Через 4 месяца новая ФП была выявлена у 3,9 % пациентов в группе немедленного скрининга по сравнению с 0,9 % в группе отсроченного скрининга (абсолютная разница 3,0 %, 95 % ДИ 1,8–4,1). Через 1 год частота выявления новых случаев ФП составила 6,7 % на 100 человеко-лет у лиц, прошедших скрининг, по сравнению с 2,6 % на 100 человеко-лет у контрольной группы, которая не проходила никакого скрининга. Результаты сравнения между группами по частоте развития инсульта и других исходов пока не сообщались.

Целью исследования GUARD-AF (Reducing Stroke by Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation in Elderly Individuals) было оценить эффективность 14-дневного мониторинга ЭКГ в скрининге ФП и снижении риска инсульта у пациентов старше 70 лет. В качестве первичных конечных точек фиксировали госпитализацию по любой причине, инсульт и кровотечения. За средний период наблюдения 15 месяцев риск развития инсульта составил 0,7 % в группе скрининга и 0,6 % в группе обычного (без скрининга) наблюдения, а диагноз ФП был

установлен у 5 % лиц в группе скрининга и у 3,3 % — в группе сравнения, при этом частота назначения антикоагулянтной терапии составила 4,2 % и 2,8 %, соответственно. Таким образом, скрининг ФП при помощи мониторинга ЭКГ на протяжении 14 дней у пациентов в возрасте 70 лет и старше не приводил к снижению риска развития инсульта [357].

В исследование Huawei Heart Study [357], недавно проведенном в Китае, для участия были приглашены лица в возрасте от 18 лет и старше с подходящим телефоном Huawei под управлением операционной системы Android, у которых есть устройство с поддержкой PPG (умные часы или браслет). Периодические измерения пульса длительностью 60 секунд проводились каждые 10 минут, предполагалась возможность активного измерения пульса по собственному желанию. Оповещение о «подозрении на ФП» активизировалось на основе запатентованного автоматизированного алгоритма с использованием фотоплетизмографии, после чего пациенты проходили подтверждающее тестирование, организованное либо удаленно, либо через больницы, объединенные в сеть. За шесть месяцев обследования прошли 187 912 человек, и 424 человека (0,23 % от числа прошедших обследование) получили предупреждение о «подозрении на ФП». Из них 262 (61,8 %) пациента прошли последующее 24-часовое мониторирование ЭКГ, и у 227 (87,0 %) из них была подтверждена ФП. По результатам проведенного исследования такой алгоритм выявления и подтверждения ФП имел положительную прогностическую ценность 91,6 % (95 % ДИ 91,5–91,8).

Тем не менее стратегия отбора больных для диагностики ФП с использованием таких дорогих технологий пока еще недостаточно разработана, необходимы дополнительные исследования для определения групп пациентов, которым проведение высокотехнологичных методов выявления ФП наиболее целесообразно [219]. Действительно, клинические факторы риска, биомаркеры [155, 156, 182, 184, 186], генетическая предрасположенность [230, 231], электрокардиографические алгоритмы [206, 298, 299, 300, 355], а также особенности ремоделирования сердца, и особенно ЛП [164, 201] могли бы оказаться многообещающими маркерами риска наличия ФП. Поэтому поиск новых подходов с их использованием для

выявления лиц с высокой вероятностью наличия или развития ФП не утратил своей актуальности по сей день.

1.1.4 Ремоделирование левого предсердия и морфологический субстрат фибрилляции предсердий

Общепризнано, что в основе развития ФП лежит ремоделирование предсердий в ответ на различные электрические, механические и метаболические факторы. Ремоделирование предсердий подразделяют на электрофизиологическое, сократительное и структурное. Под электрофизиологическим ремоделированием подразумевается изменение рефрактерности и проводимости предсердий, под сократительным — уменьшение их сократимости и дилатация, под структурным — изменения кардиомиоцитов и интерстициальной ткани. При этом все виды ремоделирования предсердий, в том числе и структурное, изменяют электрофизиологические свойства клеток предсердий [208, 235, 361, 372], активизируют симпатическую вегетативную систему и РААС, что, в свою очередь, усугубляет ДД, вызывает структурную перестройку миокарда, тем самым завершая порочный круг. Гиперактивность симпатического отдела вегетативной нервной системы играет самостоятельную роль в развитии ФП, приводя к изменению рефрактерности предсердий и перегрузке их клеток кальцием. Таким образом, все виды ремоделирования предсердий неразрывно связаны между собой.

Многочисленные исследования выявили молекулярные и клеточные процессы, происходящие при ремоделировании предсердий. Нормальная ткань сердца состоит из четырех основных групп клеток, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки. При этом кардиомиоциты составляют менее 50 % всех кардиальных клеток, а фибробласты являются самыми многочисленными клетками сердца (от 40 % до 60 % всех клеток). В нормальных условиях фибробласты участвуют в функционировании миокарда, образуя клеточный каркас, который поддерживает адекватную трехмерную сеть, необходимую для нормальной механической функции, и способствует выработке

однородного возбудимого субстрата, который остается непрерывным и может быстро распространять электрическую активацию по миокарду. Патологические состояния вызывают пролиферацию и миграцию фибробластов, при этом фибробласты претерпевают фенотипические изменения, способствующие дифференцировке в миофибробласты, основные клетки, секретирующие внеклеточный матрикс [157, 158, 168, 169, 172, 217, 235]. Эта дифференцировка вызывает повышенную пролиферацию и усиленное высвобождение сигнальных факторов. Фиброз заполняет ткань сердца, сохраняя структурную целостность после гибели кардиомиоцитов. Однако персистенция миофибробластов в поврежденной области превращает первоначальную защитную реакцию в патологическую, стимулируя прогрессирование фиброза. Избыток внеклеточного матрикса снижает целостность кардиомиоцитов, что приводит к электрофизиологическому разобщению и локальному нарушению проводимости [172]. Было идентифицировано несколько факторов, которые независимо друг от друга индуцируют дифференцировку сердечных фибробластов и других клеток (например, эндотелиальных клеток, эпителиальных клеток и предшественников костного мозга) в миофибробласты, включая механический стресс, ишемическое повреждение, воспаление, активные формы кислорода и высокочастотную электрическую активность [172, 199, 203, 292, 295, 320, 339]. Таким образом, фибробласты составляют основную группу клеток, контролирующих фиброз и влияющих на субстрат ФП, а распространенные сопутствующие заболевания, сердечная недостаточность, АГ, ожирение и СД могут способствовать более быстрому развитию фиброза предсердий и сохранению ФП [16, 30, 31, 54, 93, 208, 366].

Визуализация субстрата ФП, а именно фиброза ЛП является важнейшей диагностической задачей для изучения особенностей больных с ФП. МРТ с применением гадолиния является золотым стандартом для визуализации фиброза миокарда, который позволяет оценить наличие, характер и размер замещающего или очагового фиброза в поврежденных тканях. Гадолиний (Gd), парамагнитный металл, накапливается во внеклеточном пространстве миокарда, изменяя магнитные свойства воды. Поскольку Gd преимущественно локализуется между клетками, а

кровеносные сосуды при фиброзе менее объемны, он дольше локализуется во внеклеточном пространстве и удаляется из него. Таким образом, при МРТ происходит замедленное усиление Gd тканей, пораженных фиброзом [166]. К сожалению, оценка фиброза ЛП является сложной задачей не имеет широкого клинического применения.

Тем не менее, степень выраженности фиброза ЛП является хорошим прогностическим фактором развития ФП и ее рецидива. В зависимости от степени фиброза, оцененной с помощью МРТ, можно выделить четыре стадии: 1-я стадия (< 10 % стенки предсердия), 2-я — (от 10 до 20 %), 3-я — (20–30 %) и 4-я — (\geq 30 %). Ретроспективный анализ 426 пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в исследовании С. McGann et al. показал, что рецидивы ФП тесно коррелируют со степенью фиброза ЛП, при этом на I, II, III и IV стадии приходится 21 %, 29,3 %, 33,8 % и 71,4 % случаев рецидива аритмии, соответственно [161]. Еще одна ретроспективная оценка M.G. Chelu et al. 308 случаев с 5-летним наблюдением показала, что степень фиброза ЛП тесно связана с отдаленными результатами абляции ФП. В последнем исследовании пациенты с более выраженным фиброзом предсердий были более склонны к рецидиву ФП (ОР для IV стадии vs I стадии 2,73; 95 % ДИ 1,57–4,75) и подвергались последующей абляции (пропорциональное ОШ для IV стадии к I, 5,19; 95 % ДИ: 2.12–12.69). Степень фиброза является сильным предиктором долгосрочного поддержания нормального синусового ритма после абляции ФП [166].

Развитие фиброза сопровождается ремоделированием левого предсердия, то есть изменением его структурных и функциональных характеристик, для изучения которых в последние годы широко используется ультразвуковая технология отслеживания серого пятна или спекл-трекинг эхокардиография [145, 273, 310, 367]. Снижение показателей деформации левого предсердия, выявляемое с помощью этого эхокардиографического метода, рассматривается как следствие развития предсердного фиброза [146, 150, 153, 213, 266, 270, 272, 276, 291]. Спекл-трекинг эхокардиография позволяет оценить не только способность миокарда левого предсердия к растяжению (стрейн резервуара), но и синхронность этого про-

цесса. При синхронном растяжении левого предсердия показатели стрейна в различных сегментах достигают пикового значения практически одновременно, при асинхронном — отмечаются выраженные различия времени достижения пикового значения в различных сегментах миокарда левого предсердия. Для измерения асинхронности растяжения, то есть механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) рассчитывается стандартное отклонение времени достижения пикового значения стрейна в различных сегментах от среднего значения [265, 269].

В ряде исследований показано наличие корреляционной связи показателей МДЛП с оценками выраженности предсердного фиброза по данным МРТ и электрофизиологических исследований [265, 310]. Причем, по мнению L. Ciuffo et al. [146], МДЛП более точно отражает выраженность фиброза левого предсердия, чем оценка по данным магнитно-резонансной томографии.

В исследовании A Furukawa et al. [151, 270] были выявлены различия по МДЛП между больными АГ с пароксизмальной ФП и без таковой, а в исследовании Z. Shang et al [145] — между больными идиопатической пароксизмальной ФП и здоровыми лицами. Таким образом, определение МДЛП — относительно новый, но весьма перспективный метод исследования функционального состояния левого предсердия [183, 252, 265].

Кроме описанных выше способов оценки фиброза миокарда существует возможность определения биомаркеров фиброза, включая наиболее хорошо изученные (коллагеновые пептиды, микроРНК и галектин-3), которые могут быть использованы в качестве маркеров ремоделирования левого предсердия. [360].

Таким образом, структурное ремоделирование, связанное с ФП, приводит к фиброзу предсердий, связанному с тахикардией, который играет важную роль в развитии и сохранении ФП. Тем не менее, точный механизм, посредством которого фиброз ЛП способствует возникновению и поддержанию ФП, остается неизвестным. ФП представляет собой сложное и прогрессирующее заболевание. Эктопическое воздействие (триггер) и механизм re-entry являются основными аритмогенными механизмами ФП. Ранее считалось, что триггеры локализуются в устьях легочных вен. Однако выраженный фиброз может привести к появлению новых, не свя-

занных с легочными венами очагов индукции. Каждое событие ФП инициируется триггером, воздействующим на уязвимый субстрат. Повышенный фиброз изменяет проводящие свойства ткани и вызывает локальные изменения проводимости. Это увеличивает вероятность повторного входа волны re-entry, так что фиброз является основным фактором поддержания ФП. Таким образом, фиброз предсердий представляет собой основу аритмогенного структурного ремоделирования.

1.1.5 Клинические, электрокардиографические и эхокардиографические маркеры и предикторы пароксизмальной фибрилляции предсердий, их возможности и недостатки

ФП — сложноорганизованная аритмия, механизмы развития которой многообразны и дополняют друг друга. Пусковыми механизмами могут служить кардиальные и экстракардиальные причины, которые приводят к аритмогенной трансформации миокарда предсердий и инициации аритмии [10, 37, 74, 80, 82, 89, 383]. Определить точную этиологию ФП чаще всего не представляется возможным. Наряду с этим существует ряд ассоциированных клинических состояний, которые повышают риск развития ФП. Среди известных клинических состояний можно выделить модифицируемые, такие как АГ, СД, избыточная масса тела и ожирение. Так, ожирение встречается у 25 % больных с ФП, а СД — у 20 % пациентов с ФП. Известны и немодифицируемые или частично модифицируемые факторы риска, например, возраст старше 40 лет, генетическая предрасположенность, клинически выраженная сердечная недостаточность. Известно, что хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) встречается у 30–40 % пациентов с ФП [26, 43, 44, 62], ИБС выявляется у 20 % больных [39, 43, 44]. Поскольку индивидуальная оценка риска развития ФП крайне важна для проведения скрининга ФП и рассмотрения вопроса о необходимости профилактики кардиоэмболических осложнений, были предприняты попытки создать прогно-

стические шкалы, основанные на анализе имеющихся клинических данных. Так, для прогнозирования риска возникновения ФП были предложены клинические шкалы CHARGE-AF, CHA2DS2-VASc, C₂HEST и другие [127, 177, 182, 185, 321, 362, 376, 379, 391].

В 2009 году Schnabel et al. разработали и апробировали Фрамингемскую шкалу риска развития ФП [193], аналогичная оценка риска ФП была проведена в рамках исследования риска атеросклероза [125, 202, 390]. Позднее усилия, предпринятые в этих исследованиях, были объединены в рамках совместного проекта CHARGE-AF, результатом которого явилась новая шкала риска развития ФП, с ее последующей валидацией в двух крупных европейских исследованиях (AGES и Роттердамское исследование). Выборочные и валидационные когорты включали более 26 000 человек, у 1771 из которых развилась ФП [127, 321, 362, 391]. Шкала CHARGE-AF включает большое количество клинических показателей, среди них возраст, расовая принадлежность, рост, вес, САД, ДАД, курение, прием гипотензивных препаратов, СД, сердечная недостаточность и инфаркт миокарда. В ходе проведения исследования для каждого из перечисленных факторов риска были рассчитаны соответствующие коэффициенты, повышающие или понижающие риск ФП [321, 362, 391].

Оценка риска ФП по шкале CHARGE-AF обеспечивала очень хорошую прогностическую способность в отношении развития ФП [127, 321, 362, 391], однако индивидуальное клиническое применение этой шкалы достаточно сложно реализуемо; тем не менее, она является хорошим инструментом для прогнозирования ФП при профилактических исследованиях в больших популяциях [127, 321, 362, 391].

Помимо создания новых клинических шкал для определения риска развития ФП были попытки использования для этой цели шкал, исходно предназначенных для решения других задач. Так, например, шкала CHA2DS2-VASc [376], предложенная для прогнозирования риска инсульта у больных ФП, была использована для оценки вероятности развития ФП у пациентов без ранее известной ФП [177, 182, 185]. Результаты проведенного исследования показали, что оценка риска ФП по этой шкале также проста и удобна для индивидуального применения, как и

оценка риска инсульта, хотя и не превышала возможности CHARGE-AF (AUC 0,712 против 0,757, соответственно). Более того, эта шкала так и не была валидизирована для прогнозирования ФП. Немаловажен и тот факт, что у CHA2DS2-VASc есть потенциальные ограничения для прогнозирования ФП, так как она включает женский пол, который никак не связан с повышением риска развития ФП. Напротив, мужской пол часто ассоциируется с риском развития ФП. Но поскольку женский пол является неотъемлемой частью CHA2DS2-VASc, оценка по этой шкале может неверно отнести женщин к категории более высокого риска. Следует отметить, что полное исключение пола улучшило распознавание ФП для CHA2DS2-VASc, но не до уровня CHARGE-AF.

В еще одной клинической шкале C₂HEST наличие у больного ИБС или хронической обструктивной болезни легких оценивалось в 1 балл, АГ и гипотиреоз добавляли еще по 1 баллу, пожилой возраст старше 75 лет и систолическая сердечная недостаточность — по 2 балла [174]. Эта шкала была получена при обследовании 471 446 китайских пациентов и валидизирована на корейской популяции. Риск развития новых случаев ФП возрастал с увеличением количества баллов по шкале C₂HEST. Пациенты «высокого риска» в возрасте 65, 70 и 75 лет имели 5-летний риск возникновения ФП 11,8 %, 14,2 % и 13,6 % соответственно, а соответствующие показатели заболеваемости ФП составили 2,99, 3,67 и 3,38 на 100 человеко-лет. Частота возникновения ФП значительно возрастала с повышением количества баллов по шкале C₂HEST, при этом шкала показала хорошую дискриминационную способность 0,734 (95 % ДИ 0,732–0,736).

Высокий балл по шкале C₂HEST ассоциировался с повышенным риском возникновения ФП, и поэтому такие пациенты вполне обоснованно могут быть рассмотрены как контингент для более интенсивного скрининга ФП. Действительно, в 2019 году Yan-Guang Li et al. [174] показали, что оценка по шкале C₂HEST может использоваться для решения вопроса о целесообразности проведения скрининга ФП у пациентов, перенесших ишемический инсульт.

ФП часто сочетается с АГ [6, 176, 196, 220, 234], в первую очередь из-за ее широкой распространенности [6, 8, 69]. В предыдущих исследованиях отмеча-

лось, что, по крайней мере, 75 % пациентов с ФП, обращающихся за первичной медико-санитарной помощью являются гипертоники [69]. Однако, разработанные ранее балльные системы для оценки риска ФП, не были подтверждены у лиц с АГ, несмотря на то, что АГ является основным ассоциированным ФР развития заболевания [69, 196].

Исследование ESCARVAL-RISK [341] было направлено на оценку распространенности ФП и факторов, связанных с ее развитием, у больных АГ, в результате чего была сформирована шкала, прогнозирующая риск развития ФП у гипертоников. В исследовании участвовали 12 206 больных АГ; 52,6 % были мужчинами, а средний возраст составлял 64,9 года (от 40 до 94). Средний период наблюдения составил 36,7 месяцев. Конечной точкой исследования было развитие ФП. В конце периода исследования у 394 (3,2 %) участников была диагностирована ФП. Заболеваемость составила 10,5 на 1000 человеко-лет (12,9/1000 человеко-лет у мужчин и 8,0/1000 человеко-лет у женщин). Переменные, предсказывающие возникновение ФП, включали возраст, пол, ИМТ и ХСН. Основываясь на полученных данных, каждому качественному и количественному фактору риска ФП была присвоена балльная оценка, сумма баллов которых отражает вероятность развития ФП в течение трех лет. Таким образом, была предложена оценка риска развития ФП, основанная на ее значимых предикторах и позволяющая идентифицировать среди гипертоников лиц, подверженных наибольшему риску развития ФП. Так, например, с увеличением возраста у лиц мужского пола с ожирением и ХСН отмечается нарастание риска развития ФП от 0,5 до 52,8 %.

По сравнению с другими исследованиями, вероятность развития ФП в этой когорте пациентов была выше, чем в других исследованиях [174, 177, 185, 202, 3376, 91], что вероятно, объяснялось тем, что исследование проводилось на пациентах с АГ. Действительно, многие авторы отмечают, что риск развития ФП значительно выше у людей с АГ по сравнению с людьми с нормальным артериальным давлением [127, 182, 193, 321, 362, 376]. Так, Alvez-Cabratos с соавт. [368] получили показатель заболеваемости ФП у пациентов с АГ в Испании 12,5 на 1000 человеко-лет, что вполне сопоставимо с результатами исследования ES-

CARVAL-RISK. Существует немало прогностических шкал оценки риска развития ФП, но, важно отметить, что шкала ESCARVAL-RISK на сегодняшний день является единственной шкалой, специально разработанной для пациентов с АГ.

Таким образом, на настоящий момент известно более 20 клинических шкал, предсказывающих развитие ФП, тем не менее, даже их количество, а также количество переменных, учитываемых в этих шкалах, свидетельствует о том, что их использование не дает желаемого результата. Поэтому были предложены прогностические шкалы, включающие изменения, обнаруженные при инструментальном обследовании, например, во время ЭКГ [134, 142, 143, 148, 247, 290, 308, 316]. Особое внимание в этих шкалах уделялось морфологии зубца Р, поскольку параметры зубца Р на ЭКГ отражают размер и электрическую активацию предсердий, а изменения последних могут проявляться в виде отклонений характеристик зубца Р. Примечательно, что эти изменения зубца Р могут быть легко выявлены с помощью обычной ЭКГ.

К таким характеристикам зубца Р могут быть отнесены его продолжительность, амплитуда в отведении V1, отклонение оси зубца Р, вольтаж, площадь и дисперсию зубца Р. Эти показатели были объединены для получения интегрального индекса (индекс зубца Р — РWI). В популяционных исследованиях было показано, что перечисленные аномальные показатели зубца Р независимо связаны с повышенным риском развития ФП, ишемического инсульта, внезапной сердечной смерти и деменции. Кроме того, во многих исследованиях сообщалось, что эти показатели, как по отдельности, так и в комбинации (в виде РWI), улучшают прогнозирование ФП и ишемического инсульта [134, 143, 148, 247, 290, 308, 316]. Однако, их прогностическая ценность была признана не так давно [134, 143, 148, 247, 290, 308, 316]. Поэтому были предприняты попытки добавления показателей, характеризующих зубец Р, к известным ранее клиническим шкалам. Так, Maheshwari et al. [134, 148, 154, 349, 350] уточнили шкалу CHA2DS2-VASc, добавив к ней отклонение оси зубца Р для расчета общего балла (P2-CHA2DS2-VASc). Maheshwari et al. обнаружили, что шкала P2-CHA2DS2-VASc улучшила прогностические характеристики шкалы

CHA2DS2-VAS с 0,60 (0,51–0,69) до 0,67 (0,60–0,75) в тестируемой когорте и с 0,68 (0,52–0,84) до 0,75 (0,60–0,91) в когорте валидации.

Также создавались оценочные шкалы с использованием только показателей зубца P. Например, В. Alexander et al. предложили шкалу риска развития ФП, состоящую из показателей амплитуды и длительности зубца P [308]. Шкала была разработана на основе данных 676 пациентов (средний возраст 65 лет; 68 % мужчин) без предшествующей ФП, которым была назначена коронарография. Баллы распределялись в соответствии с морфологией зубца P, максимально до 6 баллов. У пациентов с 5–6 баллами (высокий риск) и 3–4 баллами (средний риск) вероятность развития ФП была выше, чем у пациентов с 0–2 баллами (низкий риск) (ОШ = 2,4; 95 % ДИ 1,3–4,4; P = 0,006; ОШ = 2,1; 95 % ДИ 1,4–3,3; P = 0,009 соответственно). В другом исследовании, в котором приняли участие 266 пациентов, перенесших острый ишемический инсульт, группа риска, набравшая 5–6 баллов по выше описанной шкале имела в 13,2 раза более высокий риск развития ФП в стационаре по сравнению с группой 0–2 баллов [308].

Однако, несмотря на многочисленные сообщения о значимой связи характеристик зубца P с риском возникновения ФП, вклад этих показателей в улучшение прогнозирования ФП был минимальным и неоднозначным [24, 134, 143, 148, 154, 247, 290, 308, 316, 349, 350]. Так, 3110 участников (средний возраст 62,6 года; 56,9 % женщин) из Фрамингемского кардиологического исследования (FHS) и 8254 участников (средний возраст — 62,3 года; 57,3 % женщин) из исследования ARIC были включены во вторичный анализ оценки риска ФП с учетом характеристик зубца P [126, 335]. Исходная многофакторная модель CHARGE-AF имела AUC равную 0,78 для FHS (95 % ДИ, 0,75–0,80) и 0,71 для ARIC (95 % ДИ, 0,69–0,73). Ни в одной из анализируемых когорт показатели прогнозирования ФП не улучшились с добавлением параметров, основанных на оценке морфологии зубца P. Наконец, в сравнении с оценкой риска ФП по шкале CHARGE-AF у пациентов в исследовании CHARGE, учет аномальной оси зубца P улучшил показатели прогнозирования ФП с 0,719 (95 % ДИ, 0,702–0,736) до 0,722 (95 % ДИ, 0,705–0,739), что очевидно является ничтожно малым приростом ее точности [152, 362]. Таким образом,

неоднозначные результаты исследований по прогнозированию ФП свидетельствуют о том, что добавление показателей морфологии зубца Р не добавляет прогностических возможностей шкал, и едва ли могут быть интегрированы в клиническую практику для предсказания развития ФП и профилактики ее осложнений.

Среди предикторов развития ФП особая роль отводится параметрам структурно-функционального ремоделирования миокарда сердца, которые бы могли быть отражением образования в миокарде предсердий субстрата, необходимого для ФП [4, 10, 25, 145, 146, 147, 152, 161, 180, 183, 186]. Можно было бы предположить, что выявление этих параметров ремоделирования миокарда могло бы с очень высокой степенью вероятности предсказывать наличие и/или развитие ФП. Для оценки ремоделирования сердца традиционно используются визуализирующие инструментальные методики, среди которых безусловным лидером по доступности и безопасности является ЭхоКГ.

Наиболее удачным примером такой балльной оценки вероятности возникновения ФП с использованием ЭхоКГ на сегодняшний день является шкала EAHsy-AF [204].

Оценка по шкале EAHsy-AF включает возраст (старше 75 лет — 1 балл), АГ (АГ — 1 балл), а также эхокардиографические параметры дисфункции и ремоделирования предсердий. Для этого рассчитывается интервал между началом зубца Р на канале ЭКГ, синхронизированном с эхокардиографическим изображением, и пиковой скоростью движения септальной части митрального фиброзного кольца А', оцененной с помощью тканевой доплерографии — РА-TDI. Также рассчитывается отношение индекса объема ЛП к скорости А' ($LAVI/A'$). При значении интервала РА-TDI больше 121 мс к оценке добавляется 4 балла, а при $LAVI/A'$ более 3,3 — 2 балла, суммарным количеством баллов по этой шкале может быть 8 [204]. Вероятность развития ФП положительно коррелирует с рассчитанной суммой баллов [204]. Кроме того, авторами данного исследования была показана роль эхокардиографического параметра РА-TDI как независимого предиктора субклинической формы ФП у пациентов с эмболическим инсультом неизвестного генеза [204]. Были определены категории риска: низкого (0–2 балла), среднего (3–5 бал-

лов) и высокого риска (6–8 баллов). Данная шкала точно прогнозирует частоту развития ФП в общей популяции. Замечательно, что шкала EAHsy-AF продемонстрировала очень высокую прогностическую способность в определении ФП при AUC 0,97 (95 % ДИ 0,97–0,99) по сравнению с оценками CHADS2 (AUC 0,585 (95 % ДИ 0,48–0,68), CHARGE AF (AUC 0,61 (95 % ДИ 0,52–0,70) и ARIC (AUC 0,56 (95 % ДИ 0,41–0,60).

Таким образом, оценка риска ФП по шкале EAHsy-AF была связана с более точным прогнозированием ФП по сравнению с обычно используемыми оценками ФП (CHADS2-, ARIC-, CHARGE-AF), что могло бы позволить проводить более избирательный мониторинг ритма у пациентов с высоким риском развития ФП, оцененным по этой шкале. Тем не менее, несмотря на очень высокие прогностические характеристики этой шкалы, мы бы хотели отметить ее недостатки, среди которых прежде всего ее определенная трудоемкость, предполагающая использование как клинических характеристик, так данных ЭКГ и расчетных эхокардиографических показателей. Поэтому использование такой шкалы среди обычного населения не очень удобно, тем более что ЭхоКГ не является повседневным исследованием первого ряда, но ее применение в определенных контингентах, где ЭхоКГ входит в стандарт обследования, вероятно, могло бы быть оправдано после валидации.

Авторами многочисленных исследований предпринято немало усилий для поиска клинических, электрокардиографических, эхокардиографических маркеров и предикторов пароксизмальной ФП в связи с неблагоприятными ближайшими и отдаленными последствиями. Однако, на сегодняшний день не существует единого алгоритма и подхода в оценке прогнозирования риска возникновения ФП, поэтому поиск новых предикторов и маркеров пароксизмальной ФП сохраняет свою актуальность, что позволит улучшить профилактику аритмии и предотвратить неблагоприятные последствия.

1.2 Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

1.2.1 Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: определение понятия, распространенность, клиническое значение

За последнее десятилетие экспертами различных кардиологических сообществ было сформулировано несколько определений ХСН [113, 121, 122, 132, 179, 180]. Их смысл сводится к тому, что ХСН — это клинический синдром, характеризующийся наличием симптомов и признаков, причиной которых служит нарушение структуры и/или функции сердца, приводящее к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке. В настоящее время основным критерием диагностики ХСН служит снижение ФВ. Согласно классификации Европейского общества кардиологов [121, 122], снижение ФВ до 40 % и менее служит достаточным основанием для диагностики ХСНнФВ, а значение ФВ в пределах 41–49 % позволяет диагностировать ХСН с умеренно сниженной ФВ. Наличие других признаков структурного заболевания сердца для диагностики этих типов ХСН не требуется. При ФВ ≥ 50 % критерием диагностики ХСНсФВ служат признаки повышения давления наполнения левого желудочка в покое и/или при физической нагрузке (объективные доказательства структурных и/или функциональных аномалий сердца, соответствующих наличию ДД ЛЖ / повышенного давления наполнения ЛЖ, включая повышенное содержание натрийуретических пептидов).

ДД ЛЖ — это состояние, характеризующееся нарушением расслабления и/или наполнения ЛЖ во время диастолической фазы сердечного цикла. ДД особенно часто наблюдается у пожилых людей, и считается надежным предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений и ХСН, особенно ХСНсФВ [1, 133, 167, 187, 196, 228, 394]. Существует гипотеза, согласно которой пожилой возраст и разнообразная коморбидная патология индуцируют и поддерживают в организ-

ме хронический низкоинтенсивный воспалительный процесс, ведущий к развитию дисфункции эндотелия в коронарном микроциркуляторном русле, следствием которого становится изменение эластических свойств миокарда, сопровождающееся развитием ДД ЛЖ [58, 77, 163, 274, 280, 282, 311].

АГ считается одним из наиболее значимых факторов, способствующих развитию ДД ЛЖ в общей популяции, и является ключевым фактором в прогрессировании ХСН [196, 305, 319]. Патофизиология ДД при АГ включает сложные взаимодействия между АГ, изменениями в структуре и функции сердца и активацией нейрогормонов. Эти изменения могут приводить к повышенной жесткости миокарда желудочков, нарушению их расслабления и снижению способности к диастолическому наполнению [160, 365]. Распространенность ДД ЛЖ среди лиц с АГ значительна, хотя точные цифры варьируют от 18 до 84 % в зависимости от изучаемой популяции и применяемых диагностических критериев [394, 396]. Прогрессирующее ухудшение диастолической функции считается важнейшим патофизиологическим процессом, связывающим АГ и ХСНсФВ.

Давление наполнения ЛЖ — это общее название нескольких показателей, измеряемых при катетеризации левого желудочка или легочной артерии [121, 122]. «Золотым стандартом» для диагностики ХСНсФВ является определение КДДЛЖ и ДЗЛК, измеряемых при катетеризации полостей сердца. ХСНсФВ может быть диагностирована, если в условиях физического покоя КДДЛЖ ≥ 16 мм рт. ст. или ДЗЛК ≥ 15 мм рт. ст. [186, 187].

Однако нормальные значения КДДЛЖ и ДЗЛК в условиях покоя не позволяют исключить ХСНсФВ, поскольку у компенсированных больных гемодинамические изменения могут быть обнаружены только во время физической нагрузки [195, 197, 226, 331, 377, 380]. В этих случаях показано проведение нагрузочной пробы на велоэргометре, которая у здоровых лиц не приводит к выраженному повышению давления наполнения ЛЖ. Критерием диагностики ХСНсФВ служит повышение ДЗЛК на фоне нагрузки до 25 мм рт. ст. и более [226, 331, 352]. Повышение давления наполнения является компенсаторной реакцией, чаще всего возникающей при появлении ограничения способности миокарда к расслаблению

и/или растяжению из-за его выраженной гипертрофии и/или чрезмерной жесткости. Несмотря на то, что инвазивное измерение давления наполнения ЛЖ служит «золотым стандартом» диагностики ХСНсФВ, в силу очевидных причин такое исследование не может быть методом выбора в реальной клинической практике. Этим объясняется широкое использование для диагностики ХСНсФВ «суррогатных» признаков повышения давления наполнения левого желудочка, к числу которых относятся уровень натрийуретических пептидов и ряд показателей, определяемых при эхокардиографическом исследовании [9, 238, 254, 369].

1.2.2 Этиология хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, место артериальной гипертензии среди причин развития заболевания

ХСНсФВ стала преобладающим типом ХСН во всем мире, распространенность которой растет в связи со старением населения и увеличением бремени сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, СД и АГ [73, 109, 110, 111]. ХСНсФВ ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью, а также с показателями госпитализации, сопоставимыми с показателями, наблюдаемыми при ХСНнФВ [119, 121]. ХСНсФВ — активно растущая глобальная пандемия с предполагаемой распространенностью > 37,7 млн человек [26, 119, 121, 122]. У женщин ХСНсФВ встречается приблизительно в 1,4 раза чаще, чем у мужчин [1, 111]. Летальность пациентов с ХСНсФВ через 5 лет после установления этого диагноза находится в пределах 53–74 % [111]. ХСНсФВ связана с плохой переносимостью физических нагрузок и, следовательно, со снижением уровня физической активности пациентов [109], поэтому их качество жизни достаточно низкое, зачастую ниже, чем при ХСНнФВ. Кроме того, пациенты с ХСНсФВ часто испытывают чрезмерное повышение артериального давления в ответ на физическую нагрузку, что еще больше увеличивает нагрузку на ЛЖ нарушает расслабление миокарда. Таким образом, наблюдаемая непереносимость физических нагрузок является прямым следствием нарушения способности миокарда ЛЖ к адекватному расслаблению.

АГ часто приводит к развитию ХСНсФВ [73, 110], поскольку гипертрофия ЛЖ и ДД формируют основу для ХСНсФВ.

Ожирение является одним из самых сильных факторов риска возникновения ХСНсФВ, поскольку до 80 % пациентов с ХСНсФВ имеют избыточный вес или ожирение [23, 53, 63, 313]. Между ожирением и ХСНсФВ существует множество сложных патофизиологических связей. Так, например, у лиц с ожирением и ХСНсФВ наблюдается увеличение объема плазмы, концентрическое ремоделирование ЛЖ, дилатация правого желудочка и дисфункция правого желудочка, по сравнению с лицами без ожирения. Также больные с ожирением имеют большую толщину ЭЖ и общий эпикардальный объем сердца.

СД и ХСНсФВ часто сочетаются, и каждое из этих состояний независимо увеличивает риск развития другого [82, 317]. Распространенность СД у лиц с ХСНсФВ варьирует от 28 % до более чем 40 % [91]. Пациенты с ХСНсФВ и СД, как правило, моложе, чем те, у кого его нет, имеют более высокий ИМТ, худшие функциональные возможности и качество жизни, а также чаще страдают АГ и ХБП [225, 317]. Кроме того, СД увеличивает относительный риск смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу СН на 70–100 %, а относительный риск смерти от всех причин — на 48–84 % [91, 395].

ФП и СН часто сосуществуют, и каждая предрасполагают к развитию другой из-за общих факторов риска и структурных изменений сердца [104, 132, 159, 173, 184]. ХСНсФВ в Фрамингемской когорте была связана с 2-кратным увеличением частоты развития ФП [125, 127, 193, 216].

Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСНсФВ составляет от 55 до 80 % [315, 330], и самый частый тип дыхательных нарушений у таких пациентов — это обструктивное апноэ [330].

ХБП является фактором риска развития ХСНсФВ [225, 317, 395], ее распространенность у лиц с ХСНсФВ составляет более 50 %. Пациенты с ХСНсФВ и ХБП, как правило, старше, имеют более высокие концентрации натрийуретического пептида, более склонны к СД и АГ, а также имеют худший функциональный класс по NYHA.

1.2.3 Патогенез хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, роль левого предсердия, оценка повышения давления наполнения левого желудочка

Нарушение диастолической функции остается ключевым компонентом ХСНсФВ. Прогноз пациентов с ХСНсФВ ухудшается по мере нарастания тяжести ДД [187, 196, 228]. Важно подчеркнуть, что на появление ДД могут влиять различные сопутствующие заболевания. Однако не у всех пациентов с ДД развивается ХСНсФВ [228, 257].

У большинства пациентов с АГ развитие ДД ЛЖ является начальным проявлением поражения сердца как органа-мишени [196]. АГ приводит к повышению нагрузки на миокард, нарушая фазу расслабления и снижая скорость наполнения [196]. При продолжительном воздействии повышенного АД возрастает напряжение стенок ЛЖ, вследствие этого миокард ЛЖ утолщается, его масса увеличивается, что в конечном итоге приводит к нормализации напряжения стенки и развитию концентрической гипертрофии [196, 305]. Желудочки с концентрической гипертрофией характеризуются повышенной жесткостью миокарда из-за снижения соотношения объема ЛЖ к массе, интерстициального фиброза и нарушения релаксации независимо от гемодинамических нагрузок. Кроме того, выраженная ГЛЖ может привести к снижению сосудистого резерва, вызывая субэндокардиальную ишемию при физической нагрузке, даже при отсутствии ИБС [64, 228, 267]. Субэндокардиальная ишемия нарушает способность левого желудочка к расслаблению и может привести к снижению его эластичности. У больных АГ по мере увеличения ГЛЖ, снижается коронарный резерв и повышается потребность миокарда в кислороде [305]. Все перечисленные факторы в совокупности могут способствовать нарушению расслабления ЛЖ и повышению давления его наполнения [5, 345, 394]. Кроме того, АГ может привести к повышению жесткости крупных артерий, которое оказывает неблагоприятное гемодинамическое воздействие на диастолическую функцию левого желудочка. Ригидность аорты повышает систолическое давление при одновременном снижении ДАД, а, следовательно,

увеличивает постнагрузку ЛЖ во время систолы и снижает коронарную перфузию во время диастолы. Эти гемодинамические эффекты также могут иметь значение в развитии ДД ЛЖ [72, 307].

Таким образом, диастолическая функция может быть нарушена из-за увеличения пассивной жесткости миокарда или из-за недостаточности его активного расслабления [5]. Наполнение ЛЖ определяется взаимодействием между давлением наполнения ЛЖ и адекватностью его наполнения, при этом увеличение давления наполнения ЛЖ, а по сути, повышение давления в ЛП, является основным патофизиологическим проявлением ДД ЛЖ [187, 191, 205, 250]. Поэтому ХСНсФВ неизбежно характеризуется изменением структуры и функции ЛП, сопровождающимся развитием кардиомиопатии ЛП [250, 267, 277]. Дилатация ЛП является следствием длительного повышения давления в нем и является предиктором госпитализации и неблагоприятных исходов при ХСНсФВ [297].

Однако, несмотря на то, что дилатация ЛП указывает на устойчивое повышение давления в ЛП и является следствием длительно существующей ДД ЛЖ, корреляция между объемом ЛП и увеличением давления наполнения ЛЖ относительно слабая [275]. Поэтому в клинической практике при оценке давления наполнения ЛЖ рекомендуется использовать объем ЛП в сочетании с другими показателями [186, 187, 191]. Так, в соответствии с современными рекомендациями, при неинвазивном определении давления наполнения ЛЖ помимо индекса объема ЛП рассчитывают отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю диастолу к усредненному значению скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e') и скорость трикуспидальной регургитации. [111, 121, 187, 205].

На сегодняшний день отношение E/e' считается лучшим неинвазивным способом выявления повышенного давления наполнения. По данным инвазивных тестов, чувствительность и специфичность критерия $E/e' > 9$ составляют 78 и 56 %, а критерия $E/e' > 13-46$ и 86 % [110, 111].

Совсем недавно в консенсусном документе EACVI 2022 года по использованию мультимодальной визуализации для диагностики ХСНсФВ [367] были при-

знаны высокие диагностические возможности использования новой ультразвуковой технологии отслеживания серого пятна (спекл-трекинг эхокардиографии) в оценке состояния ЛП и повышения давления в нем. Было установлено, что один из показателей оценки состояния ЛП с помощью этой технологии, а именно деформация (стрейн) ЛП в фазу резервуара, имеет более сильную корреляцию с инвазивным измерением давления наполнения ЛЖ по сравнению с индексом объема ЛП и позволяет выявить функциональные нарушения ЛП еще до его увеличения [367]. Именно поэтому в настоящее время рекомендуется включать оценку стрейна ЛП в резервуарную фазу в диагностику ДД ЛЖ и ХСНсФВ [111, 367].

1.2.4 Диагностика хронической сердечной недостаточности сохраненной фракцией выброса: предложенные шкалы и алгоритмы, их диагностические возможности и недостатки. Возможности эхокардиографии в диагностике хронической сердечной недостаточности сохраненной фракцией выброса

Диагностика ХСНсФВ, особенно в обычной клинической практике, остается сложной задачей [1, 55, 65, 81, 73, 75, 173]. Комплексная оценка ХСНсФВ требует интеграции клинических исследований, биомаркеров и мультимодальных методов визуализации, в том числе эхокардиографии. Диагностика ХСНсФВ базируется на выявлении повышенного давления наполнения левого желудочка в покое или при нагрузке. Как уже отмечалось выше, «золотым стандартом» по-прежнему служит инвазивное измерение давления наполнения при катетеризации камер сердца, однако такое исследование не может быть основой диагностики ХСНсФВ в широкой клинической практике. При этом используемые в настоящее время неинвазивные методы оценки давления наполнения пока не обеспечивают достаточной диагностической точности.

В 2018 г. группа исследователей из клиники Мейо предложила очень простую шкалу, оценка по которой тесно коррелирует с вероятностью выявления ХСНсФВ при инвазивном исследовании [319]. В эту шкалу H₂FPEF входят 6 пре-

дикторов ХСНсФВ: ожирение (**Heavy**) — индекс массы тела > 30 кг/м², АГ (**Hypertensive**), требующая приема не менее 2-х гипотензивных препаратов, пароксизмальная или персистирующая ФП (**Atrial Fibrillation**), легочная гипертензия (**Pulmonary Hypertension**) — СДЛА > 35 мм рт. ст., возраст старше 60 лет (**Elder**) и повышенное давление наполнения левого желудочка (**Filling Pressure**) — $E/e' > 9$. Наиболее значимым предиктором ХСНсФВ в этой шкале является персистирующая или пароксизмальная ФП, наличие которой оценивается 3 баллами. На втором месте стоит ожирение, оцениваемое 2 баллами. Остальные предикторы вносятся в общую сумму по 1 баллу. Сумма баллов по шкале H2FPEF может варьировать от 0 до 9, причем увеличение суммы на 1 балл вдвое повышает шансы выявления у пациента ХСНсФВ (отношение шансов 1,98; 95 % ДИ 1,73–2,30). Оценка по шкале H2FPEF обеспечивает четкое разделение больных с ХСНсФВ и без таковой (AUC 0,841; 95 % ДИ 0,802–0,881), превосходя в этом более ранние алгоритмы ESC [187]. В практическом плане наиболее важным является то, что оценка по шкале H2FPEF позволяет выделить из больных с подозреваемой ХСНсФВ тех, у кого этот диагноз в силу его низкой вероятности может быть исключен, и тех, у кого диагноз ХСНсФВ практически не вызывает сомнения. Остальным для уточнения диагноза показано инвазивное исследование с физической нагрузкой или его эхокардиографический суррогат — ДСТ. Авторы предлагают считать диагноз ХСНсФВ маловероятным при оценке менее 2 баллов, требующим уточнения при 2–5 баллах и практически доказанным при 6 и более баллах. Стоит отметить, что шкала H2FPEF проста в использовании, поскольку использует только клиническую и рутинную эхокардиографическую оценку больных. Также в шкале H2FPEF не учитывается уровень натрийуретических пептидов, поскольку по мнению авторов, его использование, не привело к повышению диагностических возможностей шкалы.

В 2019 г. Ассоциация сердечной недостаточности (**Heart Failure Association**) Европейского общества кардиологов опубликовала алгоритм диагностики ХСНсФВ, включающий четыре диагностических этапа [2]. На первом этапе (**P**) проводится предварительная оценка (**Pretest Assesment**) возможности связать вы-

являемые у пациента симптомы и признаки с наличием у него ХСНсФВ. Необходимым условием для признания такой возможности является ФВ ≥ 50 %, а в качестве аргументов в пользу ХСНсФВ выступают пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ГЛЖ и ФП.

На втором этапе (**E**) определяется вероятность наличия ХСНсФВ на основании оценки результатов целенаправленного эхокардиографического исследования и определения уровня натрийуретических пептидов (**E**chocardiographic and Natriuretic Peptide Score). В группу функциональных показателей входят описанные выше скорость смещения кольца митрального клапана (e'), отношение E/e' и пиковая скорость трикуспидальной регургитации, позволяющая рассчитать СДЛА, а также глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ. Не вдаваясь в детальную характеристику последнего показателя, следует отметить, что его уменьшение является ранним признаком как систолической, так и диастолической дисфункции ЛЖ. В группу структурных показателей наряду с ИОЛП входят ИМ-МЛЖ, ССЛЖ и ОТС ЛЖ, равная отношению удвоенной толщины ССЛЖ к конечному диастолическому размеру ЛЖ. Все эти показатели отражают выраженность и особенности ГЛЖ, которая служит одной из наиболее частых причин развития ХСНсФВ. В качестве биомаркеров СН выступают натрийуретические пептиды (NT-proBNP и BNP), уровень которых по-разному оценивается при синусовом ритме и ФП. Критерии диагностики ХСНсФВ делятся на большие и малые. Наличие у пациента большого критерия оценивается 2 баллами, малого — 1 баллом. Важно подчеркнуть, что оценка по HFA-PEFF может быть рассчитана даже в том случае, когда получены не все оцениваемые параметры, например, не было возможности определить уровень натрийуретических пептидов или измерить глобальный стрейн ЛЖ. При сумме баллов менее 2 можно отклонить диагноз ХСНсФВ и приступить к поиску иной причины выявляемых у пациента симптомов и признаков. Если сумма баллов составляет от 2 до 4, то диагноз остается неопределенным, что требует перехода к третьему этапу диагностического алгоритма. Если же сумма баллов равна 5 или 6, то диагноз ХСНсФВ можно считать установленным и переходить к четвертому этапу диагностики.

Третий диагностический этап (**F1**) предполагает выполнение функциональных исследований (**F**unctional testing in Case of Uncertainty), то есть ДСТ. ДСТ считается положительным, если у больного при физической нагрузке отношение E/e' возрастет до 15 и более. В этом случае к сумме баллов, набранных на предыдущем этапе, добавляется 2 балла. Если же наряду с повышением E/e' до указанного значения отмечается возрастание скорости трикуспидальной кровотока до 2,8 м/с и более (СДЛА > 35 мм рт. ст.), то к сумме набранных ранее баллов добавляется 3 балла. Если же сумма баллов второго и третьего этапов достигает 5 и более, то диагностируется ХСНсФВ, в противном случае показано проведение инвазивного исследования, результаты которого позволяют диагностировать или исключить ХСНсФВ, независимо от результатов, полученных на предшествующих этапах обследования.

И наконец, на четвертом этапе (**F2**) окончательно уточняется этиология (**F**inal Aetiology) ХСНсФВ. В большинстве случаев ХСНсФВ связана с сочетанием таких факторов, как пожилой возраст, ожирение, АГ, СД и ранее не диагностированная ИБС.

Отмечено, что диагностировать ХСНсФВ по параметрам, определяемым в состоянии покоя, удастся лишь у 60 % больных, поскольку на ранних стадиях СН повышение давления наполнения реализуется только в условиях физической нагрузки. Решением данной проблемы является использование неинвазивного ДСТ, то есть определение эхокардиографических признаков повышения давления наполнения после дозированной физической нагрузки [195, 197, 226, 331, 352, 377, 380].

Физическая нагрузка вызывает тахикардию, что ведет к укорочению диастолы и требует ускоренного поступления крови в левый желудочек в фазу раннего диастолического наполнения. У здоровых людей ускорение трансмитрального кровотока (E) достигается за счет ускоренного расслабления миокарда (e'), то есть без повышения давления наполнения. Отношение E/e' при этом остается в пределах нормальных значений (от 6 до 8) [57, 380]. При ДД возможность увеличения скорости расслабления миокарда (e') ограничена, поэтому увеличение скорости трансмитрального кровотока (E) достигается за счет повышения давления наполнения. ДСТ значительно более доступен, чем инвазивное измерение давления

наполнения с выполнением физической нагрузки, однако даже он не может проводиться всем больным, у которых подозревается ХСНсФВ. Этим объясняется активное изучение возможности использования для диагностики ХСНсФВ многообещающих показателей деформации миокарда ЛП, определяемых с помощью спекл-трекинг-эхокардиографии [57, 226, 331].

Так, A. Lundberg et al. [277], сопоставив результаты определения стрейна резервуара ЛП с результатами инвазивного измерения ДЗЛК, пришли к выводу, что стрейн резервуара ЛП может быть критерием диагностики ДД у пациентов с ХСНсФВ, причем его диагностические возможности превосходят возможности алгоритма ASE/EACVI (AUC 0,800 против 0,690; $p < 0,001$). По данным D.A. Morris et al. [197, 274, 303, 324], критерием диагностики ДД может служить значение стрейна резервуара менее 23 % (чувствительность 73 %, специфичность 76 %).

Следует отметить, что стрейн резервуара ЛП уменьшается линейно по мере прогрессирования ДД, и это позволяет его использовать не только для диагностики ДД, но и для оценки ее степени [186, 191, 267, 268, 271]. Так, по данным A. Singh et al. [275, 289, 311], значение стрейна резервуара ЛП равное 24 % разделяет больных с ДД 1-й и 2-й степени (чувствительность 75 %, специфичность 92 %), а значение стрейна 19 % разделяет больных с ДД 2-й и 3-й степени (чувствительность 90 %, специфичность 95 %).

Возможность использования стрейна резервуара для неинвазивной диагностики ХСНсФВ была продемонстрирована и в целом ряде других исследований. Так, Y. Reddy et al. [132, 160, 190, 271, 337, 352] определили стрейн резервуара ЛП и отношение E/e' у 363 пациентов с сохраненной ФВ, которым было выполнено инвазивное измерение ДЗЛК в покое и при физической нагрузке. ХСНсФВ была диагностирована у 238 пациентов, у 125 была констатирована несердечная природа предъявляемых жалоб. Стрейн резервуара ЛП продемонстрировал более высокую дискриминирующую способность в отношении ХСНсФВ, чем отношение E/e' : AUC 0,719 (95 % ДИ 0,664–0,767) против 0,601 (95 % ДИ 0,563–0,639, $p < 0,0001$). Чувствительность и специфичность стрейна резервуара ЛП $< 24,5$ % составила 56 % и 94 %, а критерия $E/e' > 15$ — всего 28 % и 92 %, соответственно.

Исследование A. Frydas et al. [274] также показало, что диагностическая ценность деформации ЛП в фазу резервуара выше, чем отношения E/e' . По данным M. Cameli et al. [186, 280, 389], стрейн резервуара менее 18 % служит достаточно точным признаком повышения КДДЛЖ выше 12 мм рт. ст. (AUC 0,87, чувствительность 96 %, специфичность 92 %). По данным A. Singh et al. [275, 289, 311], признаком повышения КДДЛЖ служит значение стрейна резервуара не более 20 % (чувствительность 64 %, специфичность 86 %), а по данным S.M. Aung et al. [279], — менее 17,5 % (чувствительность 89 %, специфичность 55 %). В алгоритме G.E. Mandoli et al. [280] одним из эхокардиографических критериев диагностики ХСНсФВ служит стрейн резервуара, не превышающий 20 %. Выше отмечалось, что снижение стрейна резервуара ассоциируется с нарастанием фиброза миокарда [146, 150, 291, 389]. Иначе говоря, достижение «критической массы» фиброза миокарда левого предсердия может служить ключевым фактором перехода от ДД левого желудочка к ХСНсФВ [153, 166, 213, 339].

Таким образом, возможность использования показателей деформации ЛП для диагностики ХСНсФВ представляется вполне реальной, однако, нельзя не согласиться с мнением ряда авторов о необходимости более весомых доказательств и более масштабных исследований на эту тему [47, 64, 85, 186, 291, 339]. Тем не менее, несмотря на необходимость проведения дальнейших исследований, можно полагать, что показатели деформации миокарда ЛП, определяемые с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, в недалеком будущем будут играть определяющую роль в диагностике ХСНсФВ [41, 71, 101, 166, 213, 289].

1.2.5 Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ФП широко распространена у пациентов с АГ и ХСНсФВ и связана со снижением физической активности, прогрессирующим развитием правосторонней ХСН и повышенной смертностью [125, 149, 256, 302]. У пациентов с ФП ДДЛЖ вызывает выраженное повышение давления в ЛП, что может приводить к разви-

тию отека легких и формированию артериальной гипотензии. Это происходит из-за недостатка времени для полного расслабления желудочков и отсутствия механического сократительного предсердного вклада, что неблагоприятно влияет на адекватное наполнение желудочков. Неполное расслабление миокарда ЛЖ и повышение в нем конечного диастолического давления при возрастании потребности миокарда в кислороде на фоне тахикардии приводит к снижению коронарной перфузии и способствует развитию субэндокардиальной ишемии даже при отсутствии ИБС.

Более того, примерно у двух третей пациентов с ХСНсФВ на определенном этапе заболевания развивается ФП [14, 15, 43]. Необходимы дальнейшие исследования, нацеленные на предотвращение прогрессирования ремоделирования ЛП у этих пациентов и формирования у них ПКМП, а также способствующие выявлению предикторов развития ФП у таких больных и маркеров наличия у них бессимптомно протекающей пароксизмальной ФП.

1.3 Артериальная гипертензия и предсердная кардиомиопатия

1.3.1 Определение понятия и классификация предсердной кардиомиопатии

Понятия «атриопатия», ПКМП не являются новыми. Еще с конца прошлого века о ПКМП известно, как о возможной причине ФП. Большая часть нашего понимания миопатического состояния предсердий основана на исследованиях, проведенных либо на животных моделях ФП, либо на исследовании тканей, взятых у пациентов с ФП в анамнезе. Идея ПКМП впервые была высказана в исследовании R.E. Nagle et al. В 1972 г. они описали семейный синдром, затрагивающий почти исключительно предсердия, и сопровождающийся развитием эктопических наджелудочковых ритмов, атриовентрикулярной блокады и остановки предсердий [306]. В 1997 году D.P. Zipes [400] впервые использовал термин «миопатия предсердий» для описания ремоделирования предсердий, связанного с развитием ФП.

Определение «фиброзная предсердная кардиомиопатия» первоначально было введено Н. Kottkamp в 2012 году при упоминании о патологии предсердий, характеризующейся обширным фиброзом, предсердными аритмиями и тромбоэмболиями [259]. По мере совершенствования методов выявления фиброза этот термин стал применяться и к другим подобным изменениям предсердий, возникающим у пациентов с различной патологией, на фоне ФП или при старении. Достижения в области неинвазивной визуализации сердца позволяют количественно оценивать степень фиброза предсердий, что не только коррелирует с длительностью аритмии, но и является маркером риска ишемического инсульта [141, 149, 150, 158, 161, 272, 284, 285]. Однако причинно-следственная взаимосвязь между ишемическим инсультом, фиброзом предсердий и аритмией остается неясной. За последнее десятилетие концепция миопатии предсердий претерпела ряд дополнений.

В 2016 был опубликован первый консенсусный отчет Европейского общества кардиологов по кардиомиопатии предсердий [208], в котором предложена гистологически обоснованная классификация [208]. Согласно этой классификации, в соответствии с гистопатологической характеристикой ПКМП делятся на четыре класса: I класс — преимущественно кардиомиоцитарные изменения; II класс — преимущественно фиброзные изменения; III — сочетанная патология кардиомиоцитов/фиброз; IV — преимущественно неколлагеновая инфильтрация (с изменениями кардиомиоцитов или без них). В свою очередь IV класс подразделяется на четыре типа: IV-a (accumulation amyloid — накопление амилоида), IV-f (fatty infiltration — жировая инфильтрация), IV-i (inflammatory cells — воспалительные клетки), IV-o (other interstitial alterations — другие интерстициальные изменения). В большинстве случаев изменения предсердий у одного пациента имеют признаки сразу нескольких классов. Таким образом, большинство пациентов нельзя отнести к определенному классу ПКМП по этой классификации без получения гистологических данных; и форма ПКМП может быть определена только предположительно, исходя из ведущей причины и характера сопутствующей патологии.

В этом и последующих консенсусных документах не только определяется понятие ПКМП, но и уделяется внимание ее диагностике, выявлению и лечению аритмий у пациентов с ПКМП и профилактике ишемического инсульта. Так, согласно Консенсусу EHRA/ESC/APHRS/LAHRIS 2022 года ПКМП называется любой комплекс функционально значимых структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, затрагивающих предсердия. ПКМП является основой для таких клинических проявлений как предсердные аритмии (например, фибрилляция и трепетание предсердий), тромбоз полостей предсердий, механическая предсердная недостаточность и дисфункция атриовентрикулярных клапанов, развившаяся в результате дилатации предсердий. Важно отметить, что ПКМП следует отличать от ФП, которая может быть следствием атриопатии: атриопатия обычно вызывает ФП, но и сама ФП может ускорять развитие ПКМП [157].

Согласно консенсусу по ПКМП 2022 года, классификация предполагает следующие стадии развития ПКМП:

1. Легкая, или субклиническая, стадия, при которой ПКМП выявляется с помощью электрофизиологических методов или технологий визуализации, при этом явной аритмии или значительной механической дисфункции предсердий еще не регистрируется.

2. Умеренная, или клинически проявляющаяся, стадия, при которой определяются значительные структурные аномалии или механическая дисфункция предсердий, а также повышенный уровень биомаркеров (BNP, ANP и т.д.) и/или проявление ФП.

3. Тяжелая стадия диагностируется при систолической недостаточности предсердий, связанной с существенным нарушением их сократительной способности и/или значительной степенью ($> 35\%$ объема ЛП) интерстициальных изменений (фиброз предсердий, жировые инфильтраты, амилоидная инфильтрация, воспаление) и/или значительном увеличении полости предсердий (диаметр левого предсердия $> 5,5$ см, ИОЛП ≥ 50 мл/м²) и/или при длительно персистирующая/постоянная ФП.

Центральным звеном изменений миокарда предсердий при ПКМП является фиброз, сформировавшийся в ответ на повреждение или апоптоз кардиомиоцитов. Переосмысление факторов, способных вызывать подобные изменения в предсердиях, а также оценка степени и характера ПКМП могли бы стать основой для стратификации риска, профилактики и разработки методов лечения ФП и тромбоэмболических осложнений.

1.3.2 Современные представления о механизмах формирования предсердной кардиомиопатии

Многие заболевания (АГ, ХСН, СД, миокардит) или состояния (старение, эндокринные нарушения) вызывают ПКМП или способствуют ее развитию [157, 158, 169, 183, 203, 208, 235, 239, 240, 259, 306, 327, 342]. Эти изменения не являются специфичными. При этих заболеваниях ПКМП, как правило, развивается вторично по отношению к изменениям ЛЖ и повышению давления его наполнения. Но патология предсердий может развиваться и одновременно с изменениями миокарда ЛЖ из-за их общей патофизиологии.

Однако ПКМП способна формироваться и независимо от состояния ЛЖ. Так, исследование Patel с соавт. было первым, определившим формирование ХСНсФВ на основе ПКМП, показав, что такая изолированная кардиомиопатия ЛП представляет собой уникальный фенотип ХСНсФВ, ассоциированный с ФП [199].

Позднее, многочисленные исследования [157, 158, 169, 203, 235, 259, 302, 306, 327, 342] выявили тесную взаимосвязь между ПКМП, ФП и инсультом через различные механизмы (например, старение, воспаление, окислительный стресс и дилатацию предсердий). Старение приводит к прогрессирующему ухудшению структуры и функции сердца и является ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [373], включая ФП. Молекулярные механизмы, которые связывают старение с изменением миокарда предсердий, недостаточно изучены и ясны [49, 58, 338]. Возможно, системное воспаление связывает старение с ПКМП и ФП [52, 58, 210, 212, 236, 253, 354]. ЭЖ, увеличение которого ассоциировано с

возрастом, является поставщиком воспалительных цитокинов и свободных жирных кислот, которые способствуют фиброзу ремоделированию миокарда предсердий [19, 25, 29, 31, 48, 88, 90, 117, 147, 153, 155, 189, 212, 213, 218]. Многие заболевания (в том числе АГ, ожирение и др.) также связаны с воспалением и повышенным уровнем провоспалительных цитокинов.

У пациентов с ФП повышаются уровни СРБ, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкинов во время приступа ФП. Различные воспалительные цитокины модулируют функцию ионных каналов и кальциевый гомеостаз. Так, например, фактор некроза опухоли нарушает регуляцию Ca^{2+} , что провоцирует эктопическую активность устьев легочных вен, повышение уровня СРБ может быть результатом повреждения миоцитов из-за перегрузки Ca^{2+} , а СРБ, в свою очередь, индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов и последующее повреждение клеток, следствием которого является фиброз [12, 18, 32, 42, 49, 156, 249].

Как показывают исследования последних лет, кишечная микробиота вносит свой вклад в развитие ПКМП и связанного с ней нарушения ритма [34, 236, 237]. Это происходит за счет повышения уровня циркулирующих липополисахаридов и глюкозы, а также из-за повышенной активности предсердной инфламмосомы NLRP3 [168, 210, 236], которая вызывает фиброз предсердий [236]. Липополисахарид, полученный из кишечной микробиоты, может представлять собой биологически значимый активатор инфламмосомы предсердий NLRP3, стимулирующий аритмогенез, особенно в период старения [129]. Кроме того, недавние исследования [129, 156, 249] показали, что диеты с высоким содержанием белка способствуют развитию ПКМП путем активации AIM2-инфламмосомы, которая связана с окислительным стрессом в митохондриях, а также с проаритмическими процессами высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума [129, 130, 156, 168, 210, 236, 249]. Эти данные указывают на то, что инфламмосомы NLRP3 и AIM2 являются потенциальными новыми лекарственными мишенями для лечения ФП [129, 156, 168, 210, 236, 249].

В последние годы появились новые доказательства того, что генетическая и эпигенетическая регуляция врожденного иммунитета может играть важную роль

в формировании предрасположенности к ФП, контролируя воспалительные реакции [129, 249, 210, 212, 253, 354]. Активное устранение воспаления становится одним из основных направлений в борьбе с развитием ФП и ремоделированием ЛП [249, 210, 212, 253, 354].

Эпикардальное ожирение [144, 47, 153, 155, 189, 213, 218, 353] может способствовать образованию субстрата ФП. Во-первых, ЭЖТ постоянно выделяет жирные кислоты, различные цитокины и пептиды [78, 94, 153, 364], некоторые из которых (TGF α , KIL-1B и FAPB4) могут регулировать электрофизиологию миокарда, а другие (адипонектин) регулируют окислительный стресс миокарда предсердий [100, 144]. Кроме того, при ФП и ХСН ЭЖТ выделяет профибротические цитокины, которые способствуют распространению фиброза из эпикардального жира в соседний субэпикардальный миокард [292, 353]. Замещение ЭЖТ фиброзом вызывает фиброзно-жировую инфильтрацию субэпикардальных слоев предсердий у пациентов с ФП и у пожилых пациентов с ХСНсФВ [78, 153, 166]. Установлено, что субэпикардальная фиброзно-жировая инфильтрация является основным аритмогенным субстратом в предсердиях, это способствует эпикардально-эндокардиальной асинхронности с локальной блокадой проводимости, прорывами и формированием роторов [146, 339, 366].

Точные механизмы, регулирующие накопление и формирование эпикардального жира, изучены недостаточно. Известно, например, что предсердный натрийуретический пептид, секретируемый растянутыми предсердными кардиомиоцитами, в низких концентрациях индуцирует адипогенную дифференцировку эпикардальных клеток [342]. Также адипогенная дифференцировка эпикардальных жировых клеток связана с метаболизмом липидов и способностью ЭЖТ накапливать жир, например, при избыточном потреблении жирных кислот с пищей [48]. Многочисленные механизмы, вызывающие накопление ЭЖТ, со временем способствуют образованию аритмогенного субстрата для ФП. Можно предположить, что воздействие на процесс формирования эпикардального ожирения может открыть новые возможности для лечения предсердной кардиомиопатии и профилактики развития ФП.

1.3.3 Клинические проявления предсердной кардиомиопатии и методы ее диагностики

Кардиомиопатия предсердий может проявляться ФП, кардиоэмболическими инсультами, а также дилатацией и нарушением функционального состояния предсердий, приводящих к развитию ХСН и определяемых с помощью визуализирующих методов исследования [157, 158, 169, 235, 327]. Было разработано несколько методов выявления ПКМП у пациентов с ФП и ишемическими инсультами. Поскольку фиброз миокарда является конечным и ключевым элементом ремоделирования предсердий, то визуализация характера и распространенности фиброза является важнейшим способом оценки тяжести ПКМП и в значительной степени определяет прогноз и перспективы сохранения синусового ритма. Для визуализации фиброза как субстрата ФП используются МРТ, а во время катетерной абляции— электроанатомическое картирование.

Форма ЛП является новым маркером, который может свидетельствовать о развитии ПКМП у больных. Было показано, что увеличение сферичности левого предсердия, измеренное с помощью МРТ, позволяет прогнозировать рецидив ФП после катетерной абляции [269], а увеличение объема и сферичности ЛП чаще наблюдалось в группах с кардиоэмболическим инсультом и ФП.

В последнее время в некоторых электрофизиологических лабораториях используют гибридную визуализацию: интегрированную модель ЛП, построенную, например, на основании данных МРТ и электроанатомического картирования.

Трансторакальная эхокардиография также позволяет оценить структурно-функциональное состояние ЛП: его размеры и объем, общую сократимость, скорость кровотока в легочных венах. Косвенно оценить степень выраженности структурных изменений стенки можно с помощью новой недоплеровской технологии speckle-tracking, позволяющей зарегистрировать изменение деформации миокарда на протяжении всего сердечного цикла. В последние годы продемонстрирована возможность адаптации этой технологии для оценки состояния предсердий. Графики деформации позволяют количественно оценить различные

функциональные параметры ЛП. Ухудшение со стороны этих показателей свидетельствует о снижении эластичности миокарда предсердия и нарушении его механической функции. Выявлена корреляция между выраженностью локальных изменений деформации миокарда ЛП и объемом зон фиброза, выявленных при МРТ с отсроченным контрастированием [150, 161, 272]. К сожалению, ЭхоКГ позволяет только косвенно оценить степень фиброза предсердий.

Поскольку считается, что ПКМП является причиной значительной части кардиоэмболических инсультов [158, 327], то раннее выявление структурно-функциональных изменений ЛП у таких пациентов очень актуально [158, 188, 207, 209, 259, 266, 285]. Однако на сегодняшний день нет рекомендаций по использованию эхокардиографических показателей ЛП для стратификации риска развития инсульта, поэтому исследования по определению таких показателей, которые могли бы использоваться в качестве маркеров ПКМП крайне важны, результаты этих исследований могли бы позволить выделить круг пациентов с высоким риском развития кардиоэмболического инсульта, назначение антикоагулянтов которым было бы полезным.

Таким образом, в настоящее время существуют достаточно точные инвазивные, неинвазивные и гибридные методы визуализации фиброза предсердий, однако их широкое использование в клинической практике пока ограничено сложностью технологии и необходимостью экспертной оценки.

1.3.4 Клиническое значение раннего выявления предсердной кардиомиопатии, как предвестника фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Развитие ФП связано с 5-кратным повышением риска инсульта, а связь инсульта с ФП, увеличивает вероятность наступления летального исхода в 2,5 раза [221, 222, 224]. Современная парадигма отбора лиц с повышенным риском инсульта, которым необходима терапия пероральными антикоагулянтами [103, 106, 123,

219, 301], основана на оценке по шкале CHA₂DS₂-VASc, и не учитывает такие характеристики ФП как частота эпизодов, их продолжительность, частота сердечных сокращений и их нерегулярность. Однако известно, что перечисленные характеристики ФП влияют на состояние миокарда и эндокарда предсердий и вызывают формирование ПКМП. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что ПКМП приводит не только к застою в малом круге кровообращения, но и к дисфункции эндотелия и эндокарда, а также к гиперкоагуляции, которые являются тремя ключевыми факторами тромбогенеза, описанными Вирховым [117].

ПКМП и предсердное аритмогенное ремоделирование — понятия близкие, но не тождественные. Первое из них предусматривает любой комплекс структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений в предсердиях, способных вызвать клинически значимые проявления, такие как ХСН, ФП и инсульты. Предсердное аритмогенное ремоделирование соответствует изменению структуры или функции предсердий, которое способствует развитию предсердных аритмий. Принципиальная разница между ними состоит в том, что понятие ПКМП подразумевает неблагоприятные последствия, в том числе и инсульты, которые могут быть не связаны с наличием ФП, а предшествовать ее возникновению. Это очень важно для понимания того, что риск ишемического кардиоэмболического инсульта может быть и не связан с ФП, а последующее развитие ФП всего лишь является свидетельством того, что предсердия уже поражены. Поэтому скрупулезный анализ особенностей ремоделирования предсердий может способствовать более раннему выявлению пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений еще на самом начальном этапе формирования ФП. К сожалению, к настоящему моменту наши знания о ПКМП и ее реальном клиническом значении далеко несовершенны, и возникающих вопросов, пока больше, чем ответов.

Заключение к главе 1

Клиническое значение ФП в значительной мере связано с риском развития тромбоэмболических осложнений, в первую очередь кардиоэмболического инсульта. Вероятность развития инсульта при ФП зависит не от формы аритмии, а от наличия у пациента дополнительных ФР, самым распространенным из которых является АГ. Выявление у больного АГ любой клинической формы ФП служит основанием для рассмотрения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии, поскольку иных эффективных методов профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП в настоящее время не существует [103, 106, 123, 219, 301].

Кроме того, следует учитывать тот факт, что АГ является одним из самых частых факторов, приводящих к развитию ХСНсФВ [2, 44, 53, 86, 121, 122, 132, 159, 160, 173, 175, 179], которая, в свою очередь, связана с структурно-функциональным ремоделированием ЛП и 2-кратным увеличением частоты развития ФП. Поэтому ожидание появления ФП у больных АГ вполне оправдано и прогнозируемо.

Однако своевременному выявлению ФП препятствуют два обстоятельства. Во-первых, почти в 35 % случаев ФП протекает бессимптомно [11, 15, 28, 125], не привлекая внимания врача и пациента. Во-вторых, для диагностики пароксизмальной ФП, как правило, требуется мониторирование сердечного ритма [16, 28, 74, 131, 194], от длительности которого зависит вероятность обнаружения ФП. Для проведения длительного мониторирования ЭКГ необходимы достаточно веские основания, что делает актуальным вопрос о критериях отбора больных с высокой вероятностью выявления пароксизмальной ФП при таком исследовании.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее одноцентровое, обсервационное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России и выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на использование результатов их обследования в научных целях.

2.1 Контингент обследованных больных и дизайн исследования

В исследование последовательно включались больные с ранее диагностированной АГ, обратившиеся к кардиологу в поликлинику ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России с 10 января 2021 года по 30 декабря 2022 года. Критерием ранее диагностированной АГ считался постоянный прием не менее 2 антигипертензивных препаратов. В исследование не включались больные без ГЛЖ, а также пациенты с ИБС. Все больные были обследованы в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [6, 7, 91, 103, 106, 110, 111, 121, 122, 123, 187, 201, 219, 220, 223, 225].

Из исследования были исключены больные, у которых в ходе обследования были диагностированы симптоматическая АГ, персистирующая или постоянная формы ФП, гемодинамически значимые клапанные пороки и протезы клапанов сердца. Также из исследования были исключены больные АГ с фракцией выброса левого желудочка менее 50 %, и больные, которым в рамках проводимого обследования не было выполнено суточное мониторирование ЭКГ.

В общей сложности в исследование было включено 467 больных, у 77 (16,5 %) из которых при суточном мониторинге ЭКГ была выявлена пароксизмальная ФП (рисунок 1). Сравнение больных АГ с пароксизмальной ФП и без таковой позволило выявить эхокардиографические маркеры наличия данного нарушения сердечного ритма. Для уточнения наличия ХСНсФВ проводился эхокардиографический ДСТ, выполненный 253 (54,2 %) из 467 включенных в исследование пациентов, в том числе 33 больным с пароксизмальной ФП. Сравнение больных с положительным и отрицательным результатами ДСТ позволило выявить эхокардиографические предикторы его положительного результата.

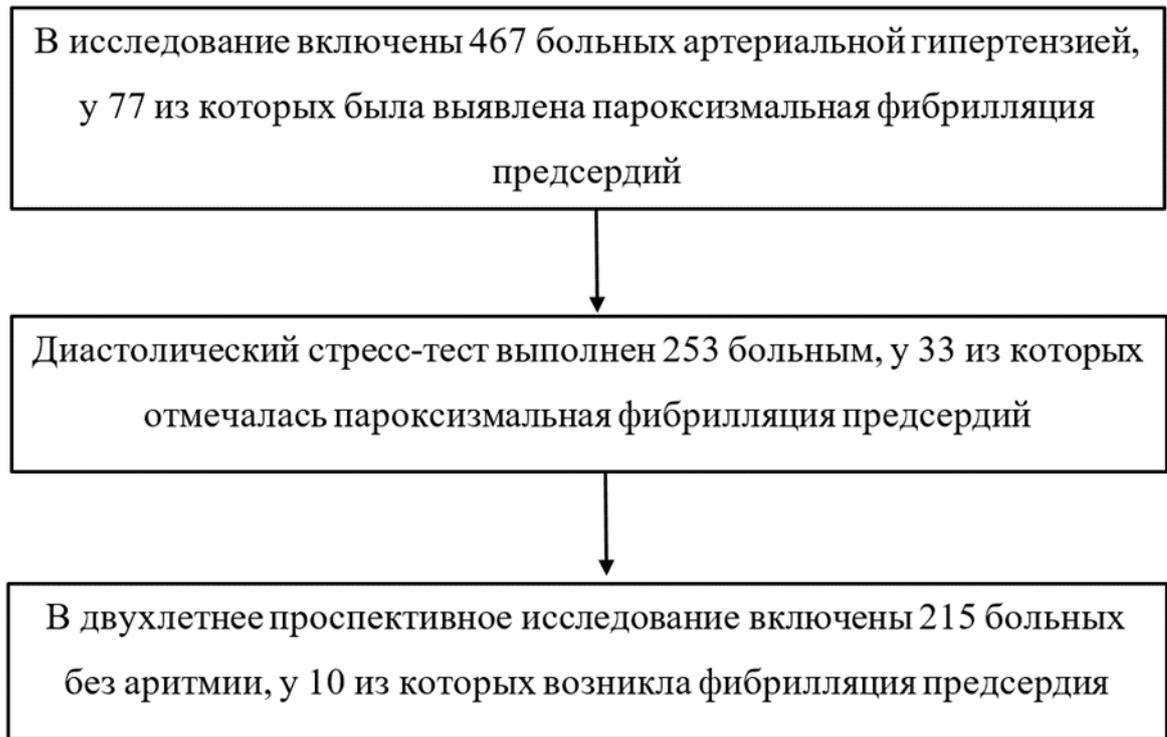


Рисунок 1 — Контингент обследованных больных

Всем больным без ФП, выполнившим ДСТ, было предложено участвовать в двухлетнем проспективном исследовании, имевшем своей целью сравнение риска развития аритмии у больных АГ с положительным и отрицательным результатом ДСТ. Согласие на участие в таком исследовании дали 215 пациентов. Для выявления новых случаев ФП проводилось суточное мониторирование ЭКГ: при отсутствии жалоб на перебои или приступы сердцебиения — каждые шесть месяцев,

при появлении таких жалоб — немедленно. Основанием для констатации нового случая ФП служило также выявление аритмии на ЭКГ в 12 отведениях, зарегистрированной по любому поводу. В течение 2 лет пароксизмальная ФП возникла у 10 (4,65 %) из 215 включенных в проспективное исследование пациентов.

2.2 Клиническое исследование и анализ медицинской документации

Источником информации, используемой для клинико-демографической характеристики обследованных больных, служили беседа с пациентом и предоставленная им медицинская документация. Учитывались пол и возраст пациентов, ИМТ, наличие сопутствующего СД и ожирения, наличие атеросклеротических бляшек в артериях по результатам дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, перенесенного инсульта или ТИА, длительность гипертензивного анамнеза, особенности антигипертензивной терапии и уровень АД на момент исследования. Для диагностики избыточной массы тела, ожирения и оценки степени его выраженности измеряли массу тела, рост и определяли ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$). Ожирение диагностировалось при индексе массы тела $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ и более. Целевым считался уровень АД ниже 140 / 90 мм рт. ст.

2.2.1 Оценка вероятности наличия хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Оценку риска ХСНсФВ проводили по клинической шкале H_2FPEF , в которую входят 6 предикторов ХСНсФВ: ожирение (**Heavy**) — индекс массы тела $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$, АГ (**Hypertensive**), требующая приема не менее 2-х антигипертензивных препаратов, пароксизмальная или персистирующая ФП (**Atrial Fibrillation**), легочная гипертензия (**Pulmonary Hypertension**) — СДЛА > 35 мм рт. ст., возраст старше 60 лет (**Elder**) и повышенное давление наполнения левого желудочка (**Filling Pressure**) — $\text{E}/\text{e}' > 9$. Наиболее значимым предиктором ХСНсФВ в этой шкале является персистирующая или пароксизмальная ФП, наличие которой оценивается 3 баллами. На втором месте стоит ожирение, оцениваемое 2 баллами. Осталь-

ные предикторы вносят в общую сумму по 1 баллу. Сумма баллов по шкале H₂FPEF может варьировать от 0 до 9, диагноз ХСНсФВ является маловероятным при оценке менее 2 баллов, требующим уточнения при 2–5 баллах и практически доказанным при 6 и более баллах. Для уточнения диагноза ХСНсФВ при количестве баллов от 2 до 5 выполнялся неинвазивный эхокардиографический ДСТ.

2.3 Лабораторные исследования

Лабораторное обследование предполагало изучение показателей липидного обмена: общий холестерин (ХС, ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицериды (ТГ, ммоль/л); а также определение уровня креатинина в сыворотке крови. Для выявления нарушения функции почек и оценки ССР проводили расчет СКФ в мл/мин/1,73 м² по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology (СКД-EPI).

2.4 Электрокардиографические исследования

Всем больным АГ, включенным в исследование, проводилась обязательная регистрация ЭКГ (Электрокардиограф ECG-1250 cardiofaxS NIHON KONDEN) в 12 отведениях для исключения постоянной и персистирующей форм ФП и суточное (холтеровское) мониторирование ЭКГ для уточнения наличия эпизодов пароксизмальной ФП. Для выявления новых случаев ФП у участников двухлетнего проспективного исследования суточное мониторирование ЭКГ повторялось каждые шесть месяцев при отсутствии жалоб на перебои или приступов сердцебиения, а при появлении таких жалоб — выполнялось немедленно.

Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с помощью 3-канального портативного регистратора «Декорда» (ИНКАРТ), осуществляющего непрерывную запись ЭКГ в течение суток. Больному предлагалось вести дневник, в котором он должен был отмечать свои жалобы, фиксировать изменения состояния и прием лекарственных препаратов. Основанием для диагностики ФП служило вы-

явление на ЭКГ в 12 отведениях или на каналах записи ЭКГ при проведении холтеровского мониторирования сердечного ритма продолжительностью > 30 с, характеризующегося отсутствием зубцов Р и нерегулярными интервалами RR (если атриовентрикулярная проводимость не нарушена).

2.5 Эхокардиографическое исследование

Всем включенным в исследование пациентам было проведено трансторакальное эхокардиографическое исследование (ТТ-ЭхоКГ), выполнявшееся с учетом действующих рекомендаций ASE и EACVI [187, 205]. Эхокардиографические исследования выполнялись двумя независимыми исследователями на аппаратах Vivid S70 (GE, США) и Philips EPIQ 7 (Philips, США).

Регистрировались данные об ИММЛЖ, его ФВ, СДЛА, отношении скорости трансмитрального кровотока к скорости движения миокарда в раннюю диастолу (E/e') и ИОЛП.

Степень ГЛЖ у лиц без ожирения диагностировалась и оценивалась по массе миокарда левого желудочка, нормированной по площади поверхности тела: 1-я степень — $116\text{--}131$ г/м² у мужчин или $96\text{--}108$ г/м² у женщин, 2-я степень — $132\text{--}148$ или $109\text{--}121$ г/м², 3-я степень — при более высоких значениях. У лиц с ожирением масса миокарда нормировалась по росту: $49\text{--}55$ г/м^{2,7} у мужчин или $45\text{--}51$ г/м^{2,7} у женщин — 1-я степень, $56\text{--}63$ или $52\text{--}58$ г/м^{2,7} — 2-я степень, не менее 64 или 59 г/м^{2,7} — 3-я степень.

Для оценки состояния левого предсердия определяли ИОЛП с использованием бипланового метода, основанного на суммировании дисков в апикальных четырех- и двухкамерной позициях. Дилатацию левого предсердия констатировали при ИОЛП ≥ 34 мл/м².

Стандартная Эхо-КГ была дополнена определением структурно-функциональных характеристик ЛП: ИС, ОДЛП, толщины ЭЖ в области передней стенки правого желудочка (ПЖЖ), продольной деформации миокарда левого предсердия и определением МДЛП.

2.5.1 Оценка сферичности левого предсердия

ИС рассчитывался как отношение максимального объема левого предсердия к объему сферы с диаметром, равным длине ЛП (рисунок 2).

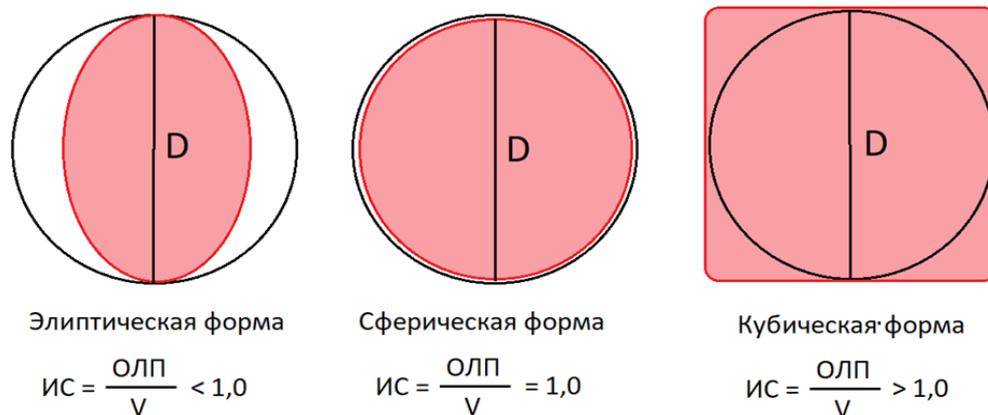


Рисунок 2 — Индекс сферичности (ИС) и форма левого предсердия: ОЛП — объем левого предсердия, D — длина левого предсердия, V — объем сферы с диаметром, равным длине левого предсердия D

ОДЛП рассчитывалось как отношение ширины левого предсердия к его длине. Ширина левого предсердия измерялась в четырехкамерной позиции в самом широком месте, как показано на рисунке 3А, длина левого предсердия измерялась в четырехкамерной (рисунок 3Б) и двухкамерной позициях (рисунок 3В) от середины фиброзного кольца левого предсердия до его крыши. Для расчета ОДЛП используется большее из двух полученных значений длин левого предсердия.



Рисунок 3 — Измерение ширины левого предсердия в четырехкамерной позиции (А), измерение длины в четырехкамерной позиции (Б), измерение длины в двухкамерной позиции (В)

2.5.2 Определение толщины эпикардиального жира

ЭЖ оценивали количественно с помощью трансторакальной эхокардиографии. Для этого измерялась толщина эпикардиального жира по методике, G. Iacobellis et al. [245], то есть в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка. Толщина ЭЖ принималась равной расстоянию между миокардом свободной стенки правого желудочка и висцеральным листком перикарда в конце систолы желудочков (рисунок 4). При этом ультразвуковой луч, по ходу которого проводилось измерение толщины эпикардиального жира, направлялся к корню аорты в области его фиброзного кольца. Для улучшения визуализации проводилась фокусировка на уровне свободной стенки правого желудочка и колоризация изображения [245].

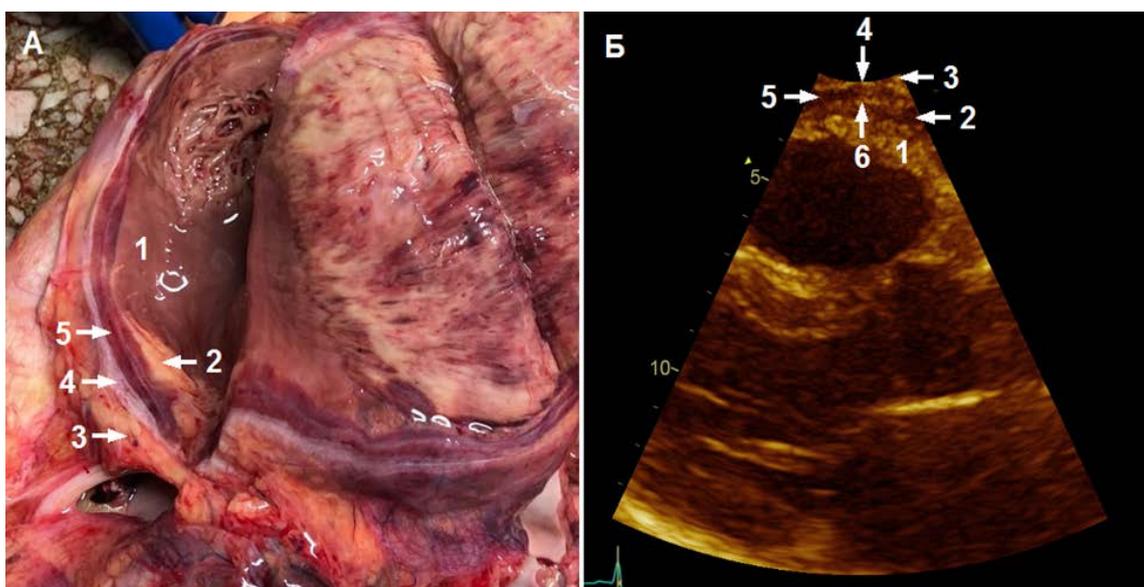


Рисунок 4 — Жировая ткань сердца при патологоанатомическом (А) и эхокардиографическом (Б) исследованиях: 1 — миокард, 2 — эпикардиальный жир, 3 — паракардиальный жир, 4 — париетальный листок перикарда, 5 — полость перикарда, 6 — висцеральный листок перикарда (эпикард)

По данным литературы, толщина измеренного таким способом ЭЖ варьирует от 1 до 23 мм [25] и достаточно тесно коррелирует с объемом ЭЖ, измеренным при МРТ ($r = 0,91$, $p < 0,01$) [160]. Критерием эпикардиального (висцерального) ожирения служит толщина ПЖЖ ≥ 5 мм у лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм у лиц от 45 до 55 лет и ≥ 7 мм у лиц старше 55 лет [25, 37, 155, 188].

2.5.3 Измерение деформации миокарда левого предсердия

С целью детального представления об особенностях функционирования ЛП выполнялась двумерная эхокардиография с технологией отслеживания серого пятна (speckle-tracking) на ультразвуковых изображениях с частотой кадров более 50 кадров в секунду (рисунок 5). Кривые деформации (стрейна) левого предсердия были созданы путем ручного отслеживания эндокардиальной границы в апикальной четырехкамерной проекции в конце диастолы в соответствии с R–R алгоритмом (нулевой уровень деформации установлен на зубце R) [4, 5], при этом оценивалась локальная деформация миокарда в каждом из шести сегментов ЛП, а общая продольная деформация ЛП определялась как среднее значение для шести сегментов.

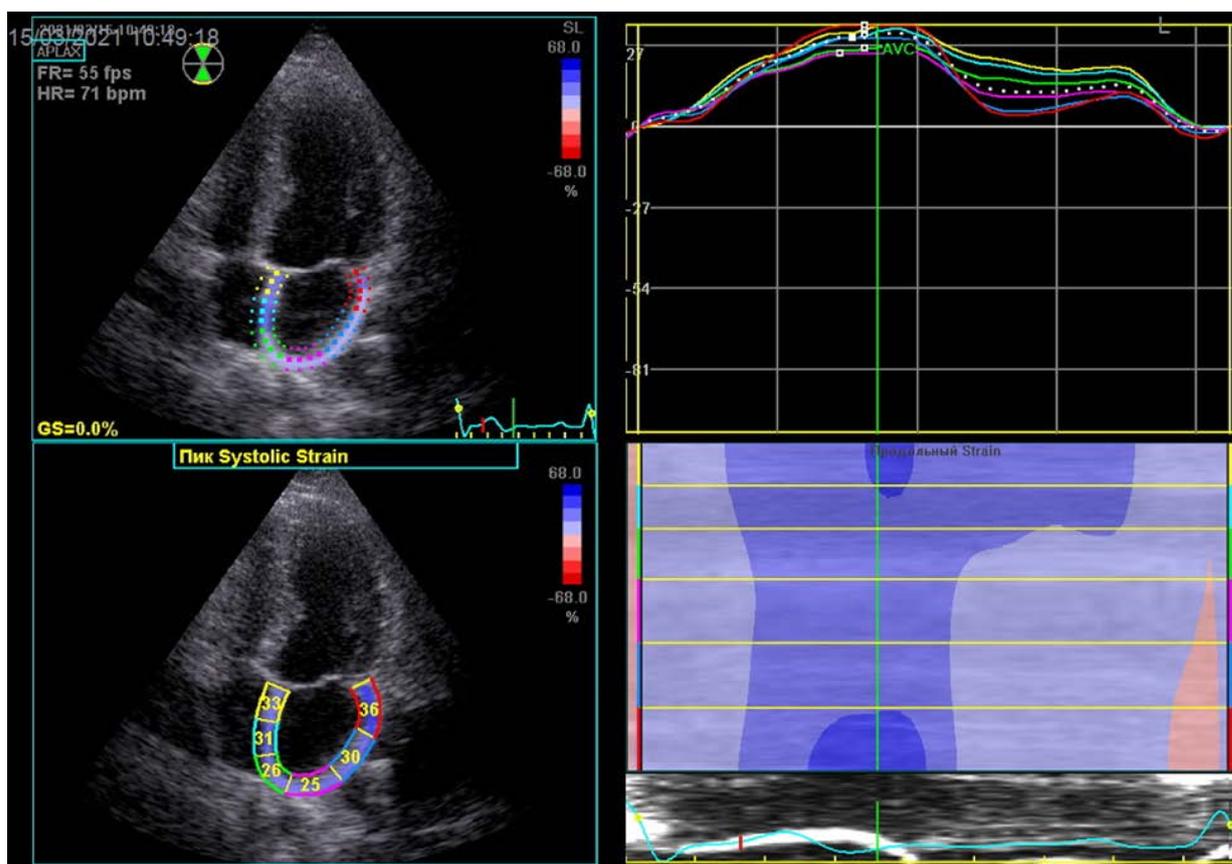


Рисунок 5 — Оценка деформации миокарда левого предсердия в четырехкамерной проекции от зубца R до зубца R на ЭКГ (нулевой уровень деформации установлен на зубце R)

Фазовый анализ деформации миокарда левого предсердия проводился следующим образом: стрейн резервуара определялся как пиковый продольный стрейн левого предсердия, стрейн сокращения был равен значению деформации левого предсердия в конце диастаза непосредственно перед началом зубца Р на электрокардиограмме, а стрейн в фазу кондукта соответствовал разнице между значениями стрейна в фазу резервуара и в фазу сокращения [268].

Результаты сопоставлялись с данными о средних значениях показателей деформации левого предсердия у здоровых лиц: стрейн резервуара — 39,4 % (95 % ДИ 38,0–40,8), стрейн сокращения — 17,4 % (95 % ДИ 16,0–19,0), стрейн кондукта — 23,0 % (20,7–25,2) [4, 5].

Для измерения асинхронности растяжения, то есть МДЛП рассчитывалось стандартное отклонение (SD) времени достижения пикового значения стрейна в различных сегментах ЛП от среднего значения (рисунок 6). Полученное значение выражалось в процентах от продолжительности сердечного цикла (RR):

$$\text{МДЛП (\%)} = 100 \times \text{SD (мс)} / \text{RR (мс)}.$$

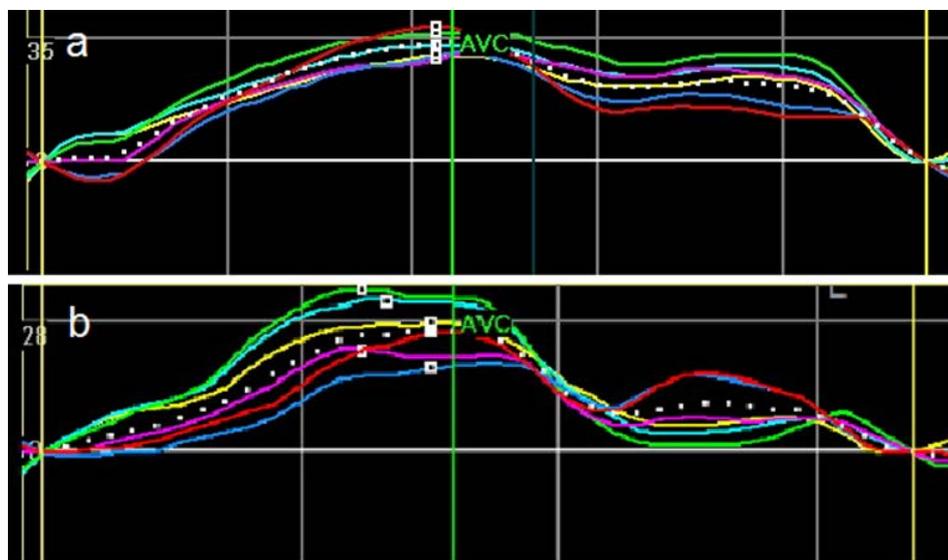


Рисунок 6 — Кривые деформации сегментов левого предсердия при его синхронном (а) и асинхронном растяжении (б). Белыми квадратами обозначены пиковые значения стрейна резервуара в каждом из 6 сегментов левого предсердия. Время достижения пикового значения измеряется от зубца R на ЭКГ. При синхронном растяжении (а) это время одинаково для всех сегментов, при асинхронном различается (б)

Поскольку эхокардиографические измерения проводились двумя независимыми операторами на аппаратах разных производителей, то воспроизводимость проведенных измерений в режиме speckle-tracking была оценена у 20 случайно выбранных пациентов путем повторных слепых измерений вторым оператором, при этом оба оператора были ослеплены в отношении результатов измерений друг друга. Тесты воспроизводимости были представлены коэффициентом межоператорской корреляции и средней абсолютной разницей между измерениями операторов. Соответствующий коэффициент межоператорской корреляции был равен 0,92 (95 % ДИ, 0,81–0,97), а средняя абсолютная разница между операторами для стрейна ЛП составила 2,4 %, что в процентах от стрейна резервуара ЛП составило 5,3 %.

2.6 Диастолический стресс-тест

ДСТ проводился на аппарате Vivid S70 (GE, США) в соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями [57, 67, 197, 352].

В качестве физической нагрузки использовали велоэргометрию в положении сидя с начальной нагрузкой в 25 Вт в течение 3 минут с последующим приростом на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения целевой ЧСС (85 % от максимальной) или появления симптомов (одышки), не позволяющих продолжить выполнение теста. На протяжении всего теста пациентами поддерживалась скорость педалирования 60 оборотов в минуту. При выполнении ДСТ оценивались двухмерные и доплеровские эхокардиографические изображения в покое и в течение не более 2 мин после нагрузки, анализировались отношение E/e' и максимальная скорость трикуспидальной регургитации (рисунок 7).

Критерием положительного ДСТ считалось повышение $E/e' \geq 15$ с одновременным увеличением скорости трикуспидальной регургитации до 3,4 м/с и более.

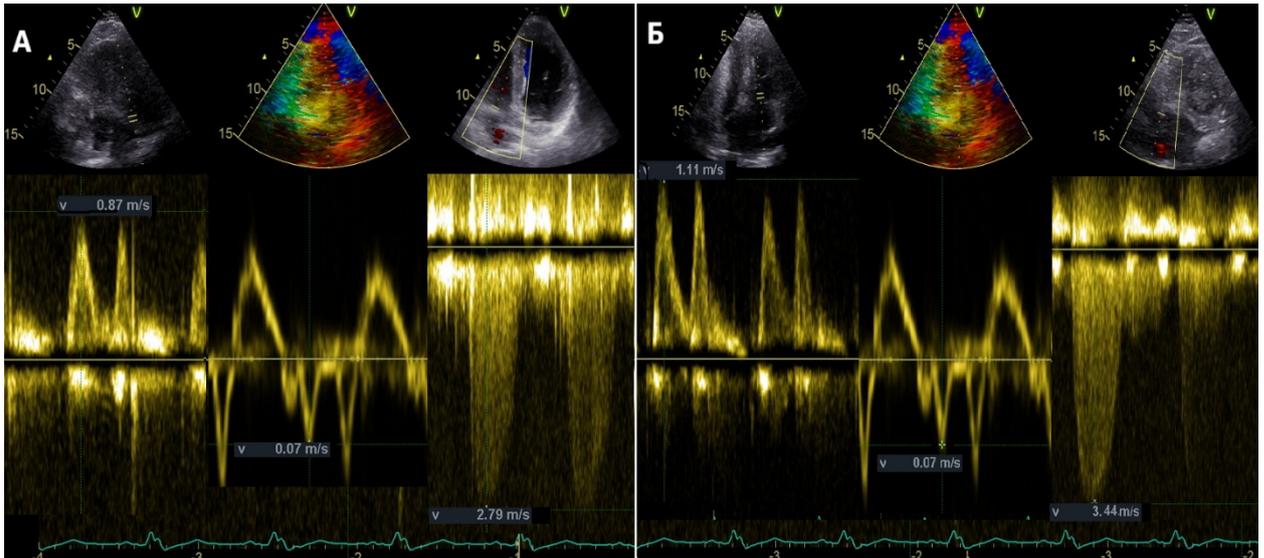


Рисунок 7 — Регистрация отношения E/e' и скорости трикуспидальной регургитации (ТР) при положительном ДСТ: А — в покое $E/e' = 12$ и ТР = 2,79 м/с; Б — при нагрузке $E/e' = 16$ и ТР = 3,44 м/с

2.7 Статистический анализ

Информация о включенных в исследование пациентах агрегировалась в электронных таблицах Excel и обрабатывалась с помощью статистической компьютерной программы MedCalc® Statistical Software version 22.006 (MedCalc Software Ltd, Belgium).

При описании исследуемых групп указывалось абсолютное и относительное число носителей качественного признака — n (%), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении количественной переменной или медиана и межквартильный интервал ($Me [Q_1; Q_3]$) при отклонении распределения от нормального. Для оценки распределения количественных признаков использовался критерий Колмогорова — Смирнова. При представлении результатов анализа нормально распределяющейся количественной переменной в двух или нескольких группах или значений, полученных при динамическом наблюдении, средние значения представлялись с 95 % доверительным интервалом — M (95 % ДИ).

При анализе распределения качественных переменных использовался критерий хи-квадрат, а при наличии малочисленных ячеек в четырехпольной таблице —

точный двусторонний критерий Фишера. Для сравнения выборочных долей рассчитывалось отношение распространенности и его 95 % доверительный интервал.

При сравнении средних значений нормально распределяющейся переменной в двух группах использовался t-критерий Стьюдента для независимых переменных, при сравнении результатов двух последовательных измерений — t-критерий Стьюдента для связанных переменных. В случае переменных с отличным от нормального распределением использовались соответственно критерий Манна — Уитни и Вилкоксона.

Для оценки влияния категориальной переменной с тремя и более градациями на нормально распределяющуюся числовую переменную использовался однофакторный дисперсионный анализ, а при отклонении распределения числовой переменной от нормального — критерий Крускала — Уоллиса. Для оценки межгрупповых различий в первом случае использовался критерий Кановера, во втором — критерий Манна — Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки выраженности межгрупповых различий рассчитывались разность средних или медиан и их 95 % доверительные интервалы.

Для выявления влияния числовой переменной на вероятность события и определения отрезных точек (точек разделения) использовался анализ характеристических кривых (ROC-анализ). Сила влияния оценивалась по площади под характеристической кривой (AUC), в качестве отрезной точки принималось значение с максимальной величиной индекса Юдена. Определение диагностических (прогностических) значений проводилось на «обучающей» когорте, оценка его характеристик — на валидизирующей (экзаменующей) когорте. Распределение пациентов по когортам проводилось с помощью генератора случайных чисел приложения Excel. Для оценки диагностических (прогностических) возможностей критерия рассчитывались его чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного и отрицательного результата (+PV и -PV), а также отношения правдоподобия для положительного и отрицательного результата (+LR и -LR).

Для выявления независимого влияния нескольких переменных на вероятность изучаемого события использовался анализ множественной логистической

регрессии. Коэффициенты при независимых переменных представлялись со стандартной ошибкой ($b \pm SE$), оценка влияния переменной на шансы события (e^b) — с 95 % доверительным интервалом. Качество модели оценивалось по площади под кривой ошибок (AUC) и коэффициенту детерминации (R^2).

Для выявления взаимосвязи между количественными переменными определялся коэффициент корреляции Пирсона (если хотя бы одна переменная распределялась нормально) или коэффициент корреляции рангов Спирмена (если распределение обеих переменных отличалось от нормального). Для выявления независимого влияния числовых переменных на зависимую переменную выполнялся анализ множественной линейной регрессии. Коэффициенты при независимых переменных (b) представлялись с их стандартными ошибками (SE). Качество модели оценивалось по величине коэффициента детерминации (R^2).

Анализ времени наступления событий выполняли путем построений кривых Каплана — Майера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Медианы вероятности наступления события представлялись с их 95 % доверительными интервалами.

Для выявления факторов, влияющих на вероятность события использовался анализ пропорциональных рисков Кокса. Коэффициенты при независимых переменных представлялись с их стандартными ошибками ($b \pm SE$), отношение пропорциональных рисков ($HR = e^b$) — с 95 % доверительным интервалом. Качество модели оценивалось по величине С-индекса.

Результаты статистического анализа признавались значимыми при вероятности альфа-ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.1 Клиническая характеристика

В исследование были включены 467 больных АГ, предъявлявших жалобы на одышку, перебои сердцебиения, боли или ощущение дискомфорта в области сердца. В ходе проведенного обследования у всех включенных в исследование пациентов было подтверждено наличие ГЛЖ и отсутствие снижения фракции выброса, ИБС, кардиомиопатий, врожденных и приобретенных пороков сердца.

Возраст включенных в исследование пациентов варьировал от 34 до 86 лет, а продолжительность гипертензивного анамнеза составляла от 1 года до 27 лет (таблица 1). Среди обследованных преобладали женщины (65,8 %), у подавляющего большинства пациентов (87,6 %) отмечались избыточная масса тела или ожирение (таблица 2).

СД 2 типа отмечался у каждого пятого пациента, у каждого шестого было выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, почти 7 % пациентов перенесли в прошлом ишемический инсульт или ТИА (таблица 2). Среди больных с АСБ в бассейне сонных артерий указание на ранее перенесенный инсульт или ТИА было отмечено в 9,2 % случаев. При этом почти у каждого пятого больного с инсульт/ТИА в анамнезе были выявлены АСБ в сонных артериях. Пароксизмальная ФП при суточном мониторинге ЭКГ, выполненного в рамках настоящего исследования, была выявлена у 77 (16,5 %) больных АГ. Оценка по шкале H₂FPEF варьировала от 1 до 9 баллов, причем у большинства больных риск ХСНсФВ расценивался как промежуточный, не позволяющий сделать вывод о ее наличии или отсутствии. СКФ у включенных в исследование пациентов варьировала от 40,9 до 115,7 мл/мин/1,73м² и у 153 (32,8 %) пациентов соответствовала III стадии ХБП (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика числовых переменных

Показатель	Переменная					
	Min	Q ₁	Me	Q ₃	Max	p
Возраст, лет	34	56,0	62,0	67,8	86	0,0012
ИМТ, кг/м ²	19,3	26,9	30,0	32,9	48,5	<0,0001
Анамнез АГ, лет	1	5,0	7,0	10,0	27	<0,0001
Общий ХС, ммоль/л	2,8	5,0	5,6	6,4	9,3	0,0012
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,0	2,6	3,1	3,8	6,9	<0,0001
ТГ, ммоль/л	0,7	1,2	1,4	1,7	2,3	<0,0001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	40,9	57,4	65,5	78,1	115,7	<0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	95	106,3	118,0	128,0	161	<0,0001
E/e'	3,2	8,0	9,5	11,2	21,4	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	21	26,0	28,0	31,0	49	<0,0001
ИОЛП, мл/м ²	17,5	26,0	30,0	35,0	63,0	<0,0001
ИС	0,464	0,678	0,726	0,796	1,054	<0,0001
Стрейн ФР, %	10,2	20,0	22,0	25,5	40,0	<0,0001
Стрейн ФС, %	4,7	16,0	14,0	16,0	23,2	<0,0001
МДЛП, %	0,00	0,67	0,95	1,57	5,95	<0,0001
Толщина ЭЖ, мм	1,1	6,0	6,7	8,0	14,0	<0,0001

Примечание: Min — минимальное значение переменной, Q₁ — значение первого квартиля, Me — медиана (второй квартиль), Q₃ — третий квартиль, Max — максимальное значение, p — вероятность нормального распределения по критерию Шапиро-Уилки, ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардальный жир.

Таблица 2 — Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель		Значение
Число больных		467
Возраст, лет		62,0 [56,0; 67,5]
Анамнез АГ, лет		7,0 [5,0; 10,0]
Мужчины, n (%)		160 (34,2)
Индекс массы тела, кг/м ²		30,0 [26,9; 32,9]
Нормальная масса тела, n (%)		58 (12,4)
Избыточная масса тела, n (%)		172 (36,8)
Ожирение, n (%)	I степени	164 (35,1)
	II степени	53 (11,3)
	III степени	20 (4,3)
СД, n (%)		93 (19,9)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)		31 (6,6)
Атеросклеротическая бляшка, n (%)		76 (16,3)
Инсульт/ТИА в анамнезе у больных с АСБ, n (%)		7 (9,2)
АСБ у больных с инсультом/ТИА в анамнезе, n (%)		7 (22,6)
Пароксизмальная ФП, n (%)		77 (16,5)
H ₂ FPEF, баллы		3,0 [2,0; 5,0]
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	55 (11,8)
	средний	345 (73,9)
	высокий	67 (14,3)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		65,5 [57,4; 78,1]
СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		35 (7,5)
СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		279 (59,7)
СКФ 59–45 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		148 (31,7)
СКФ 44–30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)		5 (1,1)
<p>Примечание: Количественные переменных представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q₁; Q₃], категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.</p>		

3.2 Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия

Все включенные в исследование пациенты получали комбинированную антигипертензивную терапию, которая в подавляющем большинстве случаев включала в себя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. на момент обследования отмечался менее чем у половины пациентов (таблица 3).

Таблица 3 — Характеристика антигипертензивной и гиполипидемической терапии

Показатель	Значение
ИАПФ/БРА, n (%)	454 (97,2)
Диуретики, n (%)	242 (51,8)
БАБ, n (%)	225 (48,1)
АК, n (%)	202 (43,3)
Целевое АД, n (%)	194 (41,5)
Прием статинов, n (%)	85 (18,2)
Общий ХС, ммоль/л	5,6 [5,0; 6,4]
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,6; 3,8]
ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, n (%)	85 (18,2)
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]
<p>Примечание: Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q₁; Q₃], категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, АД — артериальное давление, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.</p>	

Статины принимали 85 пациентов, еще 29 пациентов имели показания к их назначению, но гиполипидемической терапии не получали. Таким образом, гиполипидемическая терапия была назначена 74,6 % больных, нуждавшихся в таком лечении.

3.3 Результаты эхокардиографического исследования

В настоящее исследование включались только больные АГ с ГЛЖ, поэтому ИММЛЖ у мужчин варьировал от 115 до 161 г/м², а у женщин от 95 до 160 г/м² у женщин. У половины пациентов отмечалась ГЛЖ 1-й степени, реже встречалась ГЛЖ 2-й степени, еще реже — 3-й степени (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты эхокардиографического исследования

Показатель		Значение
ИММЛЖ, г/м ²		118,0 [106,5; 128,0]
- мужчины		126,0 [119,8; 135,3]
- женщины		112,0 [102,0; 123,0]
ГЛЖ, n (%)	1-й степени	233 (50,0)
	2-й степени	135 (28,9)
	3-й степени	99 (21,1)
E/e'		9,5 [8,0; 11,2]
СДЛА, мм рт. ст.		28,0 [26,0; 31,0]
ИОЛП, мл/м ²		30,0 [26,0; 35,0]
ИС		0,726 [0,678; 0,795]
Стрейн ФР, %		22,0 [20,0; 25,5]
Стрейн ФС, %		14,0 [13,0; 16,0]
МДЛП, %		0,95 [0,67; 1,57]
Толщина ЭЖ, мм		6,70 [6,00; 8,00]
<p>Примечание: Количественные переменных представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [Q₁; Q₃], категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС -индекс сферичности, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардальный жир.</p>		

Отношение E/e' , отражающее давление наполнения левого желудочка, варьировало от 3,2 до 21,4 и у 260 (55,7 %) пациентов превышало верхнюю границу нормы ($E/e' > 9,0$). СДЛА у обследованных пациентов варьировало от 21 до 49 мм рт. ст., а ИОЛП — от 17,5 до 63,0 мл/м² (см. таблица 1). При этом легочная гипертензия (СДЛА > 35 мм рт. ст.) отмечалась у 28 (6,0 %) пациентов, а дилатация левого предсердия (ИОЛП $> 34,0$ мл/м²) — у 143 (30,6 %).

ИС левого предсердия у обследованных больных находился в пределах от 0,464 до 1,054. У 7 (1,5 %) ИС превышал единицу, что, как уже отмечалось, может быть связано с отклонением формы левого предсердия от сферической к «кубической» (см. таблица 1).

Стрейн левого предсердия в фазу резервуара варьировал от 10,2 до 40,0 %, в фазу сокращения — от 4,7 до 23,2 %, МДЛП — от 0 до 5,95 % (см. таблица 1). Поскольку общепринятые нормативы для этих показателей отсутствуют, оценить среди обследованных пациентов долю лиц с отклонением от нормы не представляется возможным.

Толщина ЭЖ в области передней стенки правого желудочка у обследованных больных находилась в пределах от 1,1 до 14,0 мм (см. таблица 1). Эпикардальное ожирение отмечалось у 226 (48,4 %) пациентов, в том числе у 18 (75,0 %) из 24 пациентов моложе 45 лет (толщина ЭЖ > 5 мм), у 45 (49,0 %) из 92 пациентов в возрасте от 45 до 55 лет (толщина ЭЖ > 6 мм) и у 163 (46,4 %) из 351 пациента старше 55 лет (толщина ЭЖ > 7 мм).

ГЛАВА 4. ПРЕДИКТОРЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАРКОСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

4.1 Особенности больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

При целенаправленном обследовании пароксизмальная ФП была выявлена у 77 из 467 включенных в исследование больных АГ, то есть в 16,5 % случаев (95 % ДИ 13,4–20,1 %). Как следует из представленных в таблице 5 данных, больные с ФП в среднем были на 5,0 (3,0–7,0) лет старше, среди них в 1,5 раза реже встречались мужчины ($p = 0,0527$), но в 1,6 раза чаще — больные сахарным диабетом ($p = 0,0376$) и в 2,1 раза чаще — лица, перенесшие в прошлом инсульт или ТИА ($p = 0,0517$).

У больных АГ с выявленной ФП в среднем на 4,0 (3,0–4,0) балла была выше оценка по шкале H_2FPEF , у большинства из них отмечался высокий риск ХСНсФВ, в то время как среди больных без ФП большинство составляли лица с промежуточным риском ХСНсФВ.

В группе больных с ФП в среднем на 4,8 (1,7–8,0) мл/мин/1,73м² была ниже скорость клубочковой фильтрации и в 1,4 раза больше доля лиц с ХБП III стадии (42,9 против 31,5 %, $p = 0,0640$).

Больные АГ с ФП в 1,8 раза чаще получали бета-адреноблокаторы и в 1,4 раза реже — диуретики, при этом доля лиц с АД не превышающим 140/90 мм рт. ст. в сравниваемых группах практически не различалась. Не отмечено межгрупповых различий по частоте назначения статинов и уровню липопротеидов в крови (таблица 6).

Таблица 5 — Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и без таковой

Показатель	Фибрилляция предсердий		p	
	нет (n = 390)	есть (n = 77)		
Возраст, лет	61,0 (60,0–62,0)	66,0 (64,0–67,0)	<0,0001	
Мужчины, n (%)	141 (36,2)	19 (24,7)	0,0527	
ИМТ, кг/м ²	29,8 (29,3–30,4)	30,2 (28,7–31,1)	0,5994	
Ожирение, n (%)	191 (49,0)	42 (54,5)	0,3721	
Анамнез АГ, лет	7,0 (7,0–8,0)	7,0 (6,4–7,6)	0,6089	
СД, n (%)	71 (18,2)	22 (28,6)	0,0376	
Инсульт/ТИА, n (%)	22 (5,6)	9 (11,7)	0,0517	
АСБ, n (%)	59 (15,1)	17 (22,1)	0,1315	
H ₂ FPEF, баллы	3,0 (3,0–3,0)	7,0 (6,0–7,0)	<0,0001	
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	55 (14,1)	0 (0,0)	<0,0001
	средний	330 (84,6)	15 (19,5)	
	высокий	5 (1,3)	62 (80,5)	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,8 (64,3–68,3)	62,4 (57,5–67, 5)	0,0026	
ХБП III, n (%)	123 (31,5)	33 (42,9)	0,0546	
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП III — хроническая болезнь почек третьей стадии, H₂FPEF — шкала оценки риска ХСНсФВ.</p>				

Таблица 6 — Характеристика антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и без таковой

Показатель	Фибрилляция предсердий		p
	нет (n = 390)	есть (n = 77)	
ИАПФ/БРА, n (%)	379 (97,2)	75 (97,4)	1,0000
Диуретики, n (%)	212 (54,4)	30 (39,0)	0,0136
БАБ, n (%)	167 (42,8)	58 (75,3)	<0,0001
АК, n (%)	175 (44,9)	27 (35,1)	0,1128
Целевое АД, n (%)	158 (40,5)	36 (46,8)	0,3104
Статины, n (%)	68 (17,4)	17 (22,1)	0,4219
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (5,5–5,7)	5,6 (5,3–5,8)	0,3241
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (3,0–3,2)	3,0 (2,8–3,2)	0,1479
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,4–1,5)	1,4 (1,3–1,6)	0,8723

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Как следует из данных, представленных в таблице 7, между больным АГ с ФП и без таковой не выявлено различий по ИММЛЖ, однако отношение E/e' у больных с ФП в среднем было больше на 0,9 (0,2–1,4) единицы, уровень СДЛА был выше на 2,0 (1,0–3,0) мм рт. ст., а толщина ЭЖ больше на 1,6 (1,2–2,0) мм.

Таблица 7 — Результаты эхокардиографического исследования больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и без таковой

Показатель	Фибрилляция предсердий		p
	нет (n = 390)	есть (n = 77)	
ИММЛЖ, г/м ²	117,5 (116,0–119,8)	120,0 (117,0–126,1)	0,3161
- мужчины	125,0 (122,0–129,1)	130,0 (119,6–145,4)	0,3132
- женщины	110,0 (108,0–112,0)	117,0 (112,0–124,0)	0,0558
E/e'	9,3 (9,0–9,6)	10,2 (9,5–10,6)	0,0115
СДЛА, мм рт. ст.	28,0 (28,0–29,0)	30,0 (29,0–32,0)	<0,0001
ИОЛП, мл/м ²	29,0 (28,1–30,0)	37,0 (34,2–40,0)	<0,0001
ИС	0,709 (0,699–0,718)	0,924 (0,915–0,938)	<0,0001
Стрейн ФР, %	22,6 (22,0–23,0)	20,0 (19,0–20,7)	<0,0001
Стрейн ФС, %	15,0 (14,2–15,0)	12,0 (11,3–12,3)	<0,0001
МДЛП, %	0,86 (0,80–0,91)	3,02 (2,87–3,28)	<0,0001
Толщина ЭЖ, мм	6,5 (6,3–6,7)	8,2 (7,6–8,7)	<0,0001
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардиальный жир</p>			

Следует отметить, что межгрупповые различия толщины ЭЖ оказались более выраженными, чем различия СДЛА и отношения E/e' (рисунок 8 и 9). Так, медиана толщины ЭЖ у больных с ФП превышала аналогичный показатель больных без аритмии в 1,3 раза, а медианы СДЛА и E/e' превышали соответствующие показатели у больных без ФП лишь в 1,1 раза.

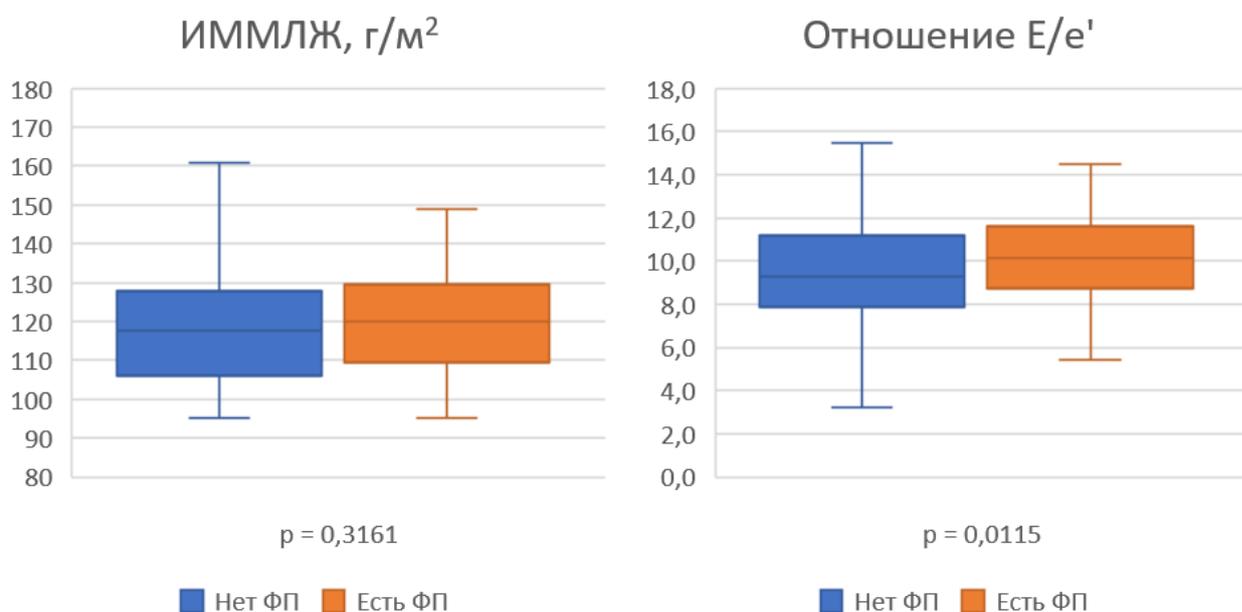


Рисунок 8 — Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и отношение E/e' у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и без таковой

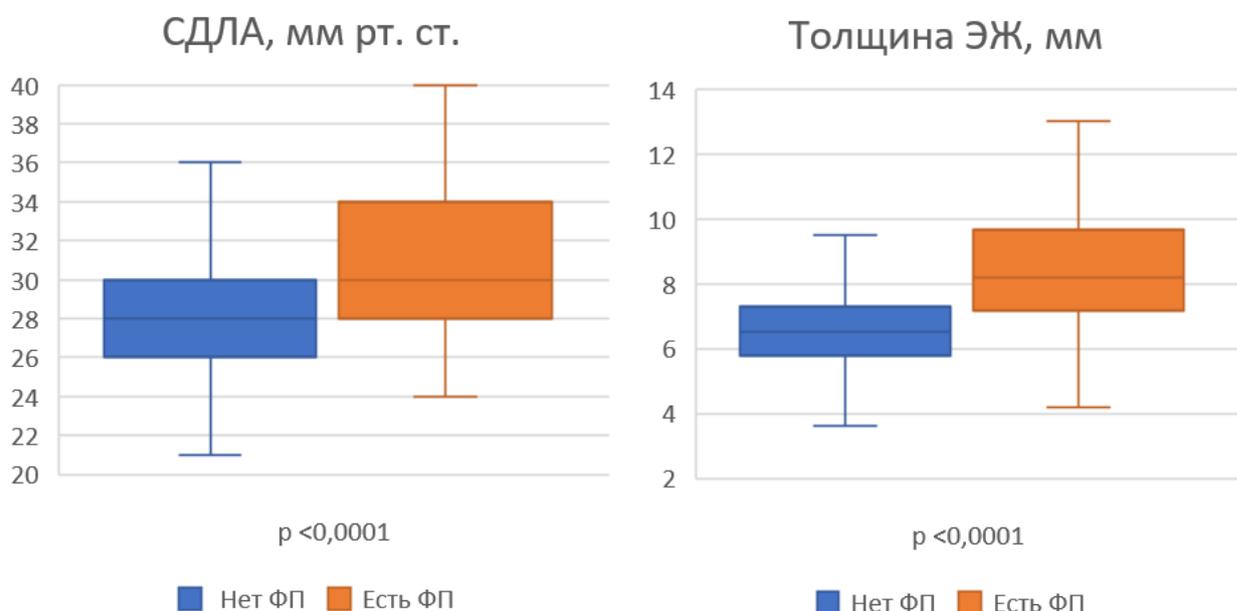


Рисунок 9 — Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и толщина эпикардального жира (ЭЖ) у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий и без таковой

У больных с пароксизмальной ФП и без таковой статистически значимо различались все показатели, отражающие структурно-функциональное состояние ЛП. Так, ИОЛП у больных с ФП был больше на 7,4 (6,0–9,0) мл/м², а ИС — на 0,217 (0,204–0,232) единицы, то есть в обоих случаях медианы указанных показателей у больных с ФП были в 1,3 раза больше, чем у больных без аритмии (рисунок 10).

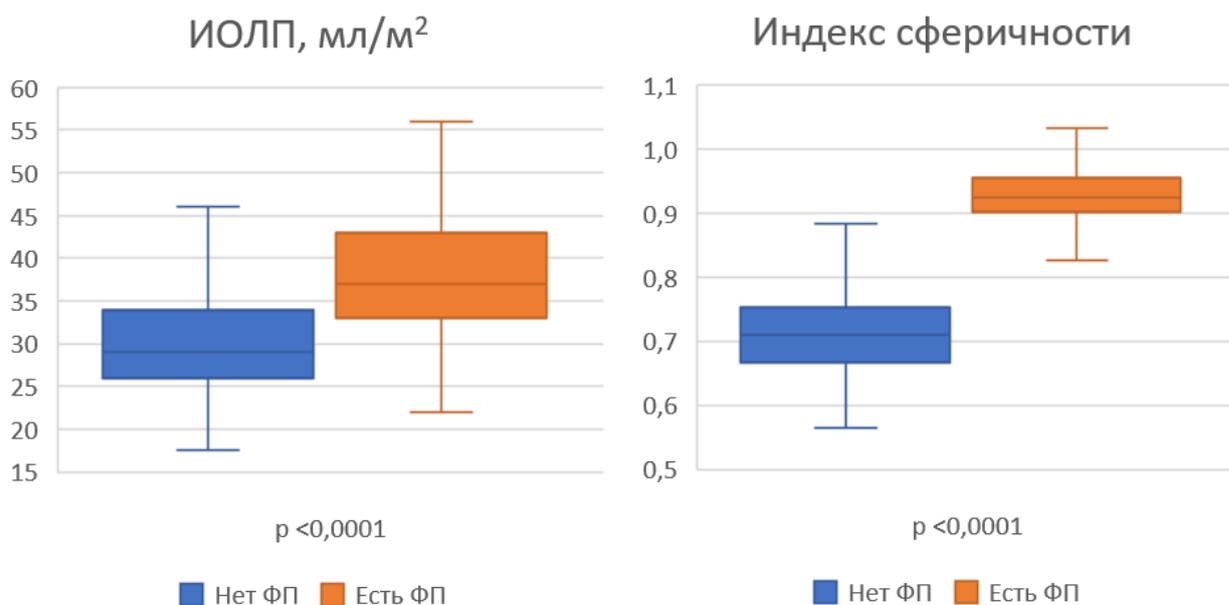


Рисунок 10 — Индекс объема левого предсердия (ИОЛП) и индекс сферичности левого предсердия у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий и без таковой

Глобальный стрейн левого предсердия в фазу резервуара у больных с ФП был меньше, чем у больных без аритмии на 3,0 (2,0–4,0) процентных пункта, а в фазу сокращения — на 3,0 (2,5–4,0) процентных пункта. При этом медиана стрейна резервуара у больных с ФП была меньше, чем в альтернативной групп в 1,1 раза, а медиана стрейна сокращения в 1,3 раза (рисунок 11).

Однако наиболее резко у больных с ФП и без таковой различались медианы МДПЛ — на 2,15 (1,99–2,30) процентных пункта или в 3,5 раза (рисунок 12).

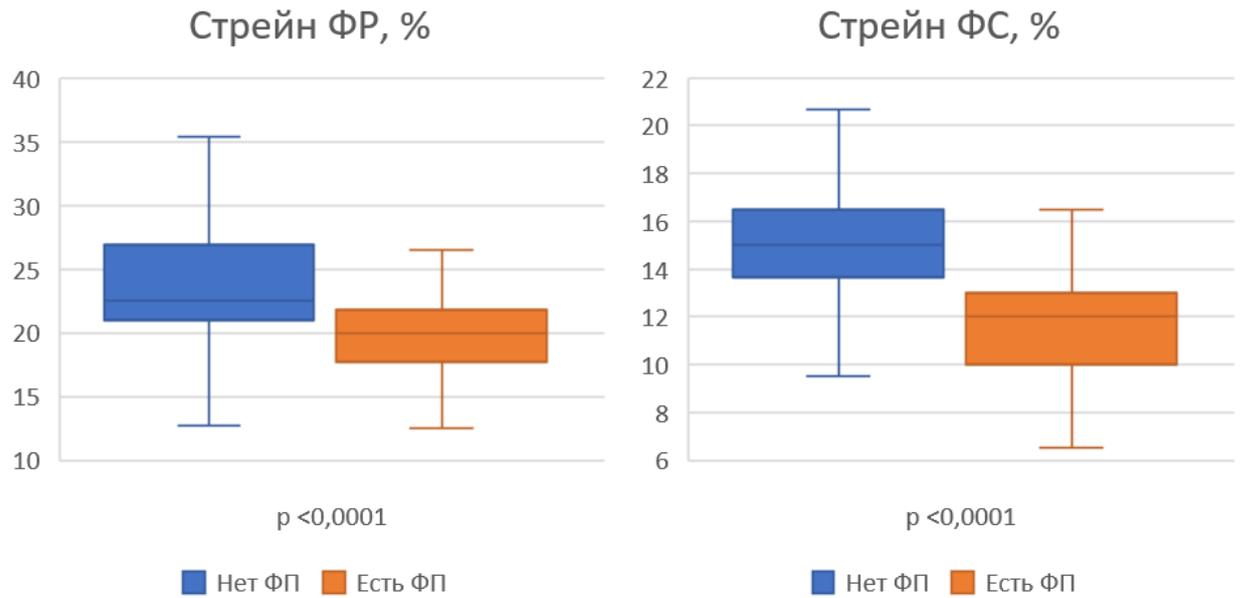


Рисунок 11 — Стрейн левого предсердия в фазы резервуара (стрейн ФР) и сокращения (стрейн ФС) у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий и без таковой

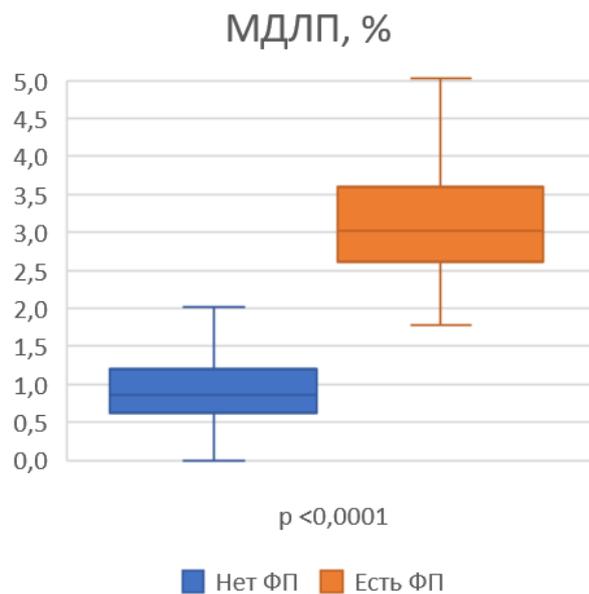


Рисунок 12 — Механическая дисперсия левого предсердия (МДЛП) у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий и без таковой

Таким образом, у больных АГ с ФП и без таковой отмечаются весьма выраженные различия по целому ряду эхокардиографических показателей, что позволяет рассматривать их в качестве потенциальных предикторов выявления пароксизмальной ФП.

4.2 Характеристика деривационной и валидационной когорт

Для изучения возможности использования эхокардиографических показателей в качестве предикторов пароксизмальной ФП у больных АГ все обследованные пациенты были случайным образом разделены на деривационную (обучающую) и валидационную (экзаменующую) когорты в соотношении 2:1 (311 и 156 пациентов). Сформированные когорты оказались сопоставимы по клиническим характеристикам, включая долю лиц с пароксизмальной ФП (таблица 8).

Между выделенными когортами не отмечено различий по характеру и эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии (таблица 9) и результатам лабораторных исследований (таблица 9). Статистически значимое различие уровня триглицеридов в крови в данном случае следует признать случайным.

Таблица 8 — Клиническая характеристика больных включенных в деривационную и валидационную когорты

Показатель	Когорта		P	
	деривационная (n = 311)	валидационная (n = 156)		
ФП, n (%)	51 (16,4)	26 (16,7)	0,9414	
Возраст, лет	62,0 (60,0–63,0)	62,0 (61,0–64,0)	0,4743	
Мужчины, n (%)	111 (35,7)	49 (31,4)	0,3584	
ИМТ, кг/м ²	29,9 (29,2–30,4)	30,5 (29,3–30,9)	0,2631	
Ожирение, n (%)	149 (47,9)	84 (53,8)	0,2267	
Анамнез АГ, лет	7,0 (7,0–8,0)	7,0 (7,0–8,0)	0,2559	
СД, n (%)	59 (19,0)	34 (21,8)	0,4716	
АСБ, n (%)	53 (17,0)	23 (14,7)	0,5261	
Инсульт/ТИА, n (%)	24 (7,7)	7 (4,5)	0,1865	
H ₂ FPEF, баллы	3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,0875	
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	37 (11,9)	18 (11,5)	0,9142
	средний	228 (73,3)	117 (75,0)	
	высокий	46 (14,8)	21 (13,5)	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	65,5 (64,1–68,7)	64,4 (62,2–67,2)	0,4601	
ХБП III, n (%)	101 (32,5)	55 (35,3)	0,5484	
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП III — хроническая болезнь почек третьей стадии, H₂FPEF — шкала оценки риска ХСНсФВ.</p>				

Таблица 9 — Характеристика антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных включенных в деривационную и валидационную когорты

Показатель	Когорта		p
	деривационная (n = 311)	валидационная (n = 156)	
ИАПФ/БРА, n (%)	305 (98,1)	149 (95,5)	0,1134
Диуретики, n (%)	165 (53,1)	77 (49,4)	0,4514
БАБ, n (%)	142 (45,7)	83 (53,2)	0,1241
АК, n (%)	129 (41,5)	73 (46,8)	0,2746
Целевое АД, n (%)	123 (39,5)	71 (45,5)	0,2179
Статины, n (%)	61 (19,6)	24 (15,4)	0,3221
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (5,4–5,7)	5,6 (5,5–5,8)	0,8415
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (3,0–3,2)	3,1 (2,9–3,3)	0,7294
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,4–1,5)	1,5 (1,4–1,6)	0,0436
<p>Примечание: Данные представлены в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.</p>			

Случайным следует считать и статистически значимое различие средних значений ИММЛЖ (таблица 10). По остальным эхокардиографическим показателям сформированный когорты были сопоставимы.

Таблица 10 — Результаты эхокардиографического исследования у больных включенных в деривационную и валидационную когорты

Показатель	Когорта		P
	деривационная (n = 311)	валидационная (n = 156)	
ИММЛЖ, г/м ²	119,0 (117,0–121,0)	116,0 (112,0–118,0)	0,0482
E/e'	9,4 (9,0–9,7)	9,6 (9,0–10,2)	0,5916
СДЛА, мм рт. ст.	28,0 (28,0–29,0)	29,0 (28,0–30,0)	0,3143
ИОЛП, мл/м ²	30,0 (29,6–31,6)	30,0 (28,2–32,0)	0,4428
ИС	0,722 (0,712–0,736)	0,732 (0,716–0,753)	0,2953
Стрейн ФР, %	22,0 (21,8–22,6)	22,0 (21,0–23,0)	0,6719
Стрейн ФС, %	14,0 (14,0–15,0)	14,0 (14,0–15,0)	0,4319
МДЛП, %	0,95 (0,89–1,02)	0,95 (0,85–1,03)	0,8251
Толщина ЭЖ, мм	6,7 (6,5–7,0)	6,7 (6,3–7,0)	0,6678
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардальный жир.</p>			

4.3 Эхокардиографические предикторы выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

В таблице 11 представлены результаты выполненного на деривационной когорте ROC-анализа, отражающие прогностические возможности эхокардиографических показателей в отношении выявления пароксизмальной ФП у больных АГ.

Таблица 11 — Результаты ROC-анализа, отражающие прогностические возможности эхокардиографических показателей в отношении пароксизмальной фибрилляции предсердий (деривационная когорта)

Показатель	AUC	95 % ДИ	p	Критерий
МДЛП, %	0,958	0,930–0,978	<0,0001	> 1,74
ИС	0,953	0,923–0,974	<0,0001	> 0,825
Стрейн ФС, %	0,812	0,765–0,854	<0,0001	≤ 13,1
ИОЛП, мл/м ²	0,802	0,753–0,845	<0,0001	> 35,2
Толщина ЭЖ, мм	0,783	0,733–0,828	<0,0001	> 7,1
Стрейн ФР, %	0,764	0,713–0,810	<0,0001	≤ 20,3
СДЛА, мм рт. ст.	0,658	0,602–0,710	0,0003	> 31
E/e'	0,630	0,574–0,684	0,0014	> 8,9

Примечание: AUC — площадь под кривой ошибок, ДИ — доверительный интервал, ЭЖ — эпикардиальный жир, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия.

Наиболее тесную связь с наличием у больных АГ пароксизмальной ФП продемонстрировали МДЛП и ИС: в обоих случаях площадь под кривой ошибок превышала 95 %. Существенно меньше оказалась площадь под кривой ошибок для стрейна сокращения и ИОЛП — 81 и 80 % соответственно (рисунок 13).

Относительно большой оказалась и площадь под кривой ошибок для толщины ЭЖ — 78 %, что было сопоставимо с показателем для стрейна резервуара (76 %) и существенно превышало показатели для СДЛА и отношение E/e' (рисунок 14).

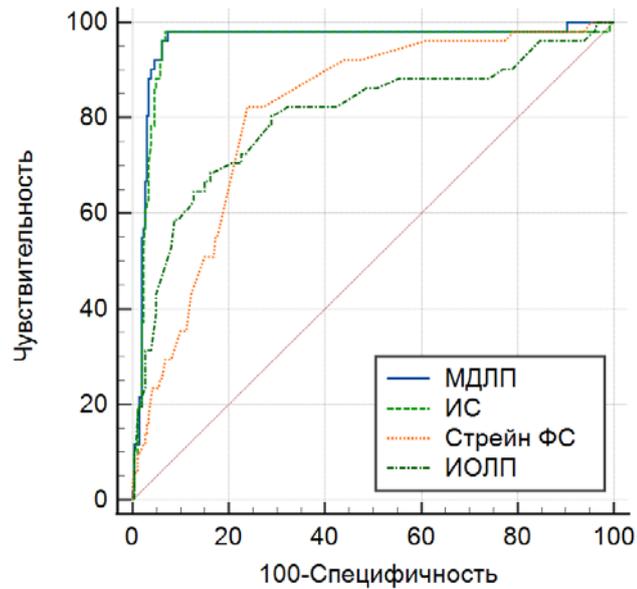


Рисунок 13 — Кривые ошибок для механической дисперсии левого предсердия, индекса сферичности, стрейна левого предсердия в фазу сокращения и индекса объема левого предсердия, как предикторов выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

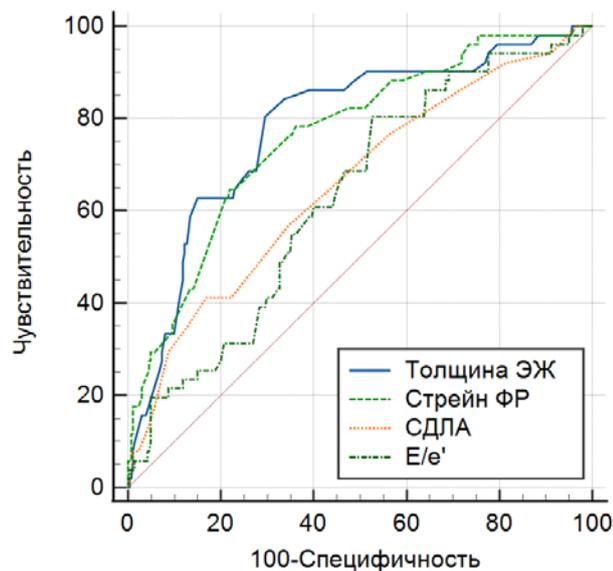


Рисунок 14 — Кривые ошибок для толщины эпикардального жира, стрейна левого предсердия в фазу резервуара, систолического давления с легочной артерии и отношения E/e' , как предикторов выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

Таким образом, наиболее перспективными предикторами наличия пароксизмальной ФП у больных АГ представляются МДЛП и ИС, в меньшей мере — другие показатели структурно-функционального состояния левого предсердия, то есть стрейн левого предсердия в фазы резервуара и сокращения и ИОЛП. Судя по представленным данным, предиктором ФП может служить и толщина ЭЖ. Отношение E/e' и СДЛА, отражающие функциональное состояние левого желудочка, не проявили себя как возможные предикторы пароксизмальной ФП у больных АГ.

Отрезные точки, полученные на дериивационной когорте, были протестированы на валидационной когорте в качестве критериев диагностики пароксизмальной ФП у больных АГ. Как следует из представленных в таблице 12 данных, МДЛП $> 1,74$ %, ИС $> 0,825$ и стрейн сокращения $\leq 13,1$ %, как критерии выявления пароксизмальной ФП, обладают достаточно высокими прогностическими характеристиками, что позволяет рекомендовать их для клинического использования.

Таблица 12 — Характеристики прогностических критериев, полученные на валидационной когорте

Показатель	Критерий	Se (95 % ДИ)	Sp (95 % ДИ)	+LR	-LR
МДЛП, %	$> 1,74$	88,5 (69,8–97,6)	89,2 (82,6–94,0)	8,21	0,13
ИС	$> 0,825$	100,0 (86,8–100,0)	93,1 (87,3–96,8)	14,44	0,00
Стрейн ФС, %	$\leq 13,1$	84,6 (65,1–95,6)	80,0 (72,1–86,5)	4,23	0,19
ИОЛП, мл/м ²	$> 35,2$	30,8 (14,3–51,8)	78,5 (70,4–85,2)	1,43	0,88
Толщина ЭЖ, мм	$> 7,1$	65,4 (44,3–82,8)	74,6 (66,2–81,8)	2,58	0,46
Стрейн ФР, %	$\leq 20,3$	53,9 (33,4–73,4)	75,4 (67,1–82,5)	2,19	0,61
СДЛА, мм рт. ст.	> 31	42,3 (23,4–63,1)	74,6 (66,2–81,8)	1,67	0,77
E/e'	$> 8,9$	42,3 (23,4–63,1)	61,5 (52,6–69,9)	1,10	0,94

Примечание: Se — чувствительность, Sp — специфичность, +LR — отношение правдоподобия для положительного результата теста, -LR — отношение правдоподобия для отрицательного результата теста, ДИ — доверительный интервал, ЭЖ — эпикардиальный жир, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия.

Характеристики других протестированных критериев представляются слишком низкими для их практического использования с целью выявления больных АГ с высокой вероятностью наличия у них недиагностированной пароксизмальной ФП.

4.4 Прогностическая ценность механической дисперсии левого предсердия, индекса сферичности и стрейна сокращения левого предсердия как предикторов выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

На рисунке 15 представлено распределение обследованных больных АГ в зависимости от значений МДЛП и результатов суточного мониторирования ЭКГ. Пароксизмальная ФП была выявлена у 73 из 106 больных с МДЛП более 1,74 % и не выявлена у 357 из 361 пациента с более низкими значениями МДЛП. Таким образом, вероятность того, что при МДЛП более 1,74 % у пациента будет выявлена пароксизмальная ФП равна 68,9 (59,5–76,9) % (прогностическая ценность положительного результата), а вероятность того, что при МДЛП не более 1,74 % у пациента не будет выявлена ФП равна 98,9 (97,2–99,6) % (прогностическая ценность отрицательного результата).

Пароксизмальная ФП была выявлена у 76 из 103 больных с ИС более 0,825 и не выявлена у 363 из 364 пациента с меньшими значениями ИС (рисунок 16). Прогностическая ценность положительного результата для данного критерия составила 73,8 (64,6–81,3), для отрицательного результата — 99,7 (98,5–99,9) %.

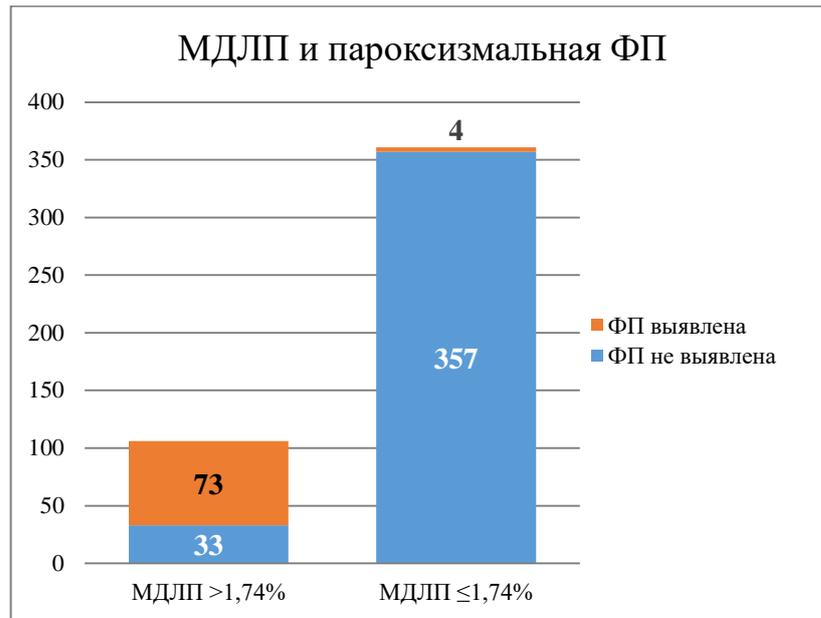


Рисунок 15 — Распределение больных артериальной гипертензией в зависимости от значений механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) и результатов суточного мониторирования электрокардиограммы. ФП — пароксизмальная фибрилляция предсердий

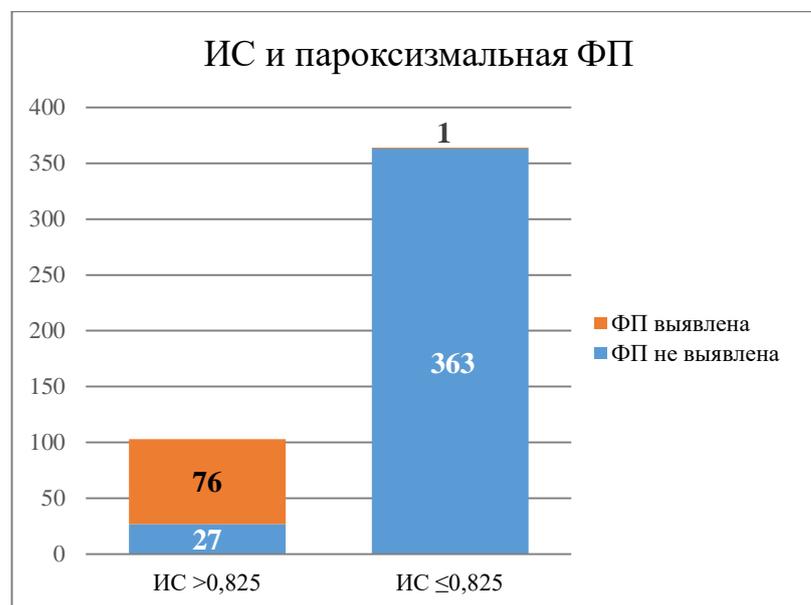


Рисунок 16 — Распределение больных артериальной гипертензией в зависимости от значений индекса сферичности (ИС) и результатов суточного мониторирования электрокардиограммы.

Для стрейна сокращения менее 13,1 % прогностическое значение положительного и отрицательного результата составило соответственно 42,1 (34,6–50,1) и 95,9 (93,1–97,6) % (рисунок 17), что позволяет использовать этот критерий только для выявления больных с очень низкой вероятностью наличия недиагностированной ФП.

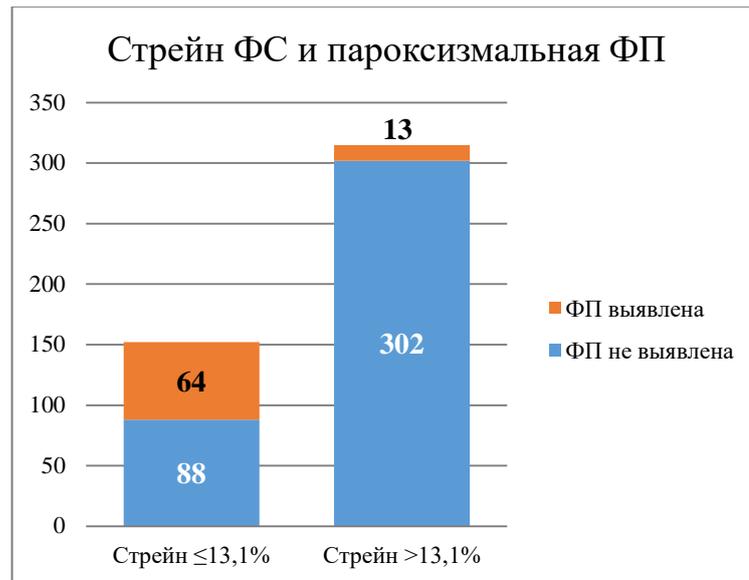


Рисунок 17 — Распределение больных артериальной гипертензией в зависимости от значений стрейна левого предсердия в фазу сокращения (стрейн ФС) и результатов суточного мониторинга электрокардиограммы

Таким образом, МДЛП более 1,74 % и/или ИС более 0,825 указывают на высокую вероятность выявления пароксизмальной ФП и могут служить показанием к проведению больному АГ длительного мониторинга ЭКГ.

4.5 **Согласованность прогностических оценок по индексу сферичности, механической дисперсии левого предсердия и стрейну левого предсердия в фазу сокращения**

Возможность использования нескольких критериев для выявления больных АГ с высокой вероятностью наличием пароксизмальной ФП ставит вопрос о согласованности полученных с их помощью заключений. В таблице 13 представлено распределение всех обследованных пациентов в зависимости от значения ИС и МДЛП. Совпадение заключений о наличии пароксизмальной ФП отмечено в 424 (90,8 %) случаях из 467, коэффициент согласия (каппа Коэна) равен 0,735 (0,660–0,810). Таким образом, прогностические заключения о наличии ФП, сделанные по критериям «ИС > 0,825» и «МДЛП > 1,74 %» хорошо согласуются между собой.

Таблица 13 — Согласованность оценок по индексу сферичности и механической дисперсии левого предсердия

МДЛП > 1,74 %	ИС > 0,825		Всего
	да	нет	
Да	83	23	106 (22,7 %)
Нет	20	341	361 (77,3 %)
Всего	103 (22,1 %)	364 (77,9 %)	467

Значительно хуже согласуются прогностические заключения о наличии ФП, сделанные по критериям «Стрейн ФС ≤ 13,1 %» и «ИС > 0,825» (таблица 14). Совпадение прогностических заключений отмечено всего лишь в 360 (77,1 %) случаях, а каппа Коэна равна 0,431 (0,343–0,519).

Столь же плохо согласуются между собой прогностические заключения о наличии ФП, сделанные по стрейну сокращения и МДЛП (таблица 15). Совпадение прогностических заключений отмечено всего лишь в 355 (76,0 %) случаях, а каппа Коэна равна 0,407 (0,318–0,497).

Таблица 14 — Согласованность оценок по стрейну сокращения и индексу сферичности левого предсердия

ИС > 0,825	Стрейн ФС ≤ 13,1 %		Всего
	да	нет	
Да	74	29	103 (22,1 %)
Нет	78	286	364 (77,9 %)
Всего	152 (32,5 %)	315 (67,5 %)	467

Таблица 15 — Согласованность оценок по стрейну сокращения и индексу сферичности левого предсердия

МДЛП > 1,74 %	Стрейн ФС ≤ 13,1 %		Всего
	да	нет	
Да	73	33	106 (22,7 %)
Нет	79	282	361 (77,3 %)
Всего	152 (32,5 %)	315 (67,5 %)	467

Низкая согласованность заключений, сделанных по стрейну сокращения, с заключениями, сделанными по другим критериям, указывает на нецелесообразность использования в практической работе этого критерия.

**ГЛАВА 5. ПРЕДИКТОРЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(результаты поперечного исследования)**

**5.1 Особенности больных артериальной гипертензией, выполнявших
диастолический стресс-тест**

ДСТ был выполнен 253 (54,2 %) из 467 включенных в настоящее исследование больных АГ. ДСТ выполнялся при согласии пациента на это исследование и отсутствии противопоказаний к проведению нагрузочной пробы на велоэргометре. Таким образом, группа больных, выполнивших ДСТ, не была рандомизированной, что ставит вопрос о ее репрезентативности по отношению к популяции больных, включенных в исследование.

Как следует из представленных в таблице 16 данных, больные АГ, выполнявшие и не выполнявшие ДСТ, были сопоставимы по возрасту, половому составу, распространенности ожирения, СД и ХБП III стадии. При этом доля лиц с пароксизмальной ФП среди больных, не выполнявших ДСТ, была в 1,6 раза больше, чем в альтернативной группе. Между больными, выполнявшими и не выполнявшими ДСТ, не выявлено различий по средним значениям оценки по шкале H₂FPEF и распределению пациентов по градациям риска ХСНсФВ.

Таблица 16 — Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией, выполнявших и не выполнявших диастолический стресс-тест

Показатель	Диастолический стресс-тест		P	
	не выполнялся (n = 214)	выполнялся (n = 253)		
Возраст, лет	63,0 (61,0–64,0)	62,0 (60,0–63,0)	0,6389	
Мужчины, n (%)	78 (36,5)	82 (32,4)	0,4132	
ИМТ, кг/м ²	29,7 (28,4–30,5)	30,1 (29,4–30,6)	0,7294	
Ожирение, n (%)	100 (46,3)	133 (52,6)	0,1761	
Анамнез АГ, лет	7,0 (7,0–8,0)	7,0 (7,0–7,6)	0,6760	
СД, n (%)	37 (17,3)	56 (22,1)	0,2341	
Инсульт/ТИА, n (%)	14 (6,5)	17 (6,7)	0,9125	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,3 (61,6–67, 2)	66,0 (64,3–69,1)	0,2860	
ХБП III, n (%)	81 (37,5)	75 (29,9)	0,0821	
ФП, n (%)	44 (20,4)	33 (13,0)	0,0329	
H ₂ FPEF, баллы	3,0 (3,0–4,0)	4,0 (3,0–4,0)	0,6976	
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	28 (13,0)	28 (11,1)	0,0614
	средний	149 (69,0)	197 (77,9)	
	высокий	39 (18,1)	28 (11,1)	
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, H₂FPEF — шкала оценки риска ХСНсФВ.</p>				

Сравниваемые группы существенно различались по характеру антигипертензивной терапии и ее эффективности. Больные, выполнявшие ДСТ, в 1,7 раза чаще получали бета-адреноблокаторы и в 1,4 раза чаще — антагонисты кальция. Доля лиц с уровнем АД ниже 140/90 среди них была в 1,6 раза выше, чем в альтернативной группе (таблица 17). Межгрупповых различий по частоте назначения липидов и уровню липопротеидов в крови выявлено не было.

Таблица 17 — Характеристика антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных артериальной гипертензией, выполнявших и не выполнявших диастолический стресс-тест

Показатель	Диастолический стресс-тест		p
	Не выполнялся (n = 214)	Выполнялся (n = 253)	
ИАПФ/БРА, n (%)	209 (97,7)	247 (97,6)	1,0000
Диуретики, n (%)	119 (55,6)	125 (49,4)	0,2136
БАБ, n (%)	74 (34,6)	152 (60,1)	<0,0001
АК, n (%)	77 (36,0)	125 (49,4)	0,0041
Целевое АД, n (%)	67 (31,3)	129 (51,0)	<0,0001
Статины, n (%)	38 (17,8)	47 (18,6)	0,8192
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (5,5–5,7)	5,6 (5,5–5,8)	0,1662
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (3,0–3,3)	3,0 (2,9–3,2)	0,3425
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4–1,5)	1,4 (1,3–1,5)	0,6533

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

При эхокардиографическом исследовании между больными АГ, выполнявшими и не выполнявшими ДСТ, выявлен целый ряд статистически значимых, но относительно слабо выраженных различий в состоянии левых отделов сердца (таблица 18). Так, у больных, выполнявших ДСТ пациентов ИОЛП был меньше на 1,9 (0,6–3,0) мл/м², ИС левого предсердия меньше на 0,019 (0,003–0,035) единицы, стрейн сокращения больше на 1,1 (0,9–2,0) процентных пункта. Эти различия можно объяснить тем, что среди выполнявших ДСТ была ниже доля больных с ФП, для которых характерно увеличение ИОЛП и ИС, а также снижение стрейна сокращения.

Таблица 18 — Результаты эхокардиографического исследования больных артериальной гипертензией, выполнявших и не выполнявших диастолический стресс-тест

Показатель	Диастолический стресс-тест		p
	не выполнялся (n = 214)	выполнялся (n = 253)	
ИММЛЖ, г/м ²	118,0 (115,1–120,0)	118,0 (116,0–120,0)	0,1447
E/e'	8,8 (8,5–9,2)	10,0 (9,6–10,4)	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	29,0 (28,0–30,0)	28,0 (28,0–29,0)	0,0799
ИОЛП, мл/м ²	31,8 (30,0–33,0)	29,0 (28,0–31,0)	0,0040
ИС	0,740 (0,727–0,753)	0,718 (0,704–0,726)	0,0233
Стрейн ФР, %	23,0 (22,0–23,5)	22,0 (21,0–22,0)	0,1171
Стрейн ФС, %	14,0 (13,0–14,1)	15,0 (14,0–15,0)	<0,0001
МДЛП, %	0,79 (0,74–0,87)	1,13 (1,00–1,25)	<0,0001
Толщина ЭЖ, мм	6,6 (6,3–7,0)	6,8 (6,6–7,0)	0,2940
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ИО — индекс округлости, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардиальный жир.</p>			

Однако высказанному предположению противоречит тот факт, что у выполнявших ДСТ пациентов отношение E/e' в среднем было выше на 1,0 (0,6–1,5) единицы, а МДЛП — на 0,25 (0,15–0,35) процентных пункта. Возрастание этих показателей характерно для ФП, доля которых среди, больных выполнявших ДСТ, была меньше, чем в альтернативной группе. Скорее всего, выявленные межгрупповые различия носят случайный характер, что позволяет считать сравниваемые группы сопоставимыми по структурно-функциональному состоянию левых отделов сердца.

Таким образом, несмотря на наличие межгрупповых различий, группу больных, выполнявших ДСТ, можно считать репрезентативной выборкой из общей популяции обследованных больных АГ.

5.2 Особенности больных артериальной гипертензией с положительным результатом диастолического стресс-теста

Положительный результата DST был получен у 115 из 253 обследованных пациентов, то есть в 45,5 % случаев (95 % ДИ 39,4–51,6 %). Больные с положительным результатом DST были в среднем на 7,0 (5,0–9,0) лет старше, среди них было в 1,7 раза меньше мужчин, но в 1,6 раза больше лиц с ожирением и в 4 раза — с сопутствующим сахарным диабетом (таблица 19).

Таблица 19 — Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией с отрицательным и положительным диастолическим стресс-тестом

Показатель	Диастолический стресс-тест		p
	отрицательный (n = 138)	положительный (n = 115)	
Возраст, лет	59,0 (57,0–61,0)	65,0 (64,0–67,0)	<0,0001
Анамнез АГ, лет	6,0 (5,0–7,0)	8,0 (8,0–10,0)	<0,0001
Мужчины, n (%)	55 (39,9)	27 (23,5)	0,0057
ИМТ, кг/м ²	29,1 (28,2–29,9)	31,2 (30,1–32,2)	<0,0001
Ожирение, n (%)	57 (41,3)	76 (66,1)	0,0001
СД, n (%)	13 (9,4)	43 (37,4)	<0,0001
ФП, n (%)	9 (6,5)	24 (20,9)	0,0008
Инсульт/ТИА, n (%)	5 (3,6)	12 (10,4)	0,0315
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	71,2 (67,8–73,7)	62,0 (60,2–64,6)	<0,0001
ХБП III, n (%)	30 (22,1)	45 (39,1)	0,0033
H ₂ FPEF, баллы	3,0 (2,0–3,0)	5,0 (4,0–5,0)	<0,0001
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	28 (20,3)	0 (0,0)
	средний	105 (76,1)	92 (80,0)
	высокий,	5 (3,6)	23 (20,0)
Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек			

У больных с положительным результатом ДСТ в 3,2 раза чаще отмечалась пароксизмальная ФП, в 2,9 раза чаще — перенесенные в прошлом инсульт или ТИА и в 1,8 раза чаще — ХБП III стадии. Таким образом, для больных с положительным результатом ДСТ оказалось характерным наличие факторов риска ХСНсФВ. Вследствие этого оценка по шкале H₂FPEF у больных с положительным результатом ДСТ в среднем была на 2,0 (1,0–2,0) балла выше, а доля лиц с высоким риском ХСНсФВ была больше в 5,6 раза.

Антигипертензивная терапия больных с положительным результатом ДСТ в 1,4 раза чаще включала в себя бета-адреноблокаторы, при этом межгрупповых различий в эффективности лечения не отмечалось. Не отмечено межгрупповых различий и по доле лиц, получавших статины, а также по уровню липопротеидов крови (таблица 20).

Таблица 20 — Характеристика антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с отрицательным и положительным результатом диастолического стресс-теста

Показатель	Диастолический стресс-тест		P
	отрицательный (n = 138)	положительный (n = 115)	
ИАПФ/БРА, n (%)	135 (97,8)	112 (97,4)	1,0000
Диуретики, n (%)	65 (47,1)	60 (52,2)	0,4226
БАБ, n (%)	70 (50,7)	82 (71,3)	0,0009
АК, n (%)	69 (50,0)	56 (48,7)	0,8366
Целевое АД, n (%)	74 (53,6)	55 (47,8)	0,3593
Статины, n (%)	24 (17,4)	23 (20,0)	0,5960
Общий ХС, ммоль/л	5,6 (5,3–5,8)	5,7 (5,5–6,0)	0,5848
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,9–3,3)	3,0 (2,8–3,1)	0,6573
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,3–1,5)	1,4 (1,4–1,5)	0,6106

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

У больных с положительным и отрицательным результатом ДСТ статистически значимо различались все учитываемые в настоящем исследовании показатели структурно-функционального состояния левых отделов сердца (таблица 21). Так, ИММЛЖ у больных с положительным результатом ДСТ, то есть у больных с диагностированной ХСНсФВ был в среднем на 7,0 (3,0–10,0) г/м² больше, чем в альтернативной группе, а отношение E/e' было больше на 0,9 (0,2–1,4) единицы (рисунок 18).

Таблица 21 — Результаты эхокардиографического исследования больных артериальной гипертензией с отрицательным и положительным результатом диастолического стресс-теста

Показатель	Диастолический стресс-тест		P
	отрицательный (n = 138)	положительный (n = 115)	
ИММЛЖ, г/м ²	116,0 (115,0–118,0)	122,0 (117,5–125,0)	0,0006
E/e'	8,8 (8,6–9,3)	11,2 (10,6–11,7)	<0,0001
E/e' > 9, n (%)	60 (43,5)	99 (86,1)	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	27,0 (27,0–28,0)	30,0 (29,0–30,0)	<0,0001
СДЛА > 35 мм рт. ст.	2 (1,4)	3 (2,6)	0,6616
ИОЛП, мл/м ²	27,0 (26,0–29,0)	32,0 (30,0–34,2)	<0,0001
ИОЛП > 34 мл/м ²	25 (18,1)	48 (41,7)	<0,0001
Стрейн ФР, %	24,0 (23,0–25,0)	20,0 (20,0–20,0)	<0,0001
Стрейн ФС, %	16,0 (15,0–16,0)	14,0 (14,0–14,0)	<0,0001
ИС	0,694 (0,691–0,707)	0,755 (0,726–0,767)	<0,0001
МДЛП, %	0,99 (0,91–1,05)	1,42 (1,27–1,62)	<0,0001
Толщина ЭЖ, мм	6,3 (6,2–6,7)	7,1 (7,0–7,3)	<0,0001

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардиальный жир.

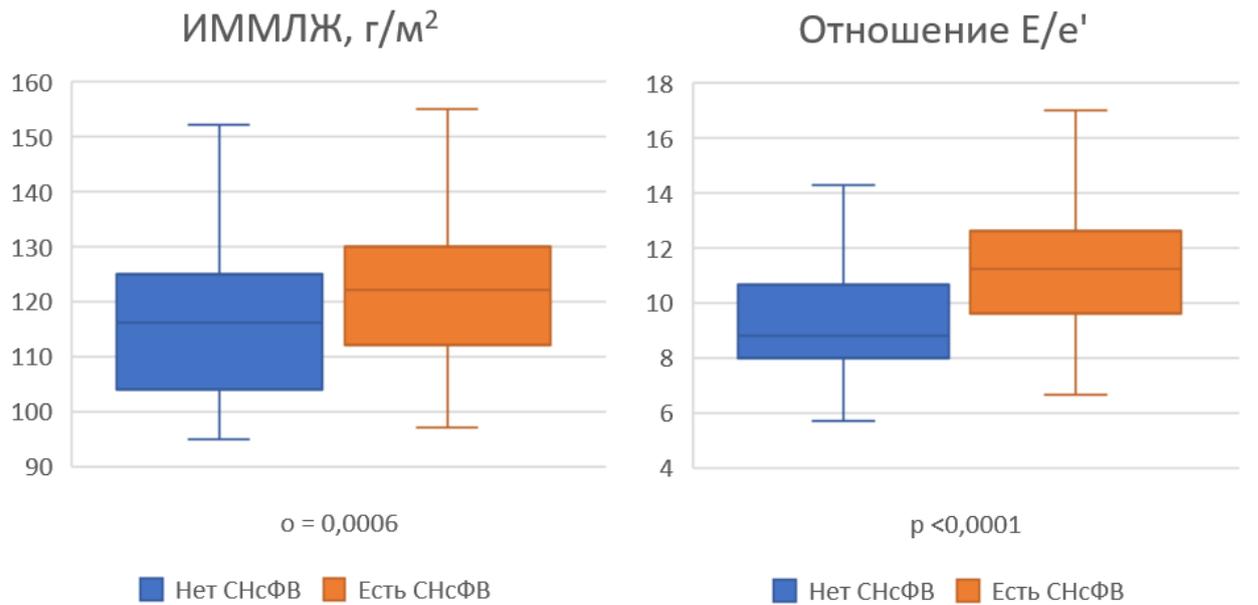


Рисунок 18 — Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и отношение E/e' у больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и без таковой

Отношение $E/e' > 9$ рассматривается как признак повышения давления наполнения и фигурирует в шкале H_2FPEF в качестве одного из факторов риска ХСНсФВ. У больных с положительным результатом ДСТ отношение $E/e' > 9$ отмечалось в 2 раза чаще, чем у больных альтернативной группы. Однако, как следует из распределения, представленного на рисунке 19, положительный результат ДСТ отмечался лишь у 62,3 % больных с отношением $E/e' > 9$. Критерий со столь низкой прогностической ценностью положительного результата не может быть использован для диагностики ХСНсФВ.

В группе больных с положительным результатом ДСТ, по сравнению с альтернативной группой, уровень СДЛА был в выше в среднем на 3,0 (2,0–3,0) мм рт. ст., а ИОЛП был больше на 4,0 (2,0–5,9) мл/м² (рисунок 20). При этом легочная гипертензия (СДЛА > 35 мм рт. ст.) у больных с положительным результатом ДСТ встречалась в 1,9 раза чаще, чем в альтернативной группе, но число таких больных в обеих группах было очень невелико.

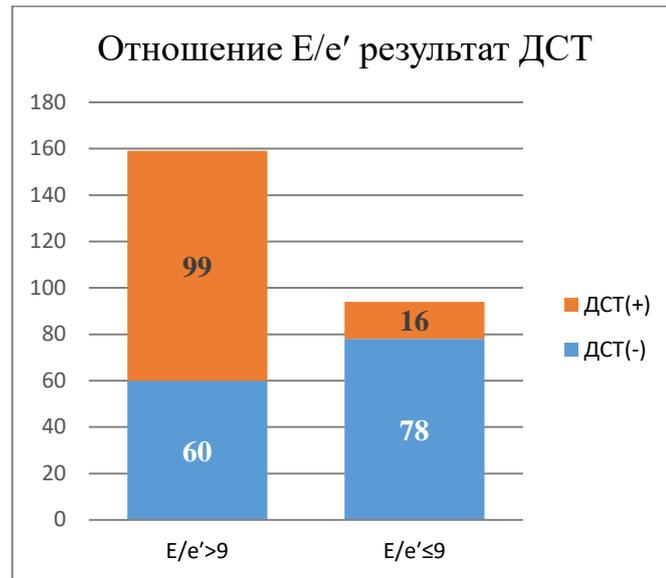


Рисунок 19 — Распределение обследованных пациентов
в зависимости от значения E/e' и результата
диастолического стресс-теста

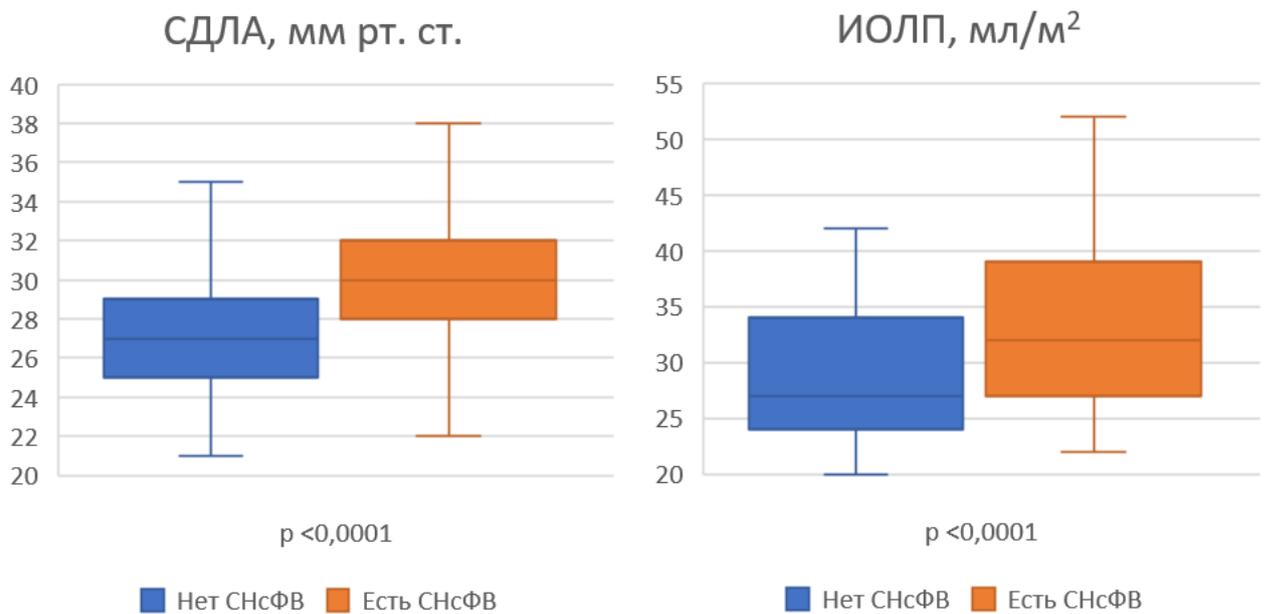


Рисунок 20 — Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)
и индекс объема левого предсердия (ИОЛП) у больных артериальной
гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса
(СНсФВ) и без таковой

Легочная гипертензия входит в число факторов риска ХСНсФВ, однако анализ распределения больных в зависимости от результатов ДСТ и давления в легочной артерии свидетельствует о невозможности использования легочной гипертензии в качестве единственного критерия диагностики ХСНсФВ (таблица 22).

Таблица 22 — Распределение обследованных пациентов в зависимости от результатов диастолического стресс-теста и наличия легочной гипертензии

Легочная гипертензия	Положительный ДСТ		Всего	
	да	нет		
Да	3	2	5	PPV = 60,0 %
Нет	112	136	248	NPV = 54,8 %
Всего	115	138	253	
	Se = 2,6 %	Sp = 98,6 %		
Примечание: ДСТ — диастолический стресс-тест, Se — чувствительность, Sp — специфичность, PPV — прогностическая ценность положительного значения критерия, NPV — прогностическая ценность отрицательного значения критерия.				

Стрейн левого предсердия у больных с положительным результатом ДСТ в среднем был ниже, чем в альтернативной группе на 5,0 (4,0–6,0) процентных пункта в фазу резервуара и на 2,0 (2,0–3,0) процентных пункта в фазу сокращения (рисунок 21).

ИС левого предсердия у больных с положительным результатом ДСТ превышал показатель альтернативной группы на 0,051 (0,028–0,074) единицы, а МДЛП — на 0,41 (0,23–0,62) процентного пункта (рисунок 22).

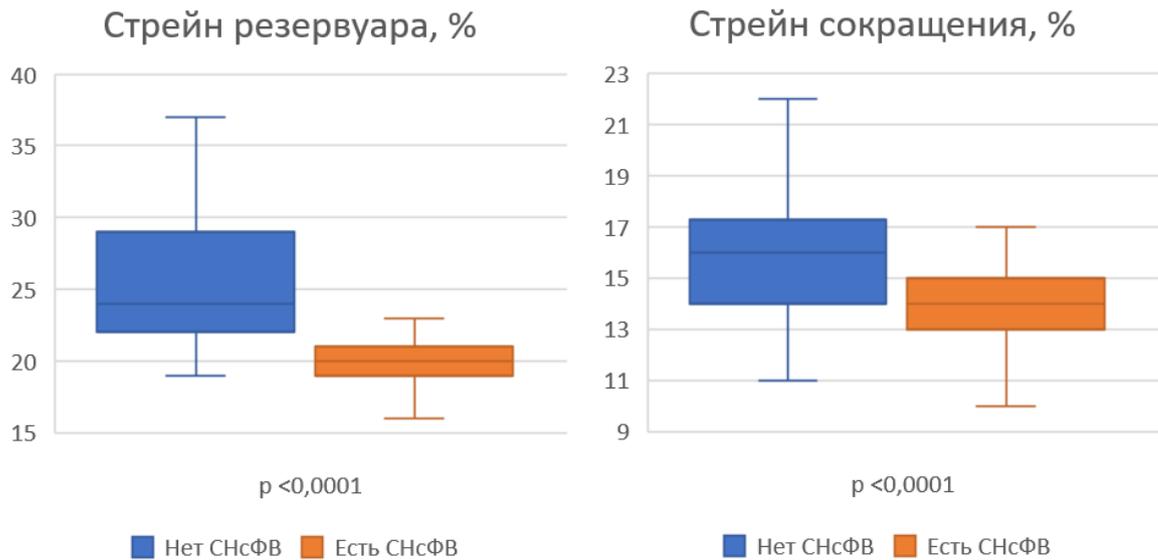


Рисунок 21 — Стрейн левого предсердия в фазы резервуара и сокращения у больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и без таковой

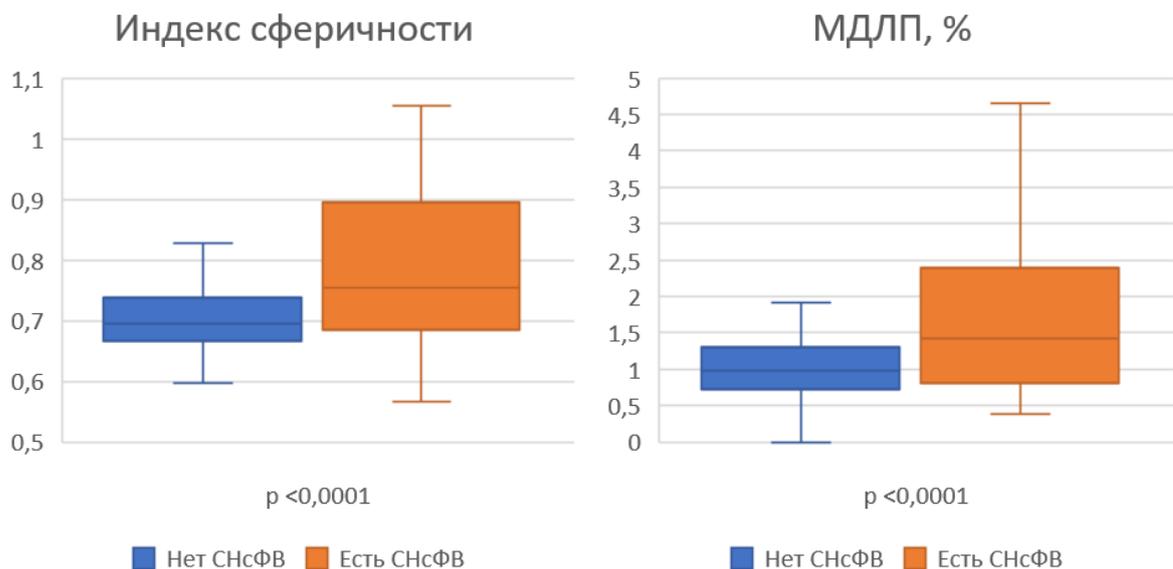


Рисунок 22 — Индекс сферичности и механическая дисперсия левого предсердия (МДЛП) у больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и без таковой

Представленные графики наглядно свидетельствуют, что межгрупповые различия по стрейну резервуара были более выражены, чем по стрейну сокращения, и существенно более выражены, чем по ИС и МДЛП. Заметим, что различия в толщине эпикардального жира, составившие 0,8 (0,5–1,1) мм (рисунок 23), визуальнo также представляются более выраженными, чем различия по ИС и МДЛП.

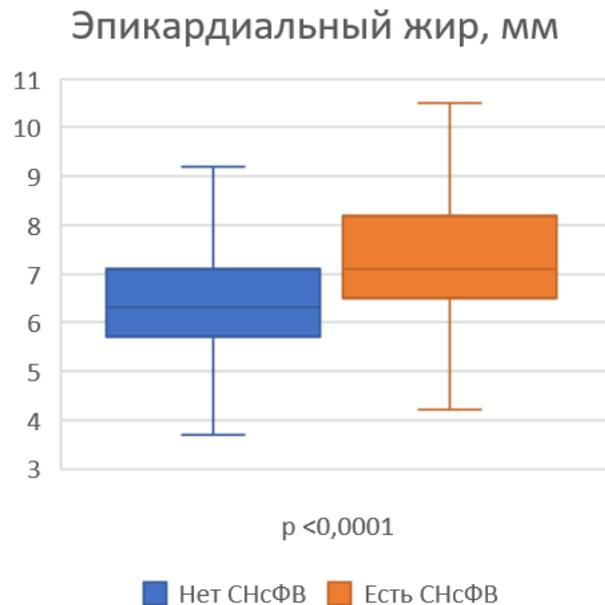


Рисунок 23 — Толщина эпикардального жира у больных артериальной гипертензией с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и без таковой

Более достоверную информацию о выраженности взаимосвязи между показателями ремоделирования левых отделов сердца и ХСНсФВ дают результаты ROC-анализа, представленные в следующем разделе.

5.3 Характеристика деривационной и валидационной когорт

Для изучения возможности использования эхокардиографических показателей в качестве предикторов ХСНсФВ у больных АГ все выполнившие ДСТ пациенты были случайным образом разделены на деривационную (обучающую) и валидационную (экзаменующую) когорты в соотношении 2:1 (166 и 87 пациентов).

Сформированные когорты были сопоставимы по возрасту и длительности АГ, распространенности ожирения, сахарного диабета, перенесенного инсульта, пароксизмальной ФП и ХБП. Средние оценки по шкале H₂FPEF и распределение больных в зависимости от риска ХСНсФВ в выделенных когортах также не различались (таблица 22).

Таблица 22 — Клиническая характеристика больных, включенных в деривационную и валидационную когорты

Показатель	Когорта		P	
	деривационная (n = 166)	валидационная (n = 87)		
Возраст, лет	61,0 (60,0–63,0)	63,0 (60,0–65,0)	0,3081	
Мужчины, n (%)	50 (30,1)	32 (36,8)	0,2832	
ИМТ, кг/м ²	30,2 (29,4–30,7)	30,1 (28,9–30,8)	0,5652	
Ожирение, n (%)	89 (53,6)	44 (50,6)	0,6462	
Анамнез АГ, лет	7,0 (7,0–8,0)	7,0 (7,0–8,0)	0,8451	
СД, n (%)	38 (22,9)	18 (20,7)	0,6892	
Инсульт/ТИА, n (%)	10 (6,0)	7 (8,0)	0,5426	
ФП, n (%)	25 (15,1)	8 (9,2)	0,1891	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,5 (62,4–68,8)	67,6 (64,6–72,9)	0,3102	
ХБП III, n (%)	49 (29,9)	26 (29,9)	0,9991	
H ₂ FPEF, баллы	4,0 (3,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	0,5105	
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	20 (12,0)	8 (9,2)	0,2096
	средний	124 (74,7)	73 (83,9)	
	высокий	22 (13,3)	6 (6,9)	

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, H₂FPEF — шкала оценки риска ХСНсФВ.

Между выделенными когортами не отмечено различий по характеру и эффективности антигипертензивной и гиполипидемической терапии (таблица 23).

Таблица 23 — Характеристика антигипертензивной терапии у больных включенных в деривационную и валидационную когорты

Показатель	Когорта		p
	деривационная (n = 166)	валидационная (n = 87)	
ИАПФ/БРА, n (%)	164 (98,8)	83 (95,4)	0,1855
Диуретики, n (%)	83 (50,0)	42 (48,3)	0,7948
БАБ, n (%)	95 (57,2)	57 (65,5)	0,2019
АК, n (%)	84 (50,6)	41 (47,1)	0,6001
Целевое АД, n (%)	90 (54,2)	39 (44,8)	0,1567
Статины, n (%)	27 (16,3)	20 (23,0)	0,1924
Общий ХС, ммоль/л	5,7 (5,5–6,0)	5,5 (5,3–5,9)	0,6846
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 (2,9–3,2)	2,9 (2,8–3,3)	0,3178
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,3–1,5)	1,4 (1,3–1,5)	0,2355

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Не выявлено межгрупповых различий и по учитываемым в настоящем исследовании показателям структурной-функционального состояния левых отделов сердца, а также по толщине эпикардального жира (таблица 24).

Таблица 24 — Результаты эхокардиографического исследования у больных включенных в деривационную и валидационную когорты

Показатель	Когорта		P
	деривационная (n = 166)	валидационная (n = 87)	
ИММЛЖ, г/м ²	117,0 (116,0–121,1)	118,0 (115,0–121,1)	0,9236
E/e'	10,1 (9,4–10,5)	10,0 (9,6–10,7)	0,3432
СДЛА, мм рт. ст.	28,0 (28,0–29,0)	28,0 (27,0–29,0)	0,5151
ИОЛП, мл/м ²	29,0 (27,9–31,0)	30,0 (27,5–33,0)	0,7734
ИС	0,718 (0,703–0,734)	0,708 (0,692–0,736)	0,4013
Стрейн ФР, %	21,0 (21,0–22,0)	22,0 (21,0–23,0)	0,1697
Стрейн ФС, %	14,0 (14,0–15,0)	15,0 (14,0–16,0)	0,0748
МДЛП, %	1,15 (0,99–1,29)	1,08 (0,96–1,26)	0,5155
Толщина ЭЖ, мм	6,8 (6,5–7,0)	6,7 (6,6–7,0)	0,4641

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардиальный жир.

5.4 Эхокардиографические предикторы положительного результата диастолического стресс-теста у больных артериальной гипертензией

В таблице 25 представлены результаты выполненного на деривационной когорте ROC-анализа, отражающие прогностические возможности эхокардиографических показателей в отношении положительного результата диастолического стресс-теста у больных АГ. В анализ была включена также сумма баллов по шкале H₂FPEF.

Таблица 25 — Результаты ROC-анализа, отражающие прогностические возможности эхокардиографических показателей в отношении положительного результата ДСТ (деривационная когорта)

Показатель	AUC	95 % ДИ	p	Критерий
Стрейн ФР, %	0,920	0,868–0,956	<0,0001	≤ 21
Стрейн ФС, %	0,810	0,742–0,867	<0,0001	≤ 15
H ₂ FPEF, баллы	0,752	0,679–0,816	<0,0001	> 2
E/e'	0,752	0,679–0,816	<0,0001	> 9
СДЛА, мм рт. ст.	0,730	0,656–0,796	<0,0001	> 29
Толщина ЭЖ, мм	0,700	0,624–0,769	<0,0001	> 6,4
ИС	0,677	0,600–0,747	<0,0001	> 0,760
МДЛП, %	0,659	0,582–0,731	0,0003	> 1,20
ИОЛП, мл/м ²	0,647	0,569–0,720	0,0005	> 27
ИММЛЖ, кг/м ²	0,615	0,536–0,689	0,0086	> 107
Примечание: AUC — площадь под кривой ошибок, ДИ — доверительный интервал, ЭЖ — эпикардиальный жир, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия				

Наиболее тесную связь с результатом ДСТ продемонстрировал стрейн резервуара, у которого площадь под кривой ошибок была статистически значимо больше, чем у всех других переменных, в частности, на 0,110 (0,054–0,166) больше, чем у стрейна сокращения, и на 0,168 (0,086–0,249) больше, чем у суммы баллов по шкале H₂FPEF и отношения E/e' (рисунок 24).

Относительно большой и практически одинаковой оказалась площадь под кривыми ошибок для СДЛА, толщины ЭЖ, ИС и МДЛП (рисунок 25). Заметим, что во всех этих случаях площадь под кривыми ошибок была меньше, чем под кривой для суммы баллов по шкале H₂FPEF.

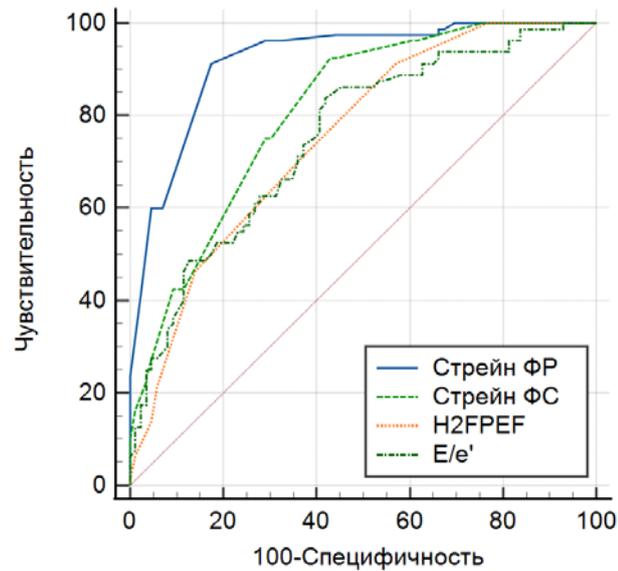


Рисунок 24 — Кривые ошибок для стрейна левого предсердия в фазы резервуара и сокращения, суммы баллов по шкале H2FPEF и отношения E/e' , как предикторов положительного результата диастолического стресс-теста

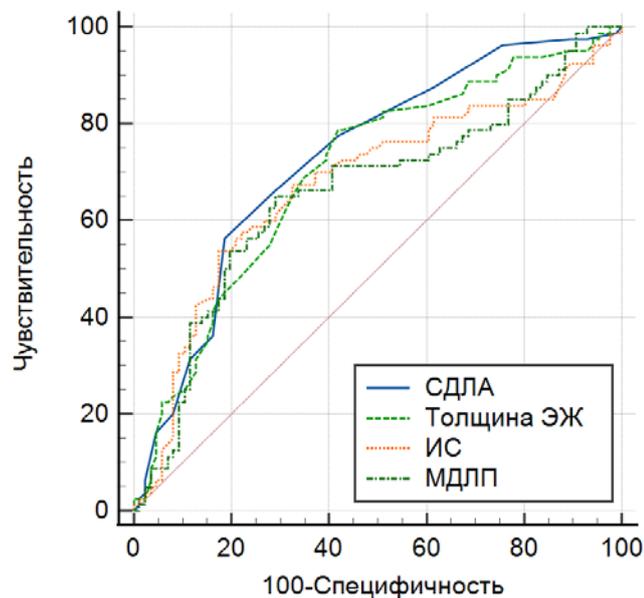


Рисунок 25 — Кривые ошибок для систолического давления в легочной артерии и толщины эпикардального жира, индекса сферичности и механической дисперсии левого предсердия, как предикторов положительного результата диастолического стресс-теста

Площадь под кривыми ошибок для ИОЛП и ИММЛЖ была существенно меньше, чем у рассмотренных выше переменных, что указывает на низкие прогностические возможности этих показателей в отношении результатов ДСТ (рисунок 26).

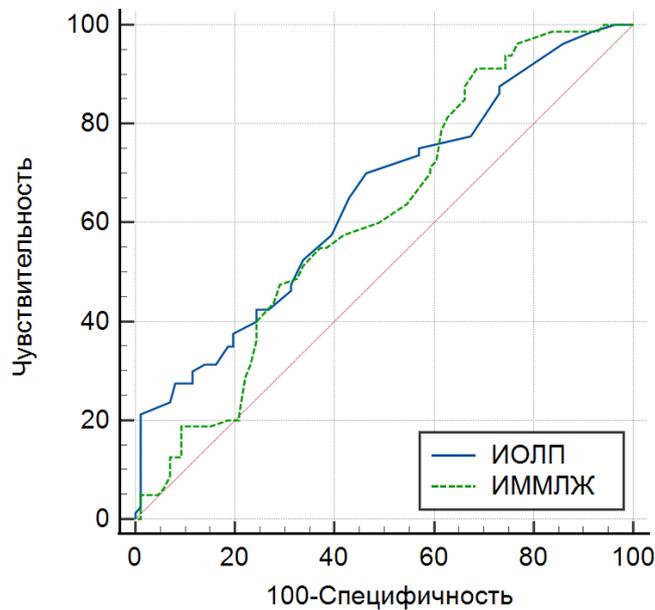


Рисунок 26 — Кривые ошибок для индекса объем левого предсердия и индекса массы миокарда левого желудочка, как предикторов положительного результата диастолического стресс-теста

Отрезные точки, полученные на деривационной когорте, были протестированы на валидационной когорте в качестве прогностических критериев положительного результата ДСТ. Как следует из данных, представленных в таблице 26, только стрейн резервуара ≤ 21 % обладает характеристиками, позволяющими использовать его для диагностики ХСНсФВ у больных АГ. Дискриминирующая способность остальных критериев слишком низка для применения их в реальной клинической работе.

Таблица 26 — Характеристики прогностических критериев, полученные на валидационной когорте

Показатель	Критерий	Se (95 % ДИ)	Sp (95 % ДИ)	+LR	-LR
Стрейн ФР, %	≤ 21	97,1 (85,1–99,9)	92,3 (81,5–97,9)	12,63	0,031
Стрейн ФС, %	≤ 15	82,7 (66,4–93,4)	59,6 (45,1–73,0)	2,05	0,29
H ₂ FPEF, баллы	> 2	97,1 (85,1–99,9)	48,1 (34,0–62,4)	1,87	0,059
E/e'	> 9	91,4 (76,9–98,2)	53,9 (39,5–67,8)	1,98	0,16
СДЛА, мм рт. ст.	> 29	57,1 (39,4–73,7)	78,9 (65,3–88,9)	2,70	0,54
Толщина ЭЖ, мм	> 6,4	77,1 (59,9–89,6)	44,2 (30,5–58,7)	1,38	0,52
ИС	> 0,760	37,1 (21,5–55,1)	82,7 (69,7–91,8)	2,15	0,76
МДЛП, %	> 1,20	60,0 (42,1–76,1)	69,2 (54,9–81,3)	1,95	0,58
ИОЛП, мл/м ²	> 27	80,0 (63,1–91,6)	51,9 (37,6–66,0)	1,66	0,39
ИММЛЖ, кг/м ²	> 107	91,4 (76,9–98,2)	30,8 (18,7–45,1)	1,32	0,28

Примечание: Se — чувствительность, Sp — специфичность, +LR — отношение правдоподобия для положительного результата теста, -LR — отношение правдоподобия для отрицательного результата теста, ДИ — доверительный интервал, ЭЖ — эпикардиальный жир, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия.

5.5 Стрейн резервуара, как предиктор положительного результата диастолического стресс-теста

В предыдущей главе было показано, что стрейн резервуара у больных АГ с пароксизмальной ФП в среднем меньше, чем у больных без аритмии: 20,0 (19,0–20,7) против 22,6 % (22,0–23,0), $p < 0,0001$. Это ставит вопрос о возможности использования стрейна резервуара в качестве предиктора положительного результата ДСТ у больных с ФП и без таковой.

На рисунке 26 представлены кривые ошибок для стрейна резервуара, как предиктора положительного результата ДСТ, полученные на группе больных с пароксизмальной ФП ($n = 220$) и без таковой ($n = 33$).

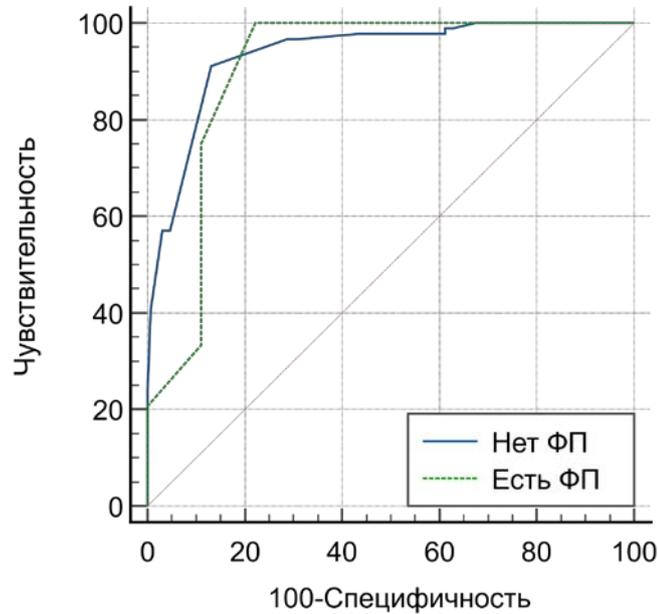


Рисунок 26 — Кривые ошибок для стрейна резервуара, как предиктора положительного результата диастолического стресс-теста у больных с фибрилляцией предсердий и без таковой

Площади под кривыми ошибок равнялись соответственно 0,905 (0,751–0,979) и 0,936 (0,895–0,965) и между собой статистически значимо не различались ($p = 0,7063$). Важно подчеркнуть, что отрезные точки, полученные на сравниваемых группах пациентов, были одинаковы и равнялись 21 %. Таким образом, стрейн резервуара ≤ 21 % может быть использован в качестве критерия диагностики ХСНсФВ независимо от того, диагностирована у пациента ФП или нет.

На рисунке 27 представлено распределение больных, выполнивших ДСТ, в зависимости от его результата и значений стрейна резервуара. Очевидно, что у большинства больных со стрейном резервуара не более 21 % отмечалась ХСНсФВ, в то время как у подавляющего большинства больных с более высокими значениями стрейна ХСНсФВ не было выявлено.

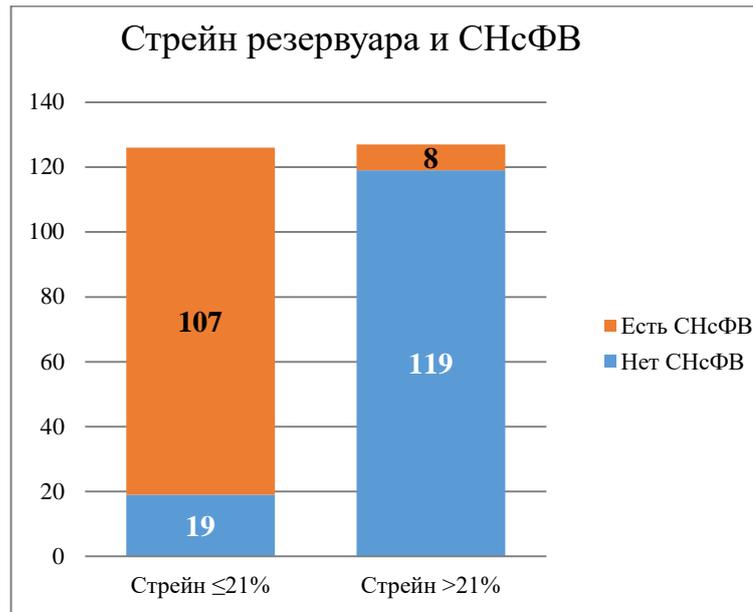


Рисунок 27 — Распределение обследованных больных артериальной гипертензией в зависимости от значения стрейна резервуара и наличия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), диагностированной по результатам диастолического стресс-теста

Стрейн резервуара $\leq 21\%$, как критерий ХСНсФВ, на всей когорте обследованных больных продемонстрировал чувствительность 93,0 (86,9–96,4) %, специфичность 86,2 (79,5–91,0) %, прогностическую ценность положительного результата 84,9 (77,7–90,1) %, отрицательного — 93,7 (88,1–96,8). Отношение правдоподобия для положительного критерия составило 6,76, для отрицательного — 0,08. Таким образом, этот критерий вполне может быть использован для выявления больных АГ, у которых по результатам ДСТ будет диагностирована ХСНсФВ.

ГЛАВА 6. ДИАСТОЛИЧЕСКИЙ СТРЕСС-ТЕСТ КАК МАРКЕР И ФАКТОР РИСКА ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРЕДИЙ

(результаты поперечного и проспективного исследований)

6.1 Диастолический стресс-тест как маркер пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

На рисунке 28 представлено распределение больных, выполнивших ДСТ, в зависимости от его результата и наличия пароксизмальной ФП. Распространенность ФП у больных с положительным результатом ДСТ оказалась в 3,20 (1,55–6,61) раза выше, чем в альтернативной группе (20,9 против 6,5 %, $p = 0,0014$), а шансы выявления пароксизмальной ФП при положительном результате ДСТ в 3,78 (1,68–8,51) раза больше, чем при его отрицательном результате. Таким образом, положительный результат ДСТ можно рассматривать как предиктор выявления у пациента пароксизмальной ФП.

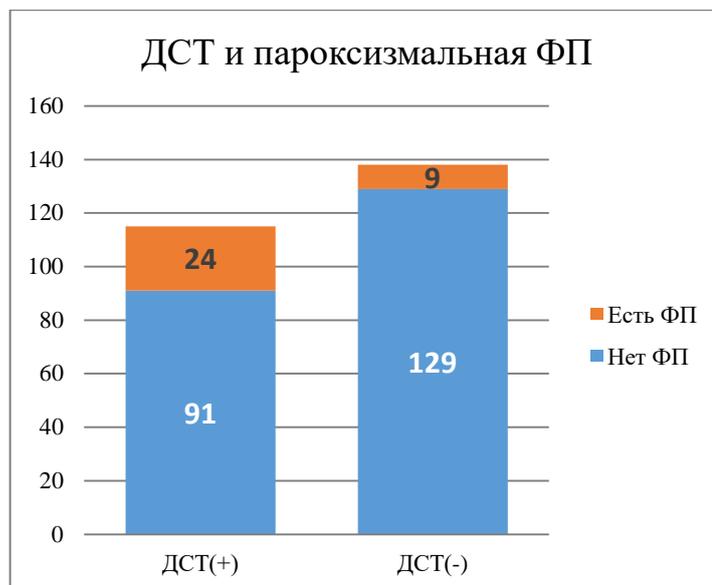


Рисунок 28 — Распределение больных артериальной гипертензией, выполнивших диастолический стресс-тест (ДСТ), в зависимости от его результата и наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий

Однако связь между результатом ДСТ и наличием ФП весьма слабая, о чем свидетельствует кривая ошибок, представленная на рисунке 29.

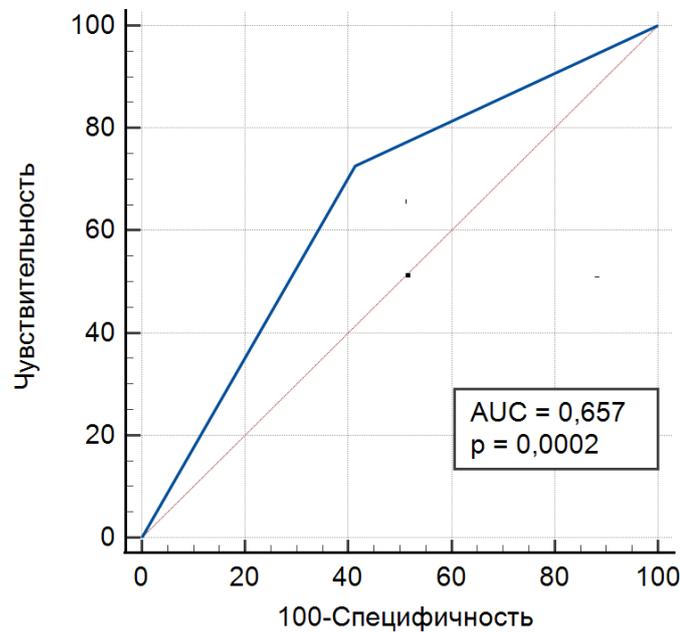


Рисунок 29 — Кривая ошибок для положительного результата диастолического стресс-теста, как предиктора выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. AUC — площадь под кривой ошибок

Площадь под кривой ошибок равна 0,657 (0,595–0,715), чувствительность критерия составляет 72,7 (54,5–86,7) %, специфичность 58,6 (51,8–65,2) %, отношение правдоподобия для положительного и отрицательного значения 1,76 и 0,47 соответственно. Прогностическая ценность положительного результата равная всего лишь 20,9 (14,4–29,2) %, то есть не имеет какого-либо клинического значения. Однако прогностическая ценность отрицательного результата ДСТ достигает 93,5 (88,1–96,5) %, что позволяет отклонить подозрение на наличие недиагностированной ФП у больного с отрицательным результатом ДСТ.

6.2 Характеристика больных, включенных в проспективное исследование

В проспективное исследование включались больные АГ без пароксизмальной ФП, которые выполнили ДСТ и дали согласие на участие в исследовании. Таким образом, отбор пациентов для включения в проспективное исследование не был случайным, что ставит вопрос о репрезентативности сформированной когорты по отношению ко всем обследованным больным без пароксизмальной ФП.

Как следует из представленных в таблице 27 данных, больные АГ, вошедшие и не вошедшие в проспективное исследование, были сопоставимы по возрасту, половому составу, распространенности ожирения, СД и ХБП III стадии. Не отмечено существенных различий по средним значениям суммы баллов по шкале H₂FPEF и распределению пациентов по градациям риска ХСНсФВ.

Сравниваемые группы заметно различались по характеру терапии и ее эффективности. Больные, вошедшие в проспективное исследование, в 2,1 раза чаще получали бета-адреноблокаторы и в 1,6 раза реже — статины. При этом доля лиц с уровнем АД ниже 140/90 среди них была в 1,8 раза выше, чем у больных не вошедших в проспективное исследования, а средний уровень общего холестерина был выше на 0,2 (0,0–0,4) ммоль/л (таблица 28).

Таблица 27 — Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией без пароксизмальной фибрилляции предсердий, участвовавших и не участвовавших в проспективном исследовании

Показатель	В проспективном исследовании		p	
	не участвовали (n = 175)	участвовали (n = 215)		
Возраст, лет	61,0 (59,0–63,0)	61,0 (60,0–62,0)	0,9446	
Мужчины, n (%)	65 (37,1)	74 (34,4)	0,4813	
ИМТ, кг/м ²	29,7 (28,4–30,5)	30,1 (29,3–30,5)	0,6414	
Ожирение, n (%)	80 (45,7)	111 (51,6)	0,2459	
Анамнез АГ, лет	7,0 (6,0–8,0)	7,0 (7,0–8,0)	0,7242	
СД, n (%)	28 (16,0)	43 (20,0)	0,3092	
Инсульт/ТИА, n (%)	10 (5,7)	10 (4,7)	0,6364	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,2 (61,6–68,0)	67,6 (65,0–70,6)	0,1613	
ХБП III, n (%)	62 (35,4)	59 (27,7)	0,1024	
H ₂ FPEF, баллы	3,0 (3,0–3,0)	3,0 (3,0–3,4)	0,0378	
Риск ХСНсФВ, n (%)	низкий	29 (16,4)	27 (12,6)	0,0765
	средний	143 (80,8)	188 (87,4)	
	высокий	3 (1,7)	0 (0,0)	
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, H₂FPEF — шкала оценки риска ХСНсФВ.</p>				

Таблица 28 — Характеристика антигипертензивной и гиполипидемической терапии у больных артериальной гипертензией без пароксизмальной фибрилляции предсердий, участвовавших и не участвовавших в проспективном исследовании

Показатель	В проспективном исследовании		P
	не участвовали (n = 175)	участвовали (n = 215)	
ИАПФ/БРА, n (%)	172 (98,3)	209 (97,2)	0,7369
Диуретики, n (%)	104 (59,4)	108 (50,2)	0,0701
БАБ, n (%)	47 (26,9)	121 (56,3)	<0,0001
АК, n (%)	72 (41,1)	103 (47,9)	0,1822
Целевое АД, n (%)	50 (28,8)	110 (51,2)	<0,0001
Статины, n (%)	38 (21,7)	30 (14,0)	0,0448
Общий ХС, ммоль/л	5,5 (5,3–5,7)	5,7 (5,5–5,9)	0,0382
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (3,1–3,3)	3,0 (2,9–3,2)	0,3031
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,4–1,5)	1,4 (1,3–1,5)	0,7383
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Ме (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ — бета-адреноблокаторы, АК — антагонисты кальция, АД — артериальное давление, ХС — холестерин, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.</p>			

При эхокардиографическом исследовании между больными АГ, вошедшими и не вошедшими в проспективное исследование, был выявлен ряд статистически значимых различий, характер которых позволяет думать об их случайном появлении. Так, у больных, вошедших в проспективное исследование, отношение E/e' в среднем было больше на 1,5 (0,7–1,7) единицы, а ИОЛП меньше на 2,0 (0,2–2,5) мл/м². Между тем, повышение давления наполнения левого желудочка ассоциируется с увеличением, а не со снижением объема левого предсердий. Стрейн резервуара и сокращения, как правило, претерпевают однонаправленные изменения, однако у больных, вошедших в проспективное исследование, стрейн резервуара был на 1,3 (0,0–2,0) процентный пункт меньше, а стрейн сокращения

на 0,8 (0,5–1,5) процентного пункта больше, чем в альтернативной группе. Однонаправленный характер обычно носят и изменения ИС и МДЛП, но у больных, вошедших в проспективное исследование, МДЛП в среднем была МДЛП 0,29 (0,21–0,37) процентных пункта больше, а ИС на 0,012 единицы меньше, чем у больных, не включенных в проспективное исследование (таблица 29).

Таблица 29 — Результаты эхокардиографического исследования больных артериальной гипертензией без пароксизмальной фибрилляции предсердий, участвовавших и не участвовавших в проспективном исследовании

Показатель	В проспективном исследовании		p
	не участвовали (n = 175)	участвовали (n = 215)	
ИММЛЖ, г/м ²	118,0 (115,0–120,0)	117,0 (116,0–120,0)	0,1639
E/e'	8,5 (8,2–9,0)	10,0 (9,6–10,4)	<0,0001
СДЛА, мм рт. ст.	28,0 (28,0–29,0)	28,0 (27,6–29,0)	0,3475
ИОЛП, мл/м ²	30,0 (29,0–31,5)	28,0 (27,0–30,0)	0,0127
ИС	0,722 (0,709–0,736)	0,699 (0,692–0,712)	0,0969
Стрейн ФР, %	23,3 (22,6–24,3)	22,0 (21,0–22,5)	0,0157
Стрейн ФС, %	14,2 (14,0–15,0)	15,0 (15,0–15,0)	0,0004
МДЛП, %	0,72 (0,69–0,76)	1,00 (0,95–1,13)	<0,0001
Толщина ЭЖ, мм	6,3 (6,1–6,7)	6,6 (6,3–6,8)	0,1957
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ИО — индекс округлости, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардиальный жир.</p>			

Таким образом, несмотря на наличие некоторых различий, группу больных, вошедших в проспективное исследование, можно считать репрезентативной выборкой из всей группы обследованных больных АГ без сопутствующей пароксизмальной ФП.

6.3 Риск развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с положительным и отрицательным результатом диастолического стресс-теста

В таблице 30 и на рисунке 30 представлены результаты двухлетнего наблюдения за 215 больными АГ, у которых при целенаправленном обследовании на момент включения в проспективное исследование не было выявлено пароксизмальной ФП.

Таблица 30 — Число вновь возникших случаев фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией в течение 2 лет наблюдения

Показатель	Исходно	Через 1 год	Через 2 года
Пациенты с ФП, n	0	6	10
Пациенты без ФП, n	215	209	205
Всего пациентов, n	215	215	215
Риск развития ФП, %	–	2,79 (1,29–5,95)	4,65 (2,55–8,35)

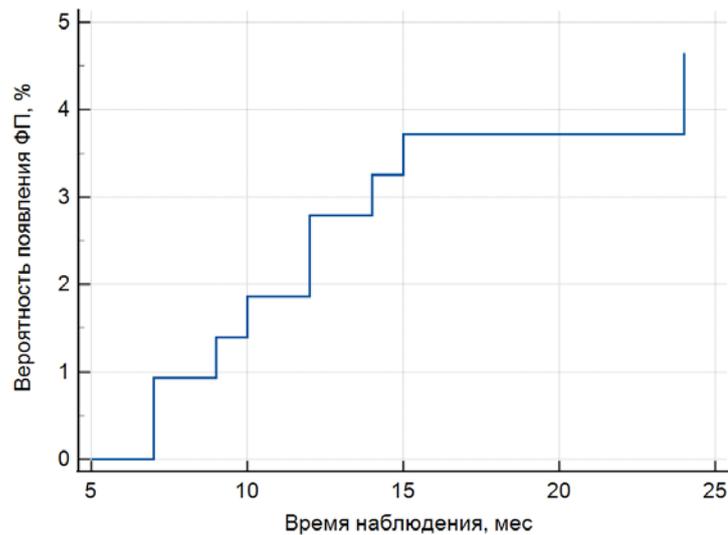


Рисунок 30 — Кривая Каплана — Майера, отражающая вероятность появления фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией в течение двух лет наблюдения

При включении в проспективное исследование все пациенты выполнили ДСТ, который у 87 (40,5 %) пациентов оказался положительным. В когорте больных с положительным результатом ДСТ в течение 2 лет наблюдения зарегистрировано 8 случаев возникновения ФП, в когорте больных с отрицательным результатом ДСТ таких случаев было два (таблица 31, рисунок 31).

Таблица 31 — Результаты двухлетнего наблюдения за больными артериальной гипертензией с положительным и отрицательным результатом диастолического стресс-теста

В течение 2 лет возникла ФП	Исходно диастолический стресс-тест	
	положительный	отрицательный
Да	8	2
Нет	79	126
Всего	87	128
Риск ФП, %	9,20 (4,73–17,1)	1,56 (0,43–5,52)
Относительный риск	5,89 (1,28–27,1), $p = 0,0228$	

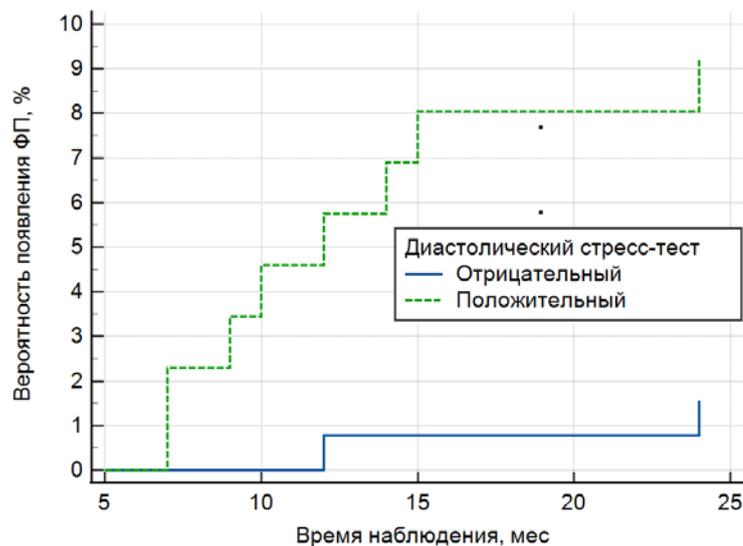


Рисунок 31 — Кривая Каплана — Майера, отражающие вероятность появления в течение двух лет наблюдения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с положительным и отрицательным результатом диастолического стресс-теста ($p = 0,0086$)

Как следует из представленных данных, двухлетний риск возникновения ФП у больных АГ с положительным результатом ДСТ почти в 6 раз выше, чем у больных с отрицательным результатом теста. Таким образом, положительный результат ДСТ, а по сути дела, ХСНсФВ у больных АГ можно считать фактором риска ФП.

**ГЛАВА 7. ПОКАЗАТЕЛИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(результаты проспективного исследования)**

7.1 Характеристика больных с возникшей фибрилляцией предсердия

В течение двухлетнего наблюдения ФП возникла у 10 (4,7 %) из 215 больных АГ, включенных в проспективное исследование. По клиническим данным, больные с возникшей и не возникшей ФП принципиально не различались (таблица 32). Единственное статистически значимое различие касалось оценки по шкале H₂FPEF, которая у больных с возникшей ФП была на 1,0 (0,0–2,0) балл выше, чем в альтернативной группе.

Таблица 32 — Клиническая характеристика больных артериальной гипертензией с возникшей и не возникшей фибрилляцией предсердий

Показатель	Фибрилляция предсердий		P
	не возникла (n = 205)	возникла (n = 10)	
Возраст, лет	61,0 (60,0–62,0)	66,5 (57,0–70,6)	0,1092
Мужчины, n (%)	69 (33,7)	5 (50,0)	0,2893
ИМТ, кг/м ²	30,0 (29,1–30,5)	31,9 (27,5–33,8)	0,2521
СД, n (%)	40 (19,5)	2 (20,0)	0,9698
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	67,7 (65,3–71,2)	61,9 (52,8–84,0)	0,2508
H ₂ FPEF, баллы	3,0 (3,0–3,0)	4,0 (3,0–5,0)	0,0429

Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, H₂FPEF — шкала оценки риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Однако при эхокардиографическом исследовании между больными АГ с возникшей и не возникшей ФП были выявлены многочисленные и весьма выраженные различия (таблица 33).

Таблица 33 — Результаты эхокардиографического исследования больных артериальной гипертензией без пароксизмальной фибрилляции предсердий, участвовавших и не участвовавших в проспективном исследовании

Показатель	Фибрилляция предсердий		p
	Не возникла (n = 205)	Возникла (n = 10)	
ИММЛЖ, г/м ²	116,0 (115,0–118,0)	128,5 (122,4–142,7)	0,0028
E/e'	10,0 (9,4–10,5)	11,9 (8,6–14,0)	0,1060
СДЛА, мм рт. ст.	28,0 (27,0–28,0)	29,5 (27,0–31,5)	0,1702
ИОЛП, мл/м ²	28,0 (27,0–29,0)	36,5 (29,0–45,1)	0,0026
ИС	0,693 (0,688–0,707)	0,907 (0,891–0,969)	<0,0001
МДЛП, %	0,99 (0,92–1,08)	2,77 (2,36–3,10)	<0,0001
Стрейн ФР, %	22,0 (21,0–23,0)	18,0 (16,5–21,1)	0,0002
Стрейн ФС, %	15,0 (15,0–15,0)	12,5 (10,0–13,0)	<0,0001
Толщина ЭЖ, мм	6,6 (6,3–6,7)	7,6 (6,9–8,0)	0,0088
<p>Примечание: Числовые переменные представлены в виде медианы и ее 95 % доверительного интервала — Me (95 % ДИ), категориальные — в виде абсолютного и относительного числа носителей признака — n (%). ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ИО — индекс округлости, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ЭЖ — эпикардиальный жир.</p>			

Во-первых, у больных с возникшей ФП на момент включения в исследования ИММЛЖ был на 12,0 (7,4–24,7) г/м² больше, чем в альтернативной группа, а ИОЛП был больше на 8,5 (2,0–16,1) мл/м² (рисунок 32). При этом не было отмечено статистически значимых межгрупповых различий по средним значениям отношения E/e', отражающего уровень давления в левом предсердии.

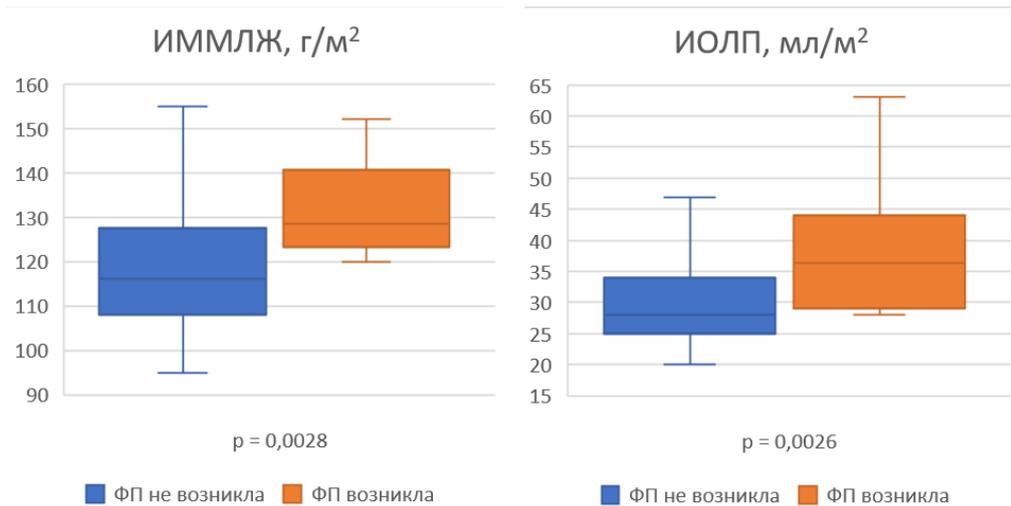


Рисунок 32 — Исходные значения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекса объема левого предсердия (ИОЛП) у больных артериальной гипертензией с возникшей и не возникшей при двухлетнем наблюдении фибрилляцией предсердий

Во-вторых, ИС левого предсердий у больных с возникшей в дальнейшем ФП исходно был на 0,223 (0,189–0,260) единицы больше, чем в альтернативной группе, а МДЛП была больше на 1,71 (1,37–2,04) процентных пункта (рисунок 33).

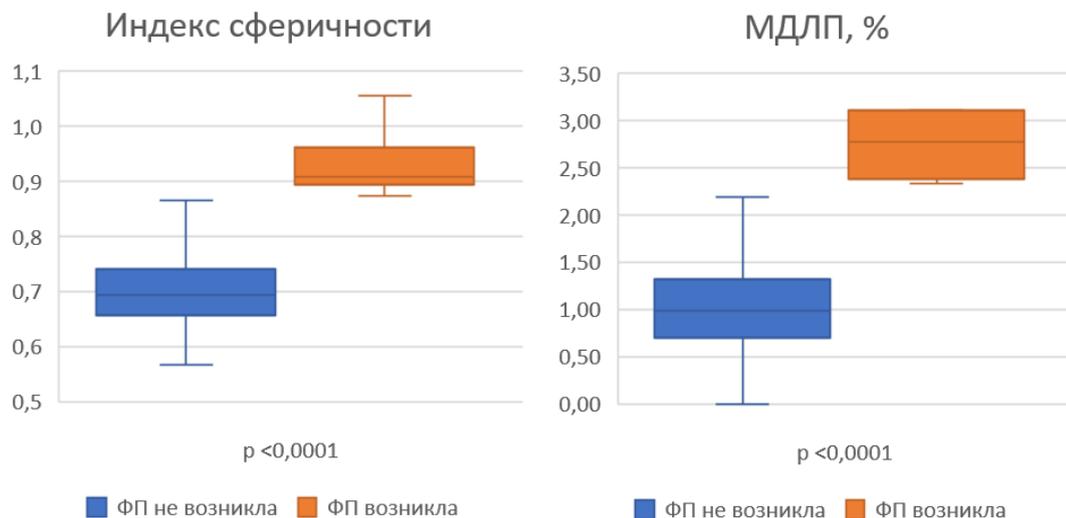


Рисунок 33 — Исходные значения индекса сферичности и механической дисперсии левого предсердия (МДЛП) у больных артериальной гипертензией с возникшей и не возникшей при двухлетнем наблюдении фибрилляцией предсердий

В-третьих, у больных с возникшей ФП стрейн резервуара исходно был меньше чем в альтернативной группе на 4,0 (2,0–6,5) процентных пункта, а стрейн сокращения — на 3,5 (2,0–5,0) процентных пункта (рисунок 34). При этом очевидно, что межгрупповые различия средних значений стрейна были менее выражены, чем различия ИС и МДЛП.

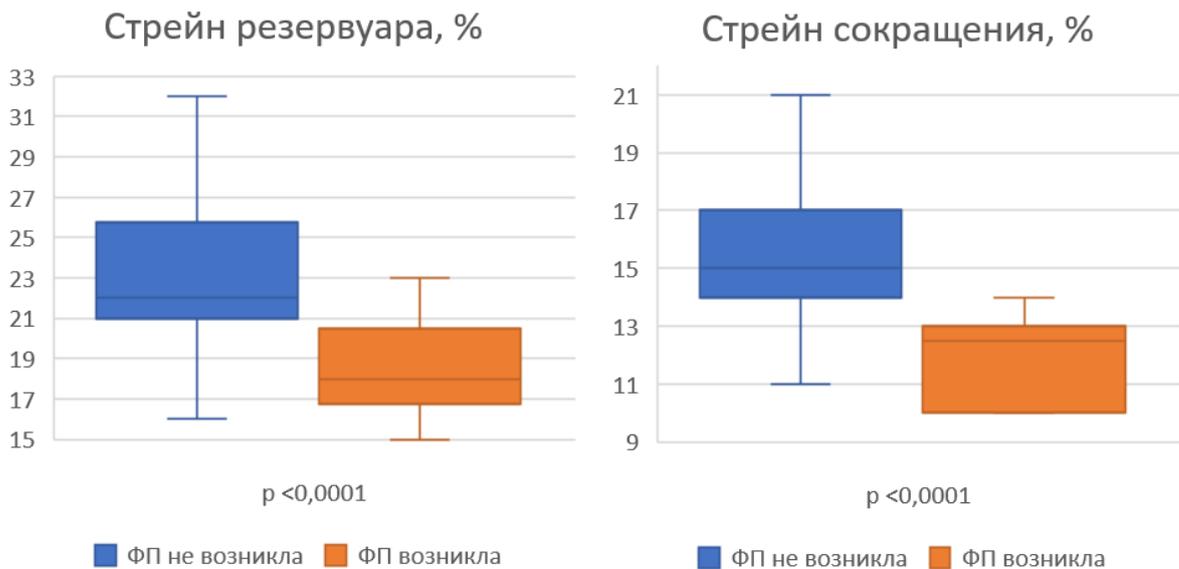


Рисунок 34 — Исходные значения стрейна резервуара и сокращения у больных артериальной гипертензией с возникшей и не возникшей при двухлетнем наблюдении фибрилляцией предсердий

Наконец, толщина ЭЖ у больных с возникшей ФП была в среднем на 1,0 (0,3–1,7) мм больше, чем в альтернативной группе (рисунок 35).

Таким образом, на момент включения в исследование у больных с возникшей в течение двухлетнего наблюдения ФП, по сравнению с больными, у которых аритмия не возникла, отмечались более выраженная гипертрофия левого желудочка, больший объем и сферичность левого предсердий, более низкие значения стрейна резервуара и сокращения, но более высокие значения МДЛП.

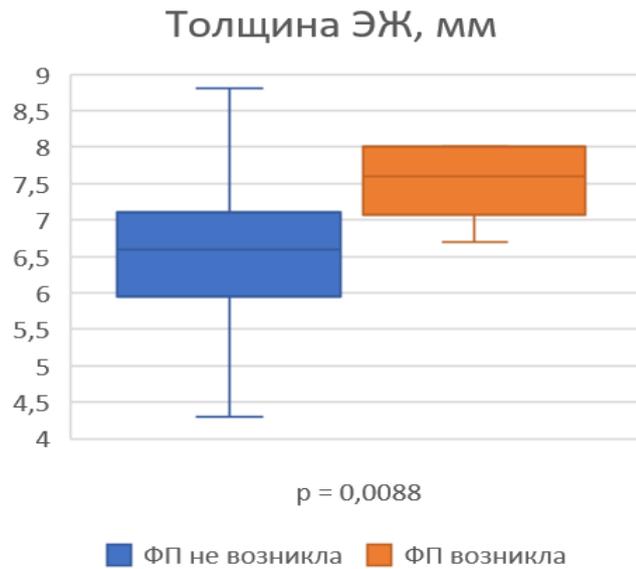


Рисунок 35 — Толщина эпикардального жира (ЭЖ) у больных артериальной гипертензией с возникшей и не возникшей при двухлетнем наблюдении фибрилляцией предсердий

7.2 Показатели структурно-функционального состояния левого предсердия как предикторы появления фибрилляции предсердий

В таблице 33 представлены результаты ROC-анализа, отражающие прогностические возможности эхокардиографических показателей в отношении возникновения ФП у больных АГ.

Наиболее тесную связь с вероятностью появления ФП продемонстрировали ИС, стрейн сокращения ЛП и МДЛП (рисунок 36). Площадь под кривыми ошибок для этих предикторов возникновения ФП статистически значимо не различалась.

Значительно меньше была площадь под кривыми ошибок для стрейна левого предсердия в фазу резервуара, ИОЛП и ИММЛЖ (рисунок 37).

Толщина ЭЖ продемонстрировала слабую, но статистически значимую связь с вероятностью появления ФП, в то время как для отношения E/e' и СДЛА такой связи выявлено не было (рисунок 38).

Таблица 33 — Результаты ROC-анализа, отражающие прогностические возможности эхокардиографических показателей в отношении возникновения фибрилляции предсердий

Показатель	AUC	95 % ДИ	p	Критерий
ИС	0,994	0,972–1,000	<0,0001	> 0,865
Стрейн ФС, %	0,949	0,910–0,974	<0,0001	≤ 13
МДЛП, %	0,910	0,863–0,944	<0,0001	> 2,28
Стрейн ФР, %	0,848	0,793–0,893	<0,0001	≤ 20
ИОЛП, мл/м ²	0,782	0,721–0,835	<0,0001	> 27,6
ИММЛЖ, кг/м ²	0,780	0,718–0,833	<0,0001	> 119
Толщина ЭЖ, мм	0,745	0,681–0,802	0,0013	> 7,1
E/e'	0,651	0,584–0,715	0,1539	> 12,9
СДЛА, мм рт. ст.	0,628	0,559–0,693	0,1149	> 30

Примечание: AUC — площадь под кривой ошибок, ДИ — доверительный интервал, ЭЖ — эпикардиальный жир, E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения к скорости смещения кольца митрального клапана, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИС — индекс сферичности, ФР — фаза резервуара, ФС — фаза сокращения, МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия.

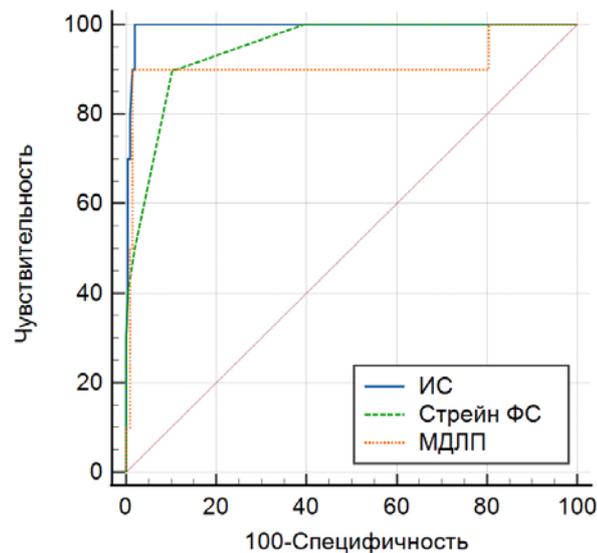


Рисунок 36 — Кривые ошибок для индекса сферичности стрейна левого предсердия в фазу сокращения и механической дисперсии левого предсердия (МДЛП), как предикторов появления фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

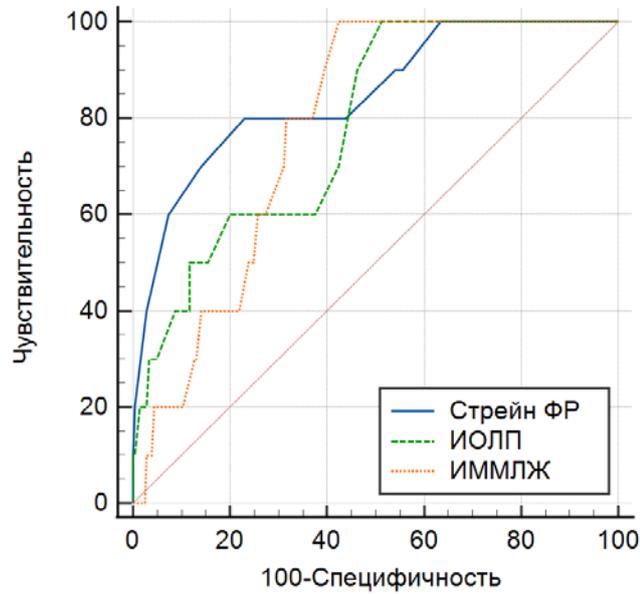


Рисунок 37 — Кривые ошибок для стрейна левого предсердия в фазу резервуара, индекса объема левого предсердия и индекса массы миокарда левого желудочка, как предикторов появления фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

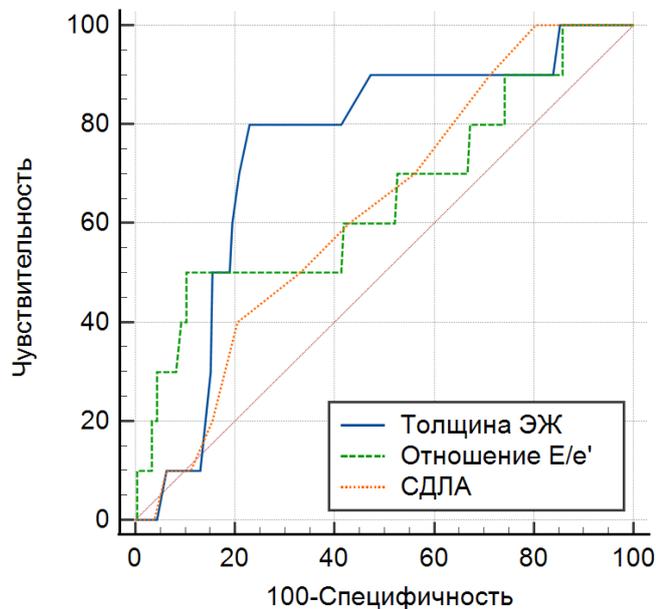


Рисунок 38 — Кривые ошибок для индекса объем левого предсердия и индекса массы миокарда левого желудочка, как предикторов положительного результата диастолического стресс-теста

Все показатели, продемонстрировавшие связь с вероятностью появления ФП, можно считать факторами риска ее развития. Однако наибольший интерес представляет влияние на риск развития ФП таких показателей структурно-функционального состояния левого предсердия, как ИС, стрейн левого предсердия в фазу сокращения и МДЛП.

7.3 Индекс сферичности, стрейн сокращения и механическая дисперсия левого предсердия как факторы риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

Для изучения влияния состояния левого предсердий на риск развития ФП были сформированы исторические когорты, различающиеся по ИС, стрейну резервуара и МДЛП на момент включения пациентов в исследование.

На момент включения в исследования ИС $> 0,865$ отмечался у 15 (7,9 %) из 215 пациентов, у 10 из которых в течение двух лет наблюдения было констатировано появление ФП. Таким образом, двухлетний риск развития ФП у больных с резко выраженной сферичностью левого предсердия составил 58,8 %, то есть у большинства таких больных в период наблюдения возникла ФП. Ни у кого из 200 пациентов с ИС не превышающим 0,865 в течение двух лет наблюдения случаев возникновения ФП зафиксировано не было. Таким образом, у больных АГ выраженная сферичность левого предсердия многократно повышает двухлетний риск развития ФП (таблица 34).

Таблица 34 — Влияние индекса сферичности более 0,865 на риск развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

В течение 2 лет возникла ФП	Исходно ИС $> 0,865$	
	да	нет
Да	10	0
Нет	5	200
Всего	15	200
Риск ФП, %	66,7 (41,7–84,8)	0,00 (0,00–1,88)
Относительный риск	263,8 (16,1–4299,6), $p = 0,0001$	
Примечание: ИС — индекс сферичности, ФП — фибрилляция предсердий.		

Выше было показано, что $ИС > 0,825$ служит предиктором выявления у больных АГ пароксизмальной ФП при суточном мониторинге (п 3.4 и 3.5). Прогностическая ценность этого критерия, как предиктора выявления ФП при длительном мониторинге ЭКГ, составила 73,8 (64,6–81,3) %. Представленные в таблице 35 данные свидетельствуют, что этот критерий может рассматриваться и как фактор риска развития ФП у больных АГ с не выявленной на данный момент аритмией. Двухлетний риск развития ФП у таких больных достигает 58,8 % и многократно превышает риск развития аритмии у больных с меньшими значениями ИС.

Таблица 35 — Влияние индекса сферичности более 0,825 на риск развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

В течение 2 лет возникла ФП	Исходно $ИС > 0,825$	
	да	нет
Да	10	0
Нет	7	198
Всего	17	198
Риск ФП, %	58,8 (36,0–78,4)	0,00 (0,00–1,90)
Относительный риск	232,2 (14,2–3801,8), $p = 0,0001$	
Примечание: ИС — индекс сферичности, ФП — фибрилляция предсердий.		

При включении в проспективное исследование МДЛП более 2,28 % отмечалась у 13 пациентов, у 9 (69,2 %) из которых в течение двухлетнего наблюдения развилась ФП. Из 202 больных с более низкими значениями МДЛП лишь в 1 (0,5 %) случае возникла ФП (таблица 36). Таким образом, МДЛП более 2,28 % является очень сильным фактором риска ФП у больных АГ.

Таблица 36 — Влияние механической дисперсии более 2,28 % на риск развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

В течение 2 лет возникла ФП	Исходно МДЛП > 2,28 %	
	да	нет
Да	9	1
Нет	4	201
Всего	13	202
Риск ФП, %	69,2 (42,4–87,3)	0,50 (0,09–2,75)
Относительный риск	139,8 (19,1–1021,5), p < 0,0001	
Примечание: МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий.		

На высокий риск развития ФП указывает и стрейн сокращения ЛП, не превышающий 13 % (таблица 37). Однако этот фактор оказывает менее сильное влияние на риск развития ФП, нежели выраженная сферичность и высокая механическая дисперсия левого предсердия.

Таблица 37 — Влияние стрейна сокращения левого предсердия, не превышающего 13 %, на риск развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

В течение 2 лет возникла ФП	Исходно стрейн ФС ≤ 13 %	
	да	нет
Да	9	1
Нет	21	184
Всего	30	185
Риск ФП, %	30,0 (16,7–47,9)	0,54 (0,09–2,98)
Относительный риск	55,5 (7,29–422,4), p = 0,0001	
Примечание: Стрейн ФС — стрейн левого предсердия в фазу сокращения, ФП — фибрилляция предсердий.		

Таким образом, у больных АГ с ИС более 0,865 и/или МДЛП более 2,28 % риск развития ФП в ближайшие 2 года превышает 50 %.

ГЛАВА 8. НОВЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ СФЕРИЧНОСТИ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Настоящее исследование показало, что наиболее высокими прогностическими возможностями в отношении выявления пароксизмальной ФП у больных АГ обладают ИС и МДЛП (п. 4.3). Напомним, что площадь под кривой ошибок для ИС, как предиктора выявления пароксизмальной ФП, равна 0,953 (0,923–0,974), а для МДЛП — 0,958 (0,930–0,978).

Для определения МДЛП требуется привлечение технологии спекл-трекинг эхокардиографии и определенные затраты рабочего времени, что может препятствовать широкому использованию этого показателя в обычной клинической практике. Исходные данные для расчета ИС можно получить при проведении рутинного эхокардиографического исследования, однако только при методологически безупречном выполнении процедуры измерения объема и длины левого предсердия. Кроме того, расчет ИС сопряжен с выполнением относительно сложных вычислений, что также может препятствовать широкому использованию данного показателя в обычной клинической работе.

Между тем, для оценки сферичности левого желудочка в свое время широко использовалось отношение диаметра левого желудочка к его длинной оси [269]. Аналогичный подход можно использовать и для оценки сферичности левого предсердия, рассчитав отношение ширины и длины левого предсердия:

$$\text{ОДЛП} = \frac{\text{Ширина левого предсердия}}{\text{Длина левого предсердия}},$$

где ОДЛП — отношение диаметров левого предсердия.

Ширина левого предсердия измеряется в четырехкамерной позиции в самом широком месте (рисунок 39), длина левого предсердия измеряется в четырехкамерной (рисунок 40) и двухкамерной позициях (рисунок 41) от середины фиброзного кольца левого предсердия до его крыши. Для расчета ОДЛП используется большее из двух полученных значений.

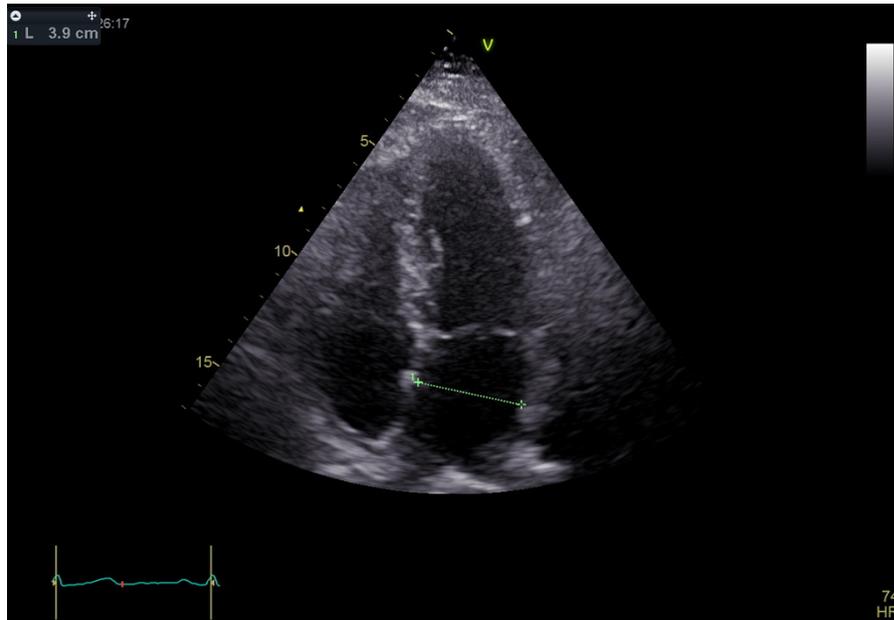


Рисунок 39 — Измерение ширины левого предсердия в четырехкамерной позиции

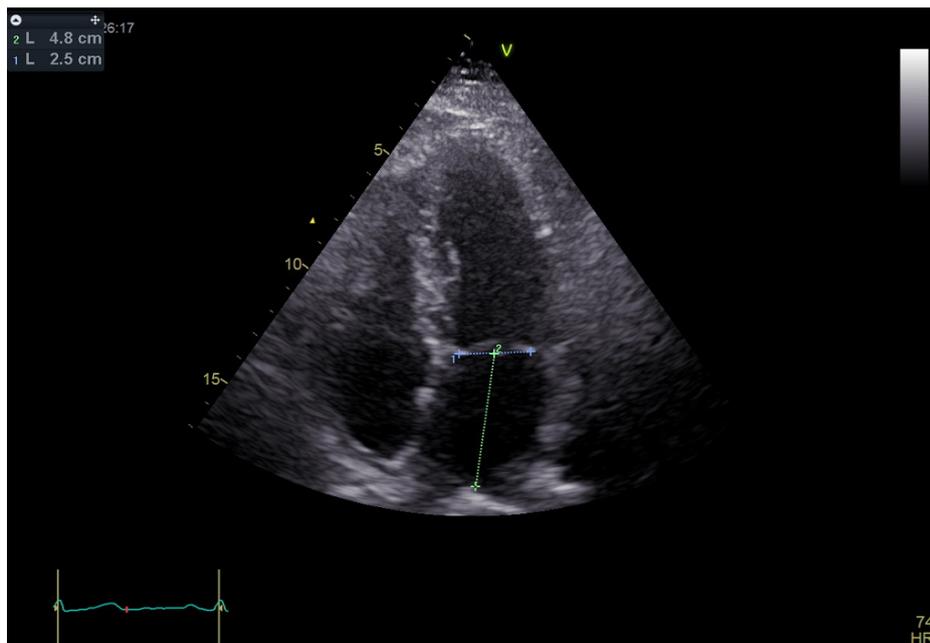


Рисунок 40 — Измерение длины левого предсердия в четырехкамерной позиции

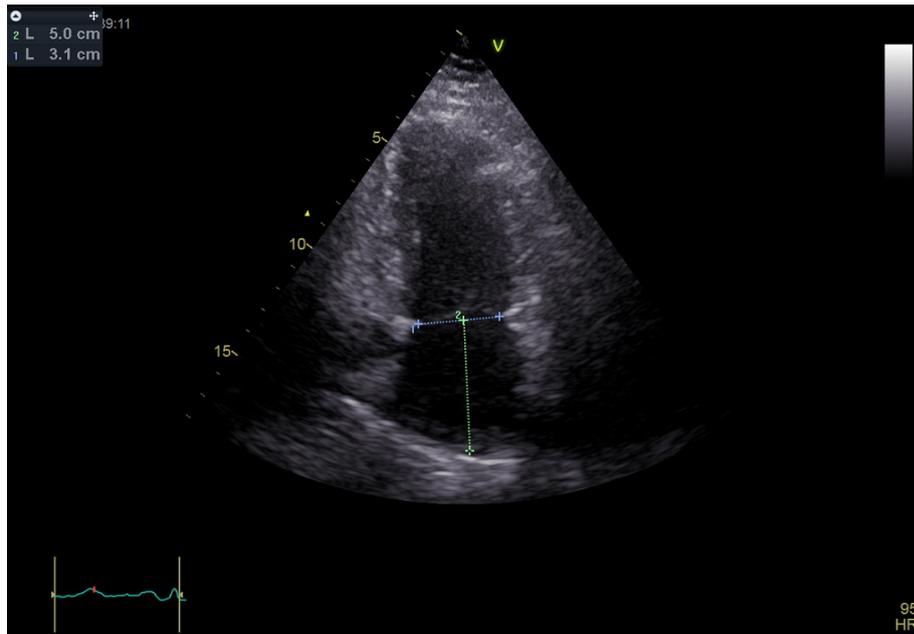


Рисунок 41 — Измерение длины левого предсердия
в двухкамерной позиции

Минимальное значение ОДЛП у включенных в настоящее исследование 467 больных АГ равнялось 0,590, максимальное 0,959, медиана и межквартильный интервал составили 0,769 [0,734; 0,819]. Следует отметить, что в отличие от ИС, значения ОДЛП ни у кого из обследованных больных не превышали единицы.

Между ИС и ОДЛП отмечается статистически значимая, но умеренно выраженная корреляционная связь: $r = 0,675$ (0,623–0,722), $p < 0,0001$ (рисунок 42).

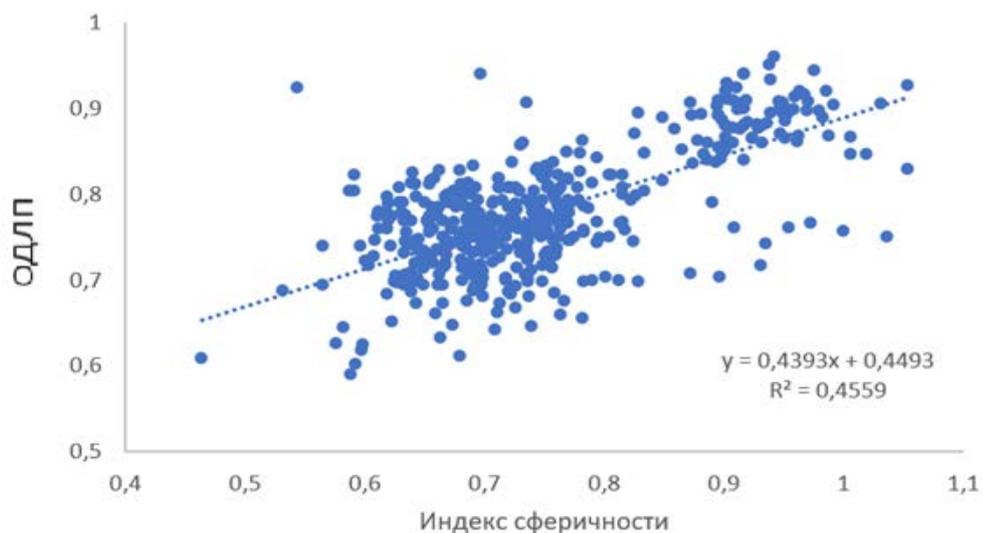


Рисунок 42 — Диаграмма рассеяния, отражающая взаимосвязь
между индексом сферичности и отношением диаметров левого предсердия

Среднее значение ИС у обследованных больных оказалось всего лишь на 0,028 (0,021–0,036) единицы меньше, чем среднее значение ОДЛП: 0,751 (0,741–0,761) против 0,779 (0,773–0,786), $p < 0,0001$. Однако вариация индивидуальных различий между измерениями оказалась весьма выраженной ($SD = 0,079$), вследствие чего значительная часть разностей выходила за пределы 95 % доверительного интервала (рисунок 43).

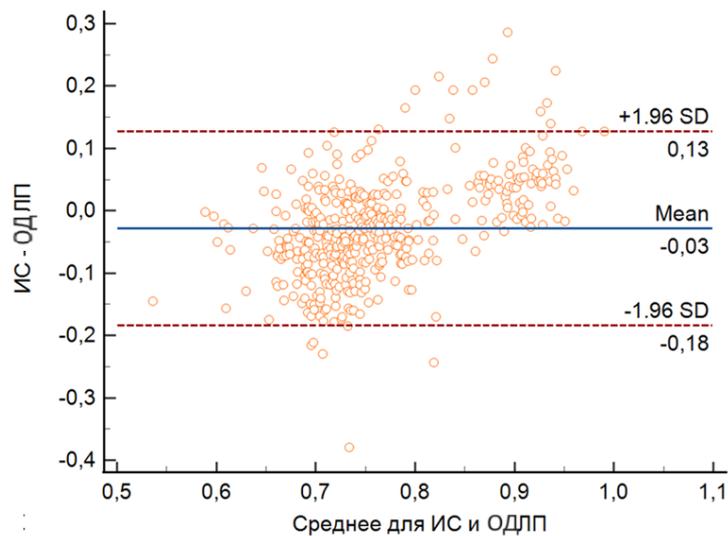


Рисунок 43 — Диаграмма Бленда — Альтмана, отражающая согласованность индекса сферичности и отношения диаметров левого предсердия

Кроме того, на представленном графике отчетливо прослеживается тенденция к возрастанию разности между ИС и ОДЛП при увеличении их среднего значения: $r = 0,515$ (0,445–0,579), $p < 0,0001$. Таким образом, согласованность значений ИС и ОДЛП недостаточна для того, чтобы использовать для их интерпретации один и тот же прогностический критерий.

Для оценки взаимосвязи между ОДЛП и вероятностью выявления пароксизмальной ФП из 467 обследованных больных АГ случайным образом были отобраны 311 пациентов, у 47 (15,1 %) из которых при суточном мониторинге электрокардиограммы была выявлена пароксизмальная ФП. Площадь под кривой ошибок для ОДЛП, как предиктора пароксизмальной ФП, оказалась равна 0,941

(0,908–0,964), максимальное значение индекса Юдена (0,8680) отмечалось при ОДЛП = 0,83 (рисунок 44).

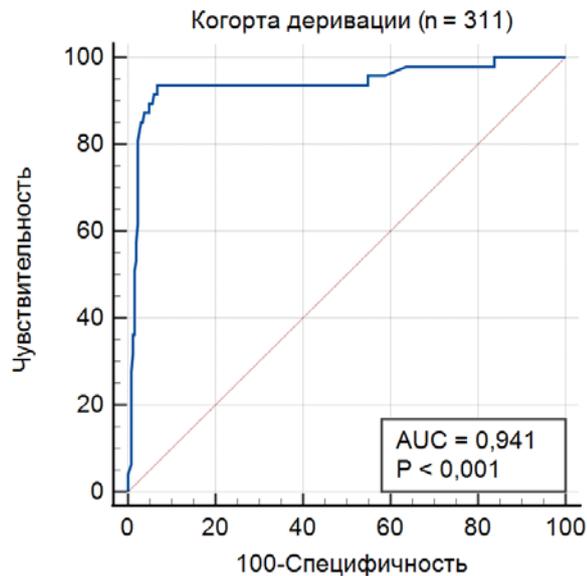


Рисунок 442 — Кривая ошибок для отношения диаметров левого предсердия, как предиктора пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

Эта отрезная точка была протестирована на когорте валидации, включавшей 156 больных АГ, у 30 (19,2 %) из которых при суточном мониторинге электрокардиограммы была выявлена пароксизмальная ФП. Площадь под кривой ошибок для критерия «ОДЛП > 0,83» оказалась равна 0,952 (0,905–0,979), чувствительность критерия составила 96,7 % (82,8–99,9 %), специфичность — 93,7 % (87,9–97,2 %), отношение правдоподобия для положительного и отрицательного критерия — 15,23 и 0,036 (рисунок 45).

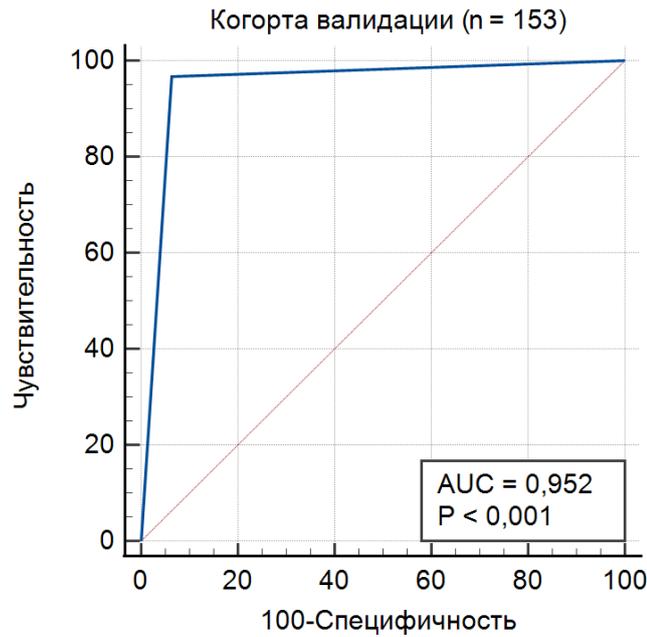


Рисунок 45 — Кривая ошибок для отношения диаметров левого предсердия более 0,83, как предиктора пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

На рисунке 46 представлено распределение обследованных больных АГ в зависимости от ОДЛП и наличия пароксизмальной ФП. Как следует из представленных данных, вероятность выявления при мониторинге ЭКГ пароксизмальной ФП у больного АГ с ОДЛП более 0,83 составляет 71,6 (62,2–79,4) %, а вероятность отсутствия ФП при ОДЛП не более 0,83 равна 98,9 (97,2–99,57). Таким образом, ОДЛП более 0,83 можно считать показанием к выполнению больному АГ длительного мониторинга ЭКГ для выявления весьма вероятной пароксизмальной ФП, а ОДЛП не более 0,83 служит достаточно веским основанием для отказа от проведения такого исследования.

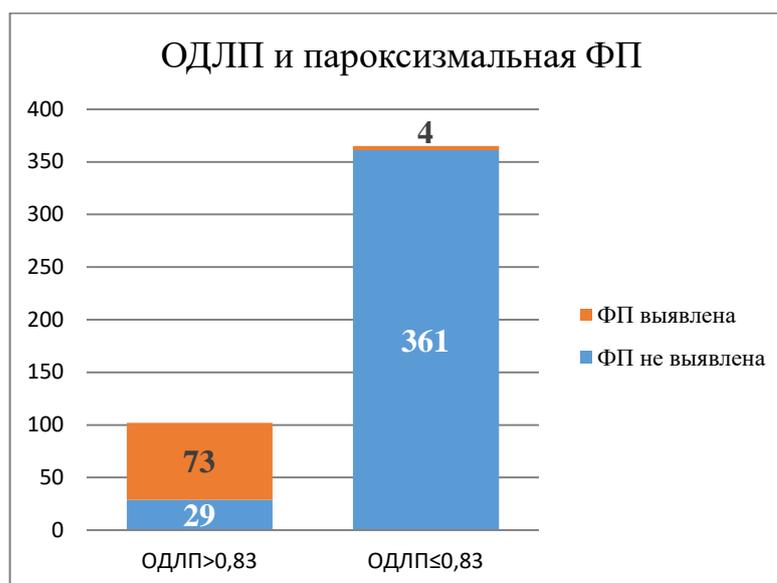


Рисунок 46 — Распределение больных артериальной гипертензией в зависимости от отношения диаметров левого предсердия (ОДЛП) и результатов суточного мониторирования электрокардиограммы

Заключения о высокой вероятности выявления пароксизмальной ФП, сделанные по ИС и ОДЛП, достаточно хорошо согласуются между собой (таблица 38). Совпадение диагностических заключений отмечено в 438 (93,8 %) случаях из 467, а каппа Коэна достигает 0,819 (0,755–0,882).

Таблица 38 — Согласованность оценок по индексу сферичности и отношению диаметров левого предсердия

ОДЛП > 0,83	ИС > 0,825		Всего
	да	нет	
Да	88	14	102
Нет	15	350	365
Всего	103	364	467

Примечание: ИС — индекс сферичности левого предсердия, ОДЛП — отношение диаметров левого предсердия.

Таким образом, ОДЛП является простым и достаточно информативным предиктором выявления пароксизмальной ФП у больных АГ, вполне пригодным для использования в широкой клинической практике.

**ГЛАВА 9. ПРЕДСЕРДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ КАК
МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

АГ признается ведущим независимым корригируемым фактором риска ФП и ХСНсФВ, ее течение сопровождается развитием морфологических и функциональных изменений в миокарде левых отделов сердца, что становится субстратом для возникновения и прогрессирования ассоциированных клинических состояний. В настоящем исследовании изучалась возможность использования эхокардиографических показателей ремоделирования левого предсердия, ассоциированных с развитием или наличием предсердной кардиомиопатии, а также ультразвуковых признаков эпикардального ожирения в качестве предикторов пароксизмальной ФП и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у больных АГ.

**9.1 Эхокардиографические предикторы выявления бессимптомной
пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных
артериальной гипертензией**

При целенаправленном обследовании пароксизмальная ФП была выявлена у 77 из 467 включенных в настоящее исследование больных АГ (средний возраст 62 года), то есть в 16,5 % случаев. Таким образом, распространенность пароксизмальной ФП среди обследованного контингента больных оказалась достаточно высокой. Известно, что наличие АГ увеличивает риск развития ФП на 70–80 % как у мужчин, так и у женщин, но при этом сведений о распространенности па-

роксизмальной ФП среди больных АГ не так уж много. Наибольшего доверия в этом отношении вызывает регистр FAPRES, по данным которого, частота обнаружения ФП среди гипертоников составила всего лишь 10,3 %, несмотря на то, что участники этого регистра имели гораздо более почтенный возраст (средний возраст 72,8 лет), чем в нашем исследовании. Такие различия в частоте выявления ФП объясняются прежде всего способом ее диагностики, а именно факт наличия ФП у больных АГ устанавливался на основании обнаружения этого нарушения ритма при регистрации ЭКГ. Естественно, что при таком подходе в поле зрения врачей попадали только достаточно продолжительные эпизоды нарушенного ритма. Полученные данные о высокой распространенности бессимптомной ФП среди больных АГ лишь подчеркивают перспективность и важность ее раннего выявления среди гипертоников, а определение эхокардиографических показателей, способных эффективно предсказывать наличие ФП у больных АГ актуально для ускорения диагностического процесса и минимизации расходов на него.

По данным настоящего исследования наиболее высокими диагностическими возможностями обладали такие показатели, как МДЛП, ИС ЛП, характеристики же других протестированных в исследовании критериев представляются слишком низкими для их практического использования с целью определения круга больных АГ с высокой вероятностью выявления у них не диагностированной ранее пароксизмальной ФП. Так, проведенное исследование показало, что у больных АГ с ФП значения МДЛП существенно выше, чем у больных без нарушения сердечного ритма, и выявление ФП у больных АГ ассоциируется с увеличением МДЛП на $1,84 \pm 0,07$ %. Аналогичные, но чуть менее выраженные различия между больными АГ с пароксизмальной ФП и без таковой ранее были выявлены в исследовании A Furukawa et al. [151, 270], а также между больными идиопатической пароксизмальной ФП и здоровыми лицами — в исследовании Z. Shang et al. [145]. Значения МДЛП, превышающие 1,74 %, с вероятностью 68,9 (59,5–76,9) % указывают на наличие у пациента пароксизмальной ФП, а вероятность того, что при МДЛП ниже 1,74 % у пациента не будет выявлена ФП очень высока, она равна 98,9 (97,2–99,6) %. Такая тесная связь

между ФП и МДЛП указывает на возможность использования этого показателя для исключения наличия ФП у пациентов с АГ.

В настоящем исследовании не выявлено факторов, с которыми можно связать «скачкообразное» возрастание МДЛП у больных АГ с ФП. Анализ множественной линейной регрессии, выполненный на группе больных АГ без нарушения ритма, показал, что независимое влияние на МДЛП оказывают пол пациента ($p = 0,0409$) и степень ГЛЖ ($p = 0,0025$). Однако мужской пол ведет к возрастанию МДЛП в среднем на $0,16 + 0,09$ %, а увеличение ГЛЖ на 1 степень приводит к повышению МДЛП на $0,16 + 0,05$ %. Между тем, как уже было отмечено, наличие ФП ассоциируется с увеличением МДЛП на $1,84 + 0,07$ %. Иначе говоря, влияние ФП на порядок превосходит влияние указанных выше факторов. Приходится признать, что причиной резкого возрастания МДЛП у больных АГ с ФП служат иные, не учтенные в настоящем исследовании факторы. Возможно, таким фактором является генетическая предрасположенность к более быстрому развитию «возрастного» фиброза, хотя в проведенном нами исследовании связи между возрастом пациентов и значениями МДЛП не выявлено.

Таким образом, в исследовании было выявлено резкое возрастание значений МДЛП у больных АГ с пароксизмальной и без ФП, что свидетельствует о возможности использования данного показателя для выявления больных с недиагностированной ранее ФП. Однако эти данные получены в относительно небольшом одноцентровом исследовании, что заставляет относиться к ним с определенной осторожностью. Кроме того, в исследовании участвовали только больные АГ, что порождает вопрос о возможности экстраполяции полученных результатов на пациентов с иной этиологией ФП.

В настоящей работе также изучалась возможность использования ИС ЛП, рассчитанного по данным ЭхоКГ, для выявления пароксизмальной ФП у больных АГ. Основанием для проведения такого исследования послужили результаты ряда работ, показавших, что увеличение ИС, рассчитанного по данным компьютерной или магниторезонансной томографии, ассоциируется с возрастанием риска развития поздних рецидивов ФП после радиочастотной абляции устьев легочных вен

[150, 161, 166, 286, 293, 309, 322]. Так, в исследовании Н. Kawakami et al. [322] было показано, что ИС более 0,84 может служить предиктором позднего рецидива ФП после радиочастотной изоляции устьев легочных вен (чувствительность 88 %, специфичность 59 %). По данным Aaisha Ferkh и соавт. форма ЛП является ранним признаком предсердной кардиомиопатии. В проведенном ими исследовании у значительной части пациентов с инсультом неустановленного происхождения предсердия становятся более сферическими, при этом сферичность ЛП была увеличена у таких пациентов даже при нормальных значениях объема ЛП.

В нашем исследовании дискриминирующая способность ИС ЛП в отношении наличия ФП у больных АГ сравнивалась с дискриминирующей способностью еще трех показателей ремоделирования левого предсердия — ИОЛП, стрейна резервуара ЛП и МДЛП. Дискриминирующая способность ИС оказалась сопоставима с дискриминирующей способностью МДЛП ($AUC = 0,958$ и $0,953$) и существенно превосходила показатели ИОЛП и стрейна резервуара ($AUC = 0,802$ и $0,764$, соответственно). Причиной столь выраженных различий заключается в том, что на значения ИОЛП и стрейна резервуара выраженное влияние оказывает не только пароксизмальная ФП, но и обусловленные АГ структурно-функциональные изменения левого желудочка. Так, по данным анализа множественной линейной регрессии, наличие ФП ассоциируется с повышением ИОЛП в среднем на $6,6 \text{ мл/м}^2$ и со снижением стрейна резервуара ЛП на 2,1 п.п., при этом наличие АГ ассоциируется с повышением ИОЛП на $3,1 \text{ мл/м}^2$ и снижением стрейна резервуара на 4,5 п.п. На ИС и МДЛП наличие АГ статистически значимого влияния по нашим данным не оказывало, в то время как наличие ФП приводило к увеличению ИС на 0,2 единицы и повышению МДЛП на 1,8 п.п. Таким образом, ИС и МДЛП отражают особенности ремоделирования левого предсердия, связанные с наличием ФП, в то время как ИОЛП и стрейн резервуара такой специфичностью не обладают. Следует отметить, что в отличие от МДЛП, для определения которой требуется технология отслеживания серого пятна (спекл-трекинг эхокардиография), ИС рассчитывается по результатам рутинной ЭхоКГ. Это позволяет использовать определение ИС ЛП в широкой клинической практике для выявления

больных АГ с высокой вероятностью наличия недиагностированной пароксизмальной ФП.

Судя по полученным данным, предиктором ФП может служить и толщина ЭЖ. Однако, предположение об адипогенном действии ФП требует отдельного обсуждения.

Ожирение ассоциировано с АГ, метаболическим синдромом, СД, дислипидемией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, синдромом обструктивного апноэ сна. Эти заболевания и состояния предрасполагают к ФП в связи с развитием структурного и функционального ремоделирования сердца в сочетании с вегетативной и нейрогуморальной дисрегуляцией [84, 93, 211, 214, 223, 258, 313]. Кроме того, ожирение ассоциируется с увеличением количества ЭЖ [116, 118, 214]. Ремоделирование сердца в совокупности с провоспалительными эффектами ЭЖТ может способствовать формированию уязвимого субстрата для ФП. И действительно, согласно результатам ряда исследований, существует прямая связь между количеством ЭЖ и риском развития ФП. Так, в работе А. Ernault с соавт. было показано, что независимо от ИМТ при увеличении объема перикардального жира повышается риск возникновения ФП [218]. Несколько крупных метаанализов также подтвердили связь между ЭЖ и ФП. Например, К. Wong с соавт. в метаанализе 63 исследований, включавших 352 275 человек, обнаружили, что ФП и ЭЖТ связаны сильнее, чем ФП и абдоминальное или общее ожирение [155]. По нашим данным, увеличение ИМТ на 1 кг/м^2 ассоциируется с возрастанием толщины ЭЖ на $0,10 \pm 0,02 \text{ мм}$, при этом в настоящем исследовании между группами больных АГ с ФП и без таковой не было статистически значимых различий по ИМТ, в то время как толщина ЭЖ в группе больных АГ с пароксизмальной ФП возрастала в среднем на $1,7 \text{ мм}$ (95 % ДИ: 1,3–2,0). Таким образом, появление ФП по влиянию на прирост толщины ЭЖ сопоставимо с увеличением ИМТ на 10 кг/м^2 .

Связующим звеном между ФП и эпикардальным ожирением, вероятно, может быть ПНУП, обладающий адипогенным действием [238, 369]. Адипогенный эффект ПНУП проявляется в случае небольшого, но постоянного повышения его концентрации, что отмечается при усилении синтеза пептида в ответ на стой-

кое повышение гемодинамической нагрузки на предсердия. Косвенным подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что у обследованных нами больных толщина ЭЖТ и отношение E/e' возрастают при сравнении группы больных АГ без аритмии с группой больных с пароксизмальной ФП (рисунок 47). ПНУП, секретруемый миоцитами в ответ на повышение давления в предсердиях, обладает адипогенными свойствами, способствующими накоплению ЭЖТ [214]. Это свидетельствует о том, что не только эпикардиальный жир влияет на миокард, но и миокард при повышенном давлении в предсердиях способствует накоплению ЭЖТ.

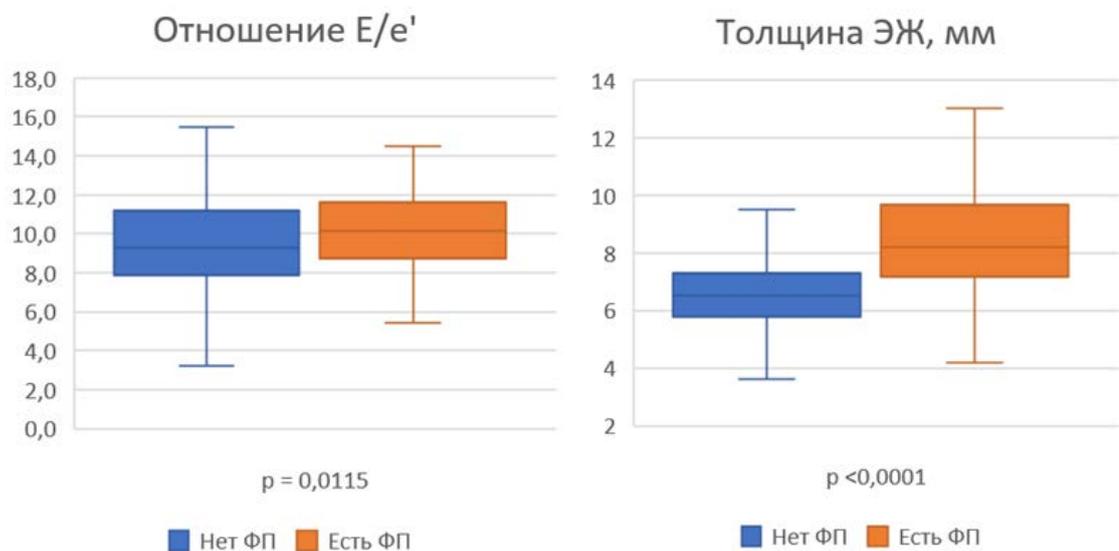


Рисунок 47 — Отношение E/e' и толщина эпикардиального жира (ЭЖ) у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и без таковой

Настоящее исследование показало, что толщина эпикардиального жира у больных АГ возрастает при ФП (от 6,5 до 8,2 мм, $p < 0,0001$). Дискриминирующая способность толщины ЭЖ $> 7,1$ мм в отношении выявления ФП составляет 78,3 %. Тем не менее, убедительных данных о роли эпикардиального ожирения в развитии ФП в этом исследовании не получено. Однако для оценки количества ЭЖ использовались данные о толщине жирового слоя в области правого желудочка, который не соприкасается с миокардом левого предсердия. Более обоснованные выводы взаимосвязи ФП и эпикардиального ожирения можно было бы

сделать при сопоставлении структурно-функциональных характеристик левого предсердия с количеством жира, непосредственно соприкасающегося с миокардом левого предсердия, например, жира, содержащегося в межпредсердной перегородке или левом латеральном гребне [214].

9.2 Эхокардиографические предикторы выявления пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и методы визуализации предсердной кардиомиопатии

Общепризнано, что в основе развития ФП лежит структурное ремоделирование предсердий в ответ на различные гемодинамические, электрофизиологические и метаболические факторы. К сожалению, получить прямые доказательства сочетания пароксизмальной ФП и ПКМП у больных практически невозможно, поскольку для этого требуется изучение гистологического биопсийного материала предсердий, что накладывает серьезные ограничения на исследование. Тем не менее, современная прижизненная визуализация субстрата ФП, а именно фиброза ЛП является важнейшей диагностической задачей, позволяющей заподозрить у таких пациентов развитие ПКМП.

Так, в целом ряде исследований было продемонстрировано, что степень выраженности фиброза ЛП является хорошим прогностическим фактором развития ФП и ее рецидива. Ретроспективный анализ 426 пациентов, наблюдавшихся в течение 1 года в исследовании С. McGann et al. показал, что рецидивы ФП тесно коррелируют со степенью фиброза ЛП, при этом на I, II, III и IV стадии развития фиброза в ЛП по данным МРТ приходится 21 %, 29,3 %, 33,8 % и 71,4 % случаев рецидива аритмии, соответственно [161]. Еще одна ретроспективная оценка M.G. Chelu et al. 308 случаев с 5-летним наблюдением показала, что степень фиброза ЛП тесно связана с отдаленными результатами аблации ФП и является сильным предиктором долгосрочного поддержания нормального синусового ритма [166].

Поскольку развитие фиброза в миокарде ЛП сопровождается не только структурным, но и функциональным ремоделированием ЛП, то вместо дорогостоящей МРТ-диагностики стала широко применяться более доступная эхокардиографическая визуализация ЛП, и особенно современная ультразвуковая технология отслеживания серого пятна или спекл-трекинг эхокардиография [145, 273, 310, 367]. Снижение показателей деформации миокарда ЛП, выявляемое с помощью этого эхокардиографического метода, рассматривается как следствие развития предсердного фиброза [146, 150, 153, 213, 266, 270, 272, 276, 291].

Так, средние значения глобальной продольной деформации миокарда левого предсердия в фазу резервуара (соответственно 20,0 % против 22,6 %, $p < 0,0001$) и в фазу сокращения (соответственно 12,0 % против 15,0 %, $p < 0,0001$) у обследованных нами больных АГ с пароксизмальной ФП были существенно ниже, чем у больных без нарушения ритма. Дискриминирующая способность глобальной продольной деформации миокарда левого предсердия в фазу резервуара и сокращения составила 0,812 и 0,764 соответственно, что было отмечено и в других подобных исследованиях [11, 13]. Прогностическое значение глобальной продольной деформации левого предсердия в фазу сокращения $\leq 13,1$ составляет 81,2 %, а в фазу резервуара $\leq 20,3$ % — всего лишь 76,4 %. Такое снижение показателей деформации миокарда ЛП при ФП, вероятно, ассоциируется с нарастанием фиброза ЛП, о чем свидетельствуют результаты гистологических исследований [266] и данные МРТ с отсроченным контрастированием [213, 266, 270, 272, 276, 291].

В настоящем исследовании показана возможность ультразвуковой оценки не только способности миокарда ЛП к растяжению (стрейн резервуара ЛП), но и синхронности этого процесса (МДЛП). Проведенное исследование показало, что у больных АГ с ФП значения МДЛП существенно выше, чем у больных без нарушения сердечного ритма. В ряде исследований было показано наличие корреляционной связи показателей МДЛП с оценками выраженности предсердного фиброза по данным МРТ и электрофизиологических исследований [252, 265]. Причем, по мнению L. Ciuffo et al. [146], МДЛП более точно отражает выраженность фиброза левого предсердия, чем оценка по данным магнитно-резонансной томо-

графии. С этой точки зрения различия МДЛП у больных АГ с ФП и без таковой (3,02 % против 0,86 %, $p < 0,0001$) свидетельствуют не просто об увеличении выраженности фиброза, а о переходе его на качественно более значимый уровень.

Одним из ранних, еще доклинических признаков ПКМП считается изменение формы ЛП с относительно вытянутой эллипсоидной на более сферическую. Шарообразность левого предсердия позволяет оценить ИС, то есть отношение фактического объема левого предсердия к объему сферы, диаметр которой равен максимальному диаметру левого предсердия. ИС, рассчитанный в нашем исследовании по данным ЭхоКГ, обладает высокой дискриминирующей способностью в отношении пароксизмальной ФП у больных АГ. Как мы уже сообщали, чувствительность критерия «ИС $> 0,82$ », как предиктора пароксизмальной ФП, достигает 100 % (95 % ДИ 86,8–100,0), а специфичность составляет 93,5 % (65 % ДИ 86,3–97,6). Эти результаты находят приемлемое объяснение в рамках концепции ПКМП [157, 208], поскольку ФП является одним из самых частых клинических проявлений ПКМП [158].

Причиной развития ПКМП у пациентов с АГ могут стать повышение нагрузки на ЛП при нарушении диастолической функции ЛЖ, длительно сохраняющиеся тахикардии, а также ряд внесердечных факторов, включая старение, общее и эпикардальное ожирение, СД и генетическую предрасположенность. Так, в нашем исследовании больные с выявленной ФП в среднем были на 5,0 (3,0–7,0) лет старше, среди них в 1,6 раза чаще встречались больные СД ($p = 0,0376$) и в 2,1 раза чаще — лица, перенесшие в прошлом инсульт или ТИА ($p = 0,0517$). Межгрупповые различия толщины ЭЖ также оказались очень выраженными. Так, медиана толщины ЭЖ у больных с ФП превышала аналогичный показатель больных без аритмии в 1,3 раза.

Поскольку АГ ведет к развитию гипертрофии и нарушению диастолической функции ЛЖ, то эти изменения увеличивают нагрузку на ЛП и служат причиной развития ПКМП I класса, характеризующейся изменениями кардиомиоцитов в виде их гипертрофии. Судя по результатам настоящего исследования, проявлением такой кардиомиопатии служит увеличение ИОЛП и снижение стрейна резер-

вуара ЛП. Морфологическим субстратом ФП служит фиброз миокарда, то есть ПКМП II класса. Поскольку по данным ряда исследований нарастание МДЛП и ИС ЛП напрямую связано с выраженностью предсердного фиброза [146, 213, 291, 293], то этим, на наш взгляд, и объясняется высокая дискриминирующая способность этих показателей в отношении выявления ФП.

9.3 Предсердная кардиомиопатия — особый фенотип хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

В российской популяции распространенность ХСН достигает 7 %, причем у большинства пациентов не отмечается снижения фракции выброса левого желудочка [26, 119, 121, 122]. Отечественный регистр ЭПОХА-О-ХСН продемонстрировал, что нормальная сократимость миокарда левого желудочка с фракцией выброса ЛЖ ≥ 50 % при очевидной ХСН имела место у 56,8 % пациентов [73]. По результатам эпидемиологических исследований самым частым заболеванием, приводящим к ХСН как в России, так и в странах Европы и в США является АГ — в 95,5 % случаев, а широкая распространенность АГ в популяции объясняет выбор контингента для нашего исследования. Данные литературы убедительно свидетельствует, что диагностика ХСНсФВ является достаточно трудной задачей, этим объясняется активное изучение возможности использования для диагностики ХСНсФВ относительно новых показателей, в частности, показателей деформации миокарда ЛП. Принимая во внимание то обстоятельство, что АГ является ведущей причиной ХСНсФВ, а также существующие трудности в ее диагностике, наше исследование предполагало проведение ДСТ с последующей оценкой клинических особенностей больных с положительным его результатом.

Положительный результат ДСТ был получен у 115 из 253 обследованных пациентов, то есть в 45,5 % случаев у больных была подтверждена ХСНсФВ. Столь высокая распространенность ХСНсФВ обусловлена общеизвестными причинами — пожилой возраст больных, наличием сопутствующих заболеваний — СД, АГ, ожирение, что согласуется с литературными данными. Больные с поло-

жительным результатом ДСТ были старше, среди них было больше женщин, лиц с ожирением и с сопутствующим СД. Кроме того, у них в 3 раза чаще отмечалась пароксизмальная ФП, перенесенные в прошлом инсульт или ТИА и ХБП III стадии. Таким образом, больных с положительным результатом ДСТ ожидаемо отличало наличие факторов риска ХСНсФВ. Вследствие этого оценка по шкале H₂FPEF у больных с положительным результатом ДСТ в среднем была на 2,0 балла выше, а доля лиц с высоким риском ХСНсФВ была больше в 5,6 раза.

Наши данные согласуются с результатами исследований Framingham Heart Study [125], Strong Heart Study [193] и Cardiovascular Health Study [391], которые также отмечают, что распространенность ХСНсФВ ЛЖ может составлять значительную часть (51–63 %) среди больных АГ.

В настоящем исследовании у больных АГ с положительным результатом ДСТ, то есть с ХСНсФВ, выявлены различия со стороны всех учитываемых показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца. При этом стрейн резервуара ЛП при значении ≤ 21 % продемонстрировал наилучшие характеристики в качестве возможного предиктора положительного ДСТ, а, значит, и наличия ХСНсФВ: чувствительность этого показателя составила 93,0 (86,9–96,4) %, специфичность — 86,2 (79,5–91,0) %, прогностическая ценность положительного результата — 84,9 (77,7–90,1) %, а отрицательного — 93,7 (88,1–96,8) %, что позволяет использовать этот критерий для диагностики ХСНсФВ у больных АГ в реальной клинической практике. Дискриминирующая способность остальных показателей ремоделирования ЛП (ИОЛП, ИС, МДЛП) оказалась слишком низка для применения их в практической деятельности, что подчеркивает тот факт, что формирование ХСНсФВ связано, прежде всего, с исчерпанием компенсаторной способности левого предсердия к адекватному растяжению и является закономерным шагом на пути формирования предсердной кардиомиопатии.

Возможность использования стрейна резервуара ЛП для диагностики ХСНсФВ также была продемонстрирована и другими исследователями. Y. Reddy et al. [132, 160, 190, 337] определили стрейн резервуара у 363 пациентов с сохраненной ФВ, которым было выполнено инвазивное измерение ДЗЛК в покое и при

физической нагрузке. ХСНсФВ была диагностирована у 238 пациентов. Стрейн резервуара ЛП у больных с ХСНсФВ был существенно ниже (29 ± 16 против 40 ± 13 %, $p < 0,0001$), чем в альтернативной группе. Чувствительность и специфичность критерия «стрейн резервуара ЛП $< 24,5$ %» составила соответственно 56 и 94 %. Однако средние значения стрейна резервуара у больных с ХСНсФВ и без таковой в настоящем исследовании ($20,0$ против $24,0$ %) были существенно ниже, чем в исследовании Y. Reddy et al. (29 ± 16 против 40 ± 13 %). Столь выраженные различия, на наш взгляд, можно объяснить особенностями вошедших в исследования пациентов. В настоящее исследование включались больные АГ с ГЛЖ, то есть с органической патологией сердца, закономерно приводящей к ДД ЛЖ. Значение отрезной точки стрейна резервуара ЛП, полученное в нашем исследовании, совпадает с результатом исследования A. Lundberg et al. [277] — 21 %, и весьма близко к результатам исследования G.E. Mandolial. [280] — 20 %. А в алгоритме диагностики ХСНсФВ, предложенном G.E. Mandoli al. [280] одним из эхокардиографических критериев диагностики ХСНсФВ служит стрейн резервуара, не превышающий 20 %. Следует отметить, что в литературе представлены и более низкие значения отрезных точек для стрейна резервуара ЛП. Так, например, S.M. Aung et al. [279] предлагают считать критерием ХСНсФВ стрейн резервуара ЛП ниже 17,5 %, а Inoue, A [191, 322] и Singh et al. [275, 289, 311] — 18 %.

Выше уже отмечалось, что снижение стрейна резервуара ассоциируется с нарастанием фиброза миокарда [150, 213, 291, 339, 366], что на определенном этапе приводит к исчерпанию компенсаторных возможностей ЛП и формированию ПКМП. Иначе говоря, достижение «критической массы» фиброза миокарда ЛП может служить ключевым фактором развития ПКМП [157, 158, 208, 235, 259, 342], а показатели деформации миокарда ЛП, определяемые с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, в недалеком будущем будут играть важную роль не только в диагностике ХСНсФВ, но и выявлении ПКМП.

9.4 Показатели структурно-функционального ремоделирования левого предсердия, характерные для предсердной кардиомиопатии, как факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией в будущем

По данным нашего исследования в течении двухлетнего наблюдения ФП возникла у 10 (4,7 %) больных АГ. Несмотря на то, что у больных с вновь возникшей ФП были выявлены достаточно многочисленные и выраженные различия со стороны эхокардиографических показателей, наиболее тесную взаимосвязь с вероятностью развития ФП продемонстрировали три показателя, а именно, ИС, стрейн сокращения ЛП и МДЛП (AUC соответственно составила 0,994 (0,972–1,000), 0,949 (0,910–0,974) и 0,910 (0,863–0,944)). Значительно меньшую взаимосвязь продемонстрировали стрейн резервуара, ИОЛП и ИММЛЖ, при этом слабая, но статистически значимая взаимосвязь имела и с толщиной ЭЖТ. Тем не менее, все протестированные показатели можно считать факторами риска развития ФП. При этом только у больных АГ с ИС более 0,865 и/или МДЛП более 2,28 % риск развития ФП в ближайшие 2 года превышает 50 % (66,7 % и 69,2 %). На достаточно высокий риск развития ФП указывает и стрейн сокращения ЛП, не превышающий 13 %. Однако этот фактор оказывает менее сильное влияние на риск развития ФП — 30,0 %, нежели ИС или МДЛП.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее сильные предикторы развития ФП у больных АГ, а именно, ИС и МДЛП, являются также предикторами выявления уже существующей, но ранее не диагностированной пароксизмальной ФП. Эти результаты вполне предсказуемы и объяснимы с учетом предполагаемой связи выраженности значений МДЛП и ИС со степенью распространения фиброза в ЛП и постепенным развитием ПКМП. Сами же прогностические значения ИС и МДЛП для оценки двухлетнего риска развития ФП ($> 0,865$ и $> 2,28$ %, соответственно) оказались очень близки и даже несколько выше прогностических значений этих же показателей в отношении предсказания наличия не выявленной ранее пароксизмальной ФП у больных АГ ($> 0,825$ и $> 1,74$ %, соответственно).

Эти данные порождают вполне закономерный вопрос, а не могла ли пароксизмальная ФП уже существовать и быть не выявленной при обычном холтеровском мониторинге ЭКГ на момент включения больных АГ в двухлетнее проспективное исследование? В рамках проведенного исследования нет возможности дать однозначный ответ на этот вопрос. Тем не менее, с учетом реальных возможностей клинической практики можно утверждать, что выявление у больных АГ таких значений ИС и/или МДЛП при эхокардиографическом исследовании должно стимулировать поиск пароксизмальной ФП не только в виде разового проведения мониторинга ЭКГ, но и повторение этого исследования как минимум в двухлетней перспективе.

Данные, полученные в нашем исследовании в отношении развития структурных изменений ЛП и их влияния на риск возникновения ФП, согласуются с результатами других исследований. Однако, в большинстве исследований [147, 152, 180, 229, 250, 262, 263, 264, 365], посвященных изучению изменений ЛП при ФП, представлены лишь его размеры и корреляция между размерами ЛП и риском возникновения ФП, оставляя изменения функции ЛП за рамками исследований. Подобный подход является недостаточно полноценным, поскольку не дает возможности адекватной оценки изменений ЛП, приводящих к развитию ПКМП и формированию условий для функционирования re-entry волн возбуждения в ЛП.

В немногочисленных исследованиях, посвященных анализу изменений функционального состояния ЛП и их роли в развитии ФП, как правило, оценивали объемные фракции, характеризующие насосную, резервуарную и проводниковую функции ЛП [229]. Однако на современном этапе технология спекл-трекинг эхокардиографии является более чувствительным и точным инструментом для адекватной оценки функционального состояния ЛП. Такие изменения функционального состояния ЛП очень важно диагностировать и учитывать, поскольку они происходят еще задолго до развития ФП, а возникновение ФП является следствием изменения функции ЛП у пациентов с существующей сердечной патологией, в частности ПКМП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования в определенной мере расширяют и углубляют существующие представления о причинах развития пароксизмальной ФП и ХСНсФВ, возможностях их раннего прогнозирования и своевременного лечения. В частности, сопоставление полученных результатов с данными литературы позволяет считать, что у больных АГ риск возникновения ФП и ХСНсФВ реализуется через ПКМП, ранними маркерами которой могут служить снижение способности к сокращению, резервуарной функции, высокая механическая дисперсия и выраженная сферичность левого предсердия. Так, по данным настоящего исследования стрейн резервуара ЛП при значении ≤ 21 % продемонстрировал наилучшие характеристики в качестве возможного предиктора положительного результата DST, а, значит, и наличия ХСНсФВ. Дискриминирующая способность остальных показателей ремоделирования ЛП (ИОЛП, ИС, МДЛП) оказалась слишком низка для применения их в практической деятельности. А наиболее высокими диагностическими возможностями в отношении выявления пароксизмальной ФП у больных АГ обладали МДЛП, ИС ЛП, характеристики же других протестированных в исследовании критериев представляются слишком низкими для их практического использования с целью определения круга больных АГ с высокой вероятностью выявления у них не диагностированной ранее пароксизмальной ФП. Более того, эти же показатели продемонстрировали наиболее высокие прогностические возможности в отношении выявления больных АГ с высокой вероятностью развития ФП в ближайшие два года. Стрейн сокращения ЛП, не превышающий 13 % также указывает на повышенный риск развития ФП, однако этот предиктор оказывает менее сильное влияние на риск развития ФП, нежели ИС или МДЛП.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективой дальнейшей разработки темы является расширение исследования на больных АГ без ГЛЖ, а также на больных без анамнеза АГ.

При проведении проспективного исследования с расширенным контингентом больных следует предусмотреть отдельную группу, у которых исключение существующей ФП будет проводиться с применением более долгосрочных вариантов мониторинга ЭКГ, на сегодняшний день малодоступных в клинической практике.

Также проведенное исследование указало на некоторые нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения. Так, остается неясным механизм провоспалительного, профибротического и протромботического действия ЭЖ, контактирующего с миокардом ЛП.

Можно полагать, что решение этих и ряда других вопросов позитивно скажется на раннем выявлении ФП и ХСНсФВ среди больных АГ и без таковой, своевременном лечении этих состояний и более эффективной профилактике их осложнений.

Также будущие исследования в этом направлении будут способствовать выработке научно обоснованных подходов для профилактических мероприятий по возможному предотвращению развития ФП и ХСНсФВ.

ВЫВОДЫ

1. У больных АГ с поражением органов-мишеней пароксизмальная ФП при суточном мониторинге ЭКГ выявляется в 16,5 % случаев, а ХСНсФВ, по данным ДСТ, отмечается в 45,5 % случаев.

2. Для больных АГ с пароксизмальной ФП наиболее характерны увеличение объема и сферичности левого предсердия, увеличение механической дисперсии его миокарда и снижение продольной деформации миокарда в фазу сокращения. Так, ИОЛП и ИС у больных с пароксизмальной ФП в среднем в 1,3 раза больше, чем у больных без аритмии, МДЛП больше в 3,5 раза, а стрейн сокращения ЛП меньше в 1,3 раза. При этом стрейн резервуара ЛП у больных с ФП в среднем лишь в 1,1 раза меньше, чем у больных без аритмии, а отношение E/e' , отражающее давление в левом предсердии, — больше в 1,1 раза.

3. Наиболее тесную связь с вероятностью выявления у больного АГ пароксизмальной ФП продемонстрировали МДЛП и ИС левого предсердия. Площадь под кривыми ошибок для этих показателей составила соответственно 0,958 и 0,953. Вероятность выявления ФП у больного АГ при МДЛП более 1,74 % равна 68,9 %, а при ИС более 0,825 — 73,8 %. Вероятность отсутствия ФП при МДЛП не более 1,74 % равна 98,9 %, а при ИС не более 0,825 — 99,7 %.

4. Предикторами выявления ФП также могут служить толщина ЭКЖ и стрейн сокращения ЛП, однако их прогностические возможности ниже, чем у МДЛП и ИС. Так площадь под кривыми ошибок этих показателей равна 0,783 и 0,812, соответственно, поэтому адекватная оценка этих показателей имеет лишь вспомогательное значение.

5. Наиболее тесную связь с вероятностью положительного результата ДСТ у больных АГ продемонстрировал стрейн левого предсердия в фазу резервуара. Площадь под кривой ошибок для этого показателя равняется 0,920 и существенно превышает площадь под кривыми ошибок для других показателей структурно-функционального состояния левых отделов сердца. Вероятность положительного результата ДСТ у больного АГ при стрейне резервуара ЛП не более 21 % состав-

ляет 84,9 %, а вероятность отрицательного результата ДСТ при стрейне резервуара ЛП более 21 % — 93,7 %.

6. Распространенность пароксизмальной ФП у больных АГ с положительным результатом ДСТ в 3,2 раза выше, чем у больных с отрицательным результатом ДСТ, однако использовать положительный результата ДСТ в качестве предиктора выявления пароксизмальной ФП не представляется возможным из-за его крайне низкой прогностической ценности — 20,9 %. При этом отрицательный результат ДСТ с вероятностью 93,5 % позволяет исключить наличие у пациента недиагностированной пароксизмальной ФП.

7. Двухлетний риск развития ФП у больных АГ с положительным результатом ДСТ в 5,89 раза выше, чем у больных с отрицательным результатом ДСТ.

8. Наиболее выраженное влияние на риск развития ФП у больных АГ оказывают сферичность левого предсердия и его механическая дисперсия. Так, у больных АГ с ИС более 0,865 двухлетний риск развития ФП в 263,8 раза выше, чем у больных с менее выраженной сферичность левого предсердия. Двухлетний риск развития ФП у больных АГ с МДЛП более 2,28 % в 139,8 раза выше, чем у больных с менее выраженной МДЛП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую распространенность пароксизмальной ФП у больных АГ с ГЛЖ в амбулаторно-поликлинической практике следует дополнить алгоритм выполнения эхокардиографического исследования расчетом отношения ширины ЛП к его длине (ОДЛП), измерение которых является обязательным и входит в стандартный протокол ЭхоКГ. Если это отношение больше 0,83, то вероятность наличия у пациента не диагностированной ранее пароксизмальной ФП превышает 70 %. Такому пациенту целесообразно выполнить холтеровское мониторирование для подтверждения или отклонения предположения о наличии пароксизмальной ФП. Если ФП при холтеровском мониторировании не будет выявлена, то целесообразно рассмотреть возможность усиленного поиска пароксизмов ФП с применением методик длительного мониторирования ЭКГ.

2. При невозможности выполнения нагрузочного ДСТ у больных АГ с промежуточной вероятностью ХСНсФВ можно рекомендовать определение стрейна ЛП в фазу резервуара в ходе обычного эхокардиографического исследования. Если этот показатель превышает 21 %, то наличие у такого пациента ХСНсФВ можно исключить с вероятностью, превышающей 90 %.

3. Положительный результат ДСТ у больных АГ с ГЛЖ указывает, что двухлетний риск возникновения ФП близок к 10 %. Для таких пациентов целесообразно рассмотреть возможность интенсивного скрининга пароксизмальной ФП не только в виде разового проведения суточного мониторирования ЭКГ, но и предполагающего повторение этого исследования как минимум в двухлетней перспективе. Также, помимо традиционных методов скрининга ФП в виде регистрации ЭКГ и проведения суточного мониторирования ЭКГ, этим больным можно рекомендовать применение новых устройств непрерывной фиксации ритма (например, смарт-часы, патч-мониторы).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АК — антагонисты кальциевых каналов
- АСБ — атеросклеротическая бляшка
- БАБ — бета-адреноблокаторы
- БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину
- ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- ДД — диастолическая дисфункция
- ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров
- ДИ — доверительный интервал
- ДСТ — диастолический стресс-тест
- ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ — индекс массы тела
- ИОЛП — индексированный объем левого предсердия
- ИС — индекс сферичности
- КДД ЛЖ — конечное диастолическое давление в левом желудочке
- ЛЖ — левый желудочек
- ЛП — левое предсердие
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- МДЛП — механическая дисперсия левого предсердия
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОАК — оральные антикоагулянты
- ОДЛП — отношение диаметров левого предсердия

- ОР — отношение рисков
- ОТС — относительная толщина стенок левого желудочка
- ОШ — отношение шансов
- ПЖЖ — правожелудочковый жир
- ПКМП — предсердная кардиомиопатия
- ПНУП — предсердный натрийуретический пептид
- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САД — систолическое артериальное давление
- СД — сахарный диабет
- СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
- СИ — суточный индекс
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СНС — степень ночного снижения
- СРБ — С-реактивный белок
- ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
- ССЛЖ — толщина свободной (задней) стенки левого желудочка
- ССР — сердечно-сосудистый риск
- Стрейн ФР — стрейн фаза резервуара
- Стрейн ФС — стрейн фаза сокращения
- ТГ — триглицериды
- ТИА — транзиторная ишемическая атака
- ТТ-ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование
- ФВ — фракция выброса
- ФГБОУ ВО — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
- ФП — фибрилляция предсердий
- ФР — факторы риска
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХС — общий холестерин
- ХС-ЛПВП — уровень холестерина липопротеидов высокой плотности

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ЭЖ — эпикардальный жир

ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭхоКГ — эхокардиография

ЭПОХА — Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России

ASE — Американская ассоциация эхокардиографии

AUC — площадь под кривой ошибок (ROC-кривой)

CHA₂DS₂-VASc — шкала оценки риска ишемического инсульта

E/e' — отношение скорости трансмитрального кровотока к скорости движения кольца митрального клапана в раннюю диастолу

EACVI — Европейская ассоциация кардиоваскулярной визуализации

LR — отношения правдоподобия

M — среднее арифметическое значение

Me — медиана

p — вероятность ошибки первого рода

PV — прогностическая ценность

Q — квартиль

r — коэффициент корреляции Пирсона

R² — коэффициент детерминации

ROC — анализ характеристических кривых (кривых ошибок)

r_s — коэффициент корреляции рангов Спирмена

SD — стандартное отклонение

SE — стандартная ошибка

Se — чувствительность

Sp — специфичность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. — 2023. — Т. 63, № 3. — С. 3-12. — DOI: 10.18087/cardio.2023.3.n2376.

2. Агеев, Ф.Т. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики / Ф.Т. Агеев, Е.Б. Яровая, А.Г. Овчинников // Кардиология. — 2022. — Т. 62, № 12. — С. 4-10. — DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2280

3. Агеев, Ф.Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Кардиология. — 2022. — Т. 62, № 7. — С. 44-53. — DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058

4. Алёхин, М.Н. Значение показателей продольной деформации левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / М.Н. Алехин, А.О. Калинин // Медицинский алфавит. 2020. — № 32. — С. 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-32-24-2>

5. Алехин, М.Н. Диастолическая функция левого желудочка: значение глобальной продольной деформации левого предсердия / М.Н. Алехин, А.О. Калинин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2020. — № 3. — С. 91-104.

6. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 3. — С. 3786. — DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786

7. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 9. — С. 6117. — DOI:10.15829/1560-4071-2024-6117

8. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 8S. — С. 3785. — DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3785

9. Ассоциации повышенного уровня мозгового натрийуретического пептида и хронической сердечной недостаточности и их вклад в выживаемость в российской популяции среднего возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ. / С.А. Шальнова, В.А. Куценко, С.С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 6. — С. 3553. — DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3553.

10. Ассоциация деформации левого предсердия и факторов воспаления у пациентов с артериальной гипертензией, работающих вахтовым методом в Арктике / Л.И. Гапон, Е.П. Самойлова, Д.Н. Нистрян [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2025. — Т. 24, № 5. — С. 14-22. — DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4277

11. Бакунович, М.А. «Многоликость» фибрилляции предсердий и пробелы в тактике ведения пациентов в амбулаторных условиях / М.А. Бакунович, В.Н. Ларина, Е.В. Кудина // Организация амбулаторно-поликлинической помощи в России: проблемы и перспективы их решения: сборник трудов V (X) Всероссийской (межвузовской) студенческой научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках производственной практики, Воронеж, 24 ноября 2023 года. — Воронеж : ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, 2023. — С. 25-29.

12. Барашкова, Е.И. Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / Е.И. Барашкова, В.А. Ионин,

Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 5. — С. 5857. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5857

13. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, Е.Л. Заславская [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26 (3). — Р. 4343. — DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4343

14. Больные с сочетанием фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности в клинической практике: сопутствующие заболевания, медикаментозное лечение и исходы / М.М. Лукьянов, С. Ю. Марцевич, Ю.В. Мареев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2021. — Т. 17, № 6. — С. 816-824. — DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-05

15. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, Е.Ю. Андреев, С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 6. — С. 888-898. — DOI: 10.20996/1819-6446-2020-12-01

16. Буквальная, Н.В. Стратификация риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и возможности первичной профилактики: обзор литературы / Н.В. Буквальная, Л.В. Якубова, В.А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 258-68. — DOI: 10.34883/PI.2023.15.2.009

17. Буквальная, Н.В. Стратификация риска прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и возможности вторичной профилактики / Н.В. Буквальная, Л.В. Якубова, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2023. — Т. 21, № 2. — С. 103-109. — DOI: 10.25298/2221-8785-2023-21-2-103-109

18. Бушманов, П.А. Маркеры диффузного фиброза миокарда при гипертонической болезни без сердечной недостаточности / П.А. Бушманов, Е.В. Филиппов // Материалы Ежегодной научной конференции Рязанского государственного

медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 10-летию науки и технологий, Рязань, 16 декабря 2022 года. — Рязань : Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2022. — С. 6-9.

19. Василькова, Т.Н. Современные методы оценки эпикардальной жировой ткани. / Т.Н. Василькова, Т.А. Мищенко // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2023. — Т. 38, № 1. — С. 46–57. — DOI: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-46-57

20. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2020. — Т. 16, №3. — С. 370–376.

21. Взаимосвязь уровня биомаркеров регуляции коллагена и показателей эхокардиографии при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка / Н.Е. Широков, Т.Н. Енина, Е.В. Зуева [и др.] // Кардиология. — 2024. — Т. 64, № 12. — С. 51-58. — DOI: 10.18087/cardio.2024.12.n2706

22. Взаимосвязь функции левого предсердия с вариабельностью артериального давления при амбулаторном измерении у больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / С. Мурат, Б. Мурат, Х.Э. Ялвач [и др.] // Кардиология. — 2023. — Т. 63, № 1. — С. 48-53. — DOI: 10.18087/cardio.2023.1.n2118

23. Возможности управления риском развития сердечной недостаточности у больных с ожирением / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, О.В. Груздева, Е.А. Субботин // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 4 — С. 5363. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5363

24. Выявление предикторов развития фибрилляции предсердий на электрокардиограмме с помощью нейросети / А.Ю. Максакова, С. А. Ким, М.А. Ашурова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 11S. — С. 5907. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5907

25. Гриценко, О.В. Роль эпикардального ожирения в развитии диастолической дисфункции левого желудочка / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, Е.В. Трубина // Кардиология. — 2023. — Т. 63, № 7. — С. 32-38. — DOI: 10.18087/cardio.2023.7.n2120

26. Декомпенсация хронической сердечной недостаточности: новый взгляд на проблему в свете обновленного консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов / В.Н. Ларина, В.А. Кокорин, В.Г. Ларин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 12. — С. 5581. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5581

27. Диагностическая ценность комплайенса левого предсердия при определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Н. Е. Широков, Е. И. Ярославская, Д. В. Криночкин [и др.] // Российский открытый медицинский журнал. — 2024. — № 13. — С. e0409. — DOI: 10.15275/rusomj.2024.0409

28. Дружилов, М.А. Фибрилляция предсердий у лиц старческого возраста и долгожителей: ретроспективный анализ клинического портрета пациентов с применением технологий искусственного интеллекта / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 7. — С. 3606. — DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3606

29. Дружилов, М.А. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с ожирением: роль эпикардальной жировой ткани в этиопатогенезе аритмии / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. — 2017. — № 7 (147). — С. 178-184. — DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-178-184

30. Значение метаболических факторов в развитии фибрилляции предсердий при ожирении / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Лечебное дело. — 2021. — № 2. — С. 72-7. — DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12333

31. Значение эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией: пилотное исследование / С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, А.В. Чапурных [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 5. — С. 5659. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5659

32. Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий / Е.Н. Калемберг, К.В. Давтян, О.В. Благова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 5. — С. 3545. — DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3545

33. Индекс жесткости левого предсердия в определении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Н.Е. Широков, Е.И. Ярославская, М.Д. Костерин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 4. — С. 33-43. — DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3901

34. Инфламмасома — новый взгляд на терапию сердечно-сосудистых заболеваний: обзор. Часть I / А.А. Рубинштейн, А.А. Ходот, П.В. Тирикова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 11S. — С. 5986. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5986

35. Использование в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий коррекции потенциально модифицируемых предикторов ее развития у коморбидных пациентов с абдоминальным ожирением. Проспективное исследование / А.И. Олесин, И.В. Константинова, Н.Н. Тютелева, В.С. Иванов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2023. — Т. 11, № 37. — С. 35-44. — DOI: 10.24412/2311-1623-2023-37-35-44

36. Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, В.А. Павлова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 11. — Р. 4752. — DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4752

37. Количественная оценка эпикардальной жировой ткани с помощью компьютерной томографии как прогностический критерий рецидива фибрилляции предсердий после катетерной аблации / Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, С. А. Александрова [и др.] // Кардиология. — 2023. — Т. 63, № 8. — С. 3-10. — DOI: 10.18087/cardio.2023.8.n2168

38. Коморбидность сердечной недостаточности и гиперурикемии: значение для клинической медицины / В.Н. Ларина, К.Р. Микава, Д.Г. Карпенко, В.Г. Ларин // Лечебное дело. — 2024. — № 2. — С. 142-151.

39. Коморбидные пациенты с абдоминальным ожирением: возможность использования комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска развития фибрилляции предсердий в качестве первичной профилактики этой аритмии (проспективное исследование) / А.И. Олесин, И.В. Константинова, Н.Н. Тютелева, В.С. Иванов // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2024. — Т. 9, № 1. — С. 53-63. — DOI 10.23946/2500-0764-2024-9-1-53-63

40. Кудрявцева, Л.И. Стратегия ведения пациента с фибрилляцией предсердий с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений / Л.И. Кудрявцева, Е.В. Филиппов // Атеротромбоз. — 2019. — № 1. — С. 44-52. — DOI: 10.21518/2307-1109-2019-1-44-52

41. Ларина, В.Н. Перспективы прогнозирования и профилактики ухудшения течения хронической сердечной недостаточности: аналитический обзор / В.Н. Ларина, И.К. Скиба // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 9. — С. 5854. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5854

42. Ларина, В.Н. Роль воспалительного старения в развитии хронической сердечной недостаточности и остеопороза: обзор литературы / В.Н. Ларина, Е.С. Щербина // CardioСоматика. — 2024. — Т. 15, № 3. — С. 231-242. — DOI: 10.17816/CS632927

43. Ларина, В.Н. Фенотипирование амбулаторных пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и неблагоприятным прогнозом / В.Н. Ларина, В.И. Лунев // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 3. — С. 5759. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5759

44. Ларина, В.Н. Фенотипы хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов старшего возраста / В.Н. Ларина, О.Ш. Ойноткинова, В.И. Лунев // Клиническая геронтология. — 2023. — Т. 29, № 7-8. — С. 3-10. — DOI: 10.26347/1607-2499202307-08003-010

45. Маркеры хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с одышкой неуточненной этиологии / А.А. Иванова, Е.А. Рогожкина, Ю.С. Тимофеев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 10. — С. 3769. — DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3769

46. Маркеры, ассоциированные с фибрилляцией предсердий, у пациентов с артериальной гипертензией / Н.В. Буквальная, Л.В. Якубова, А.В. Копыцкий, В.А. Снежицкий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2025. — Т. 24, № 2. — С. 4117. — DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4117

47. Матвеева, М. Г. Значение двухмерной спекл-трекинг-эхокардиографии левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / М.Г. Матвеева, М.Н. Алехин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2023. — № 2. — С. 23-33. — DOI: 10.24835/1607-0771-2023-2-23-33

48. Мещерякова, А.С. Эпикардальная жировая ткань как предиктор неблагоприятного прогноза / А.С. Мещерякова, Н.С. Алексеева, Л.А. Хаишева // Медицинский вестник Юга России. — 2025. — Т. 16, № 2. — С. 75-82. — DOI: 10.21886/2219-8075-2025-16-2-75-82

49. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, Т.И. Арефьева, А.В. Потехина [и др.] // Acta Naturae (русскаяязычная версия). — 2020. — Т. 12, № 2 (45). — С. 40-51. — DOI: 10.32607/actanaturae.11154

50. Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, Е.И. Барашкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 7. — С. 4579. — DOI:10.15829/1560-4071-2021-4579

51. 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. — DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-5-14-18

52. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / К.Н. Витт, Е.А. Кужелева, О.В. Тукиш [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 2. — С. 3847. — DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3847

53. Новые алгоритмы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Г.А. Намазова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 2569. — DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2569

54. Ночная гипоксемия, ремоделирование сердца, концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна / В.А. Бердышева, В.А. Ионин, А.С. Вакуленко [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 12. — С. 6077. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6077

55. Обзор и адаптация клинических рекомендаций по острой сердечной недостаточности Европейской федерации внутренней медицины / В.Н. Ларина, В.А. Кокорин, В.И. Лунев, Н.А. Суворова // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 7. — С. 174-182. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5915

56. Обоснование и дизайн регистрового исследования «Характеристика состояния системы оказания помощи больным хронической сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: выявление, диагностика, лечение, наблюдение (ХОСТА ХСН)» / Ф.Т. Агеев, З.Н. Бланкова, О.Н. Свирида [и др.] // Кардиология. — 2025. — Т. 65, № 5. — С. 3-8. — DOI: 10.18087/cardio.2025.5.n2922

57. Овчинников, А.Г. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, М.Н. Алёхин [и др.] //

Кардиология. — 2020. — Т. 60, № 12. — С. 48–63. — DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219

58. Овчинников, А.Г. Молекулярные и клеточные механизмы, ассоциированные с микрососудистым воспалением в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, Т.И. Арефьева, А.В. Потехина // АСТА NATURAE. — 2020. — Т. 12, № 2 (45). — С. 40-51. — DOI: 10.32607/actanaturae.10990

59. Овчинников, А.Г. Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, А.В. Потехина, А.Ю. Филатова [и др.] // Кардиология. — 2024. — Т. 64, № 11. — С. 132–147. — DOI: 10.18087/cardio.2024.11.n2799

60. Овчинников, Ю.В. Патогенетические и клинические аспекты сочетания артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий / Ю.В. Овчинников, М.Б. Паценко, А.А. Анучкин // Клиническая медицина. — 2022. — Т. 100, № 6. — С. 253–260. — DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-6-253-260

61. Олесин, А.И. Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование) / А.И. Олесин, И.В. Константинова, В.С. Иванов // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2022. — Т. 7, № 2. — С. 75-83. — DOI: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83

62. Определение риска развития пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной фракцией выброса / И.П. Захаров, П.Ш. Чомахидзе, Ф.Ю. Копылов [и др.] // Кардиология. — 2024. — Т. 64, № 3. — С. 25-33. — DOI: 10.18087/cardio.2024.3.n2466

63. Особенности протокола трансторакального эхокардиографического исследования у пациентов с ожирением / О.Н. Джиеова, О.А. Максимова, Е.А. Рогожкина, О.М. Драпкина // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27, № 12. — С. 5243. — DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5243

64. Оценка деформации левого предсердия с помощью спекл-трекинг эхокардиографии для прогнозирования послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования: систематический обзор и метаанализ / Е.З. Голухова, Н.И. Булаева, Мрикаев Д.В. [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 7. — С. 5349. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5349

65. Оценка риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с клинически проявляющейся артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка по алгоритму HFA-PEFF / Ж.Д. Кобалава, А.Ф. Сафарова, Х.М. Гудиева, О.И. Лукина // Кардиология. — 2023. — Т. 63, № 2. — С. 3-10. — DOI: 10.18087/cardio.2023.2.n2162

66. Оценка типичного портрета пациента с фибрилляцией предсердий в российской популяции по данным медицинских регистров. Систематический обзор / Е.В. Степина, С.Ю. Марцевич, М.М. Лукьянов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 9. — С. 4109. — DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4109

67. Павлюкова, Е.Н. Сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса левого желудочка: роль диастолического стресс-теста в алгоритмах диагностики / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 2. — С. 97-102. — DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4147

68. Павлюкова, Е.Н. Функция левого предсердия: современные методы оценки и клиническое значение / Е.Н. Павлюкова, Д.А. Кужель, Г.В. Матюшин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 5. — С. 675-683. — DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-675-683

69. Патогенетические и клинические аспекты сочетания артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий / Ю.В. Овчинников, М.Б. Паценко, А.А. Анучкин, Е.М. Павлова // Клиническая медицина. — 2022. — Т. 100, № 6. — С. 253–260. — DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-6-253-260

70. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности / Е.В. Ощепкова, Н.В. Лазарева, Д.Ф. Сатлыкова [и др.] // Кардиология. — 2015. — Т. 55, №5. — С. 22–28.

71. Первый опыт применения технологии спекл-трекинг эхокардиографии в двумерном режиме для оценки связи нарушения деформации левого предсердия с фибрилляцией предсердий после коронарного шунтирования / К.Г. Ганаев, Э.Е. Власова, А.А. Авалян [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27, № 7. — С. 47-53. — DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5026

72. Показатели вариабельности сердечного ритма и параметров деформации левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка / Т.В. Калинин, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова, М.А. Серкин // Казанский медицинский журнал. — 2024. — Т. 105, № 1. — С. 5-13. — DOI: 10.17816/KMJ109072

73. 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. — DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

74. Предикторы развития пароксизмальной фибрилляции предсердий: анализ данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. / О.А. Германова, Дж. Галати, Л.Д. Кунц [и др.] // Наука и инновации в медицине. — 2024. — Т. 9, № 1. — С.44-48. — DOI: 10.35693/SIM626301

75. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Н.Е. Широков, Е.И. Ярославская, Д.В. Криночкин [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № S3. — С. 68-76. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5448

76. Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, А.В. Туев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — Т. 68, № 11. — С. 26-9.

77. Прогнозирование риска развития диастолической дисфункции левого желудочка при ожирении / Г.А. Чумакова, О.В. Гриценко, О.В. Груздева, А.В. Затеев // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27, № 4. — С. 4811. — DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4811

78. Прогностическая роль растворимых биомаркеров гемодинамического стресса, воспаления и фиброза при СНСФВ: результаты ретроспективного когортного исследования / А.Ю. Филатова, М.С. Соболевская, А.В. Потехина [и др.] // Кардиологический вестник. — 2024. — Т. 19 (2). — С. 47-54. — DOI: 10.17116/Cardiobulletin20241902147

79. Прогностическая роль растворимых маркеров воспаления и фиброза при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, А.Ю. Филатова, М.С. Соболевская [и др.] // Кардиологический вестник. — 2024. — Т. 19, № 2-2. — С. 31-32.

80. Пронин, А.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий — нерешённая проблема медицины / А.Г. Пронин, А.В. Прокопенко // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. — 2024. — Т. 14, № 3. — С. 58-66. — DOI: 10.20340/vmi-rvz.2024.3.CLIN.3

81. Проспективное наблюдательное многоцентровое регистровое исследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации (ПРИОРИТЕТ-ХСН): обоснование, цели и дизайн исследования / Е.В. Шляхто, Ю.Н. Беленков, С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 6 — С. 5456. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5456

82. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION / Е.А. Шестакова, Е.Ю. Лунина, Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. — 2020. — Т. 23, № 1. — С. 4-11. — DOI: 10.14341/DM12286

83. Распространенность фибрилляции предсердий и ассоциированные факторы у больных артериальной гипертензией в условиях первичной медико-санитарной помощи / Ж.Ш. Тлегенова, Б.К. Жолдин, Г.З. Кудайбердиева [и др.] // Наука и здравоохранение. — 2019. — Т. 21, № 2. — С. 44-54. — DOI: 10.34689/SH.2019.21.2.005

84. Результаты ретроспективного анализа частоты ишемического инсульта и назначения антикоагулянтной терапии пациентам с фибрилляцией предсердий в зависимости от индекса массы тела / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова,

О.Ю. Дружилова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 5. — С. 5359. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5359

85. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике/ Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. — 2017. — Т. 144, №4. — С. 81–87. — DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87

86. Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Г. Овчинников, А.В. Потехина, А.Ю. Филатова [и др.] // Кардиология. — 2024. — Т. 64, № 11. — С. 132-147. — DOI: 10.18087/cardio.2024.11.n2799

87. Роль ожирения в развитии фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, Р.Г. Гатаулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 109-114. — DOI: 10.15829/1728880020194109114

88. Роль эпикардальной жировой ткани в патогенезе хронического воспаления при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / О.Н. Джигоева, Ю.С. Тимофеев, В.А. Метельская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 3. — С. 3928. — DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3928

89. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии рецидивов после катетерной аблации у пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий / А.А. Абгарян, М.Г. Аракелян, О.И. Громова [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. — 2022. — Т. 23, № S3. — С. 52.

90. Роль эпикардальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова, А.Е. Брагина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2020. — Т. 19, № 6. — С. 2707. — DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2707

91. Сахарный диабет 2-го типа: клинические рекомендации против реальной клинической практики / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, А.В. Железнякова [и др.] // Терапевтический архив. — 2023. — Т. 95, № 10. — С. 833–838. — DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202424

92. Сережина, Е.К. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / Е.К. Сережина, А.Г. Обрезан // Кардиология. — 2021. — Т. 61, №8. — С. 68-75.

93. Синдром обструктивного апноэ сна — фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / А.В. Демьяненко, В.И. Стеклов, Н.В. Морозова [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2025. — Т. 346, № 4. — С. 51-59. — DOI: 10.52424/00269050-2025-346-4-51

94. Синяева, А.С. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов, К.А. Мосейчук // Кардиологический вестник. — 2022. — Т. 17, № 2-2. — С. 60.

95. Синяева, А.С. Возможности неинвазивной диагностики фиброза миокарда. / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // Терапия. — 2023. — Т. 9, № S7 (69). — С. 373.

96. Синяева, А.С. Молекулярные пути прогрессирования фиброза миокарда. Возможности терапии / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // Наука молодых (Eruditio Juvenium). — 2024. — Т. 12, № 3. — С. 478–487. — DOI: 10.23888/HMJ2024123478-487

97. Синяева, А.С. Портрет пациента с фибрилляцией предсердий / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // Кардиологический вестник. — 2024. — Т. 19, № 2-2. — С. 123.

98. Синяева, А.С. Ассоциации факторов риска с исходами у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2025. — Т. 14, № 2. — С. 32-40. — DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-2-32-40

99. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования / А.А. Иванова, О.Н. Джигоева, Е.А. Лавренова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 5. — С. 3565. — DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3565

100. Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий / С.В. Григорян, Л.Г. Азарпетян, К.Г. Адамян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2018. — Т. 17, № 6. — С. 26-31. — DOI: 10.15829/1728-8800-2018-6-26-31

101. Стратификация риска возникновения фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования: значение деформации левого предсердия / К.Г. Ганев, М.А. Саидова, Э.Е. Власова [и др.] // Новое в хирургии и кардиологии Дагестана : Материалы X Республиканской научно-практической конференции, Махачкала, 25 апреля 2023 года. — Махачкала : Дагестанский государственный медицинский университет, 2023. — С. 147-148.

102. Татарский, Б.А. Фибрилляция предсердий: маркер или фактор риска развития инсульта / Б.А. Татарский, Д.А. Напалков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2023. — Т. 19, № 1. — С. 83-88. — DOI: 10.20996/1819-6446-2023-01-06

103. 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. — DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594

104. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: современное представление о патогенезе, диагностике и лечении / М.А. Киргизова, Р.Е. Баталов, Б.А. Татарский [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. — 2019. — Т. 34, № 3. — С. 13-20. — DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-13-20

105. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с артериальной гипертензией / В. Волков, Ф. Бабаев, А. Карлов [и др.] // Врач. — 2011. — № 9 — С. 69-71.

106. Фибрилляция предсердий: клинические рекомендации. Краткий обзор / О.Ш. Ойноткинова, Г.Е. Ройтберг, С.Т. Мацкеплишвили [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2024. — Т. 20, № 43. — С. 8-16. — DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-43-8-16

107. Фибрилляция предсердий: механизмы развития, подходы и перспективы терапии / О.В. Сапельников, А.А. Куликов, Д.И. Черкашин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2020. — Т.16, № 1. — С. 118–125. — DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-15

108. Хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий: обновления и перспективы / В.Н. Ларина, И.К. Скиба, А.С. Скиба [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2022. — Т. 27, № 7. — С. 183-190. — DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5018

109. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: современное состояние проблемы / А.А. Щендрыгина, К.А. Жбанов, Е.В. Привалова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2021. — Т. 17, № 3. — С. 476-483. — DOI: 10.20996/1819-6446-2021-05-01

110. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации / С.Н. Терещенко, А.С. Галявич, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 11. — С. 311-374.

111. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации / А.С. Галявич, С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 11. — С. 6162. — DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162

112. Хусейнова, М.Х. Артериальная гипертония и её влияние на развитие сердечной недостаточности: от полиорганного поражения к функциональным расстройствам / М.Х. Хусейнова, М.А. Ходжиев, М.Э. Раджабзода // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». — 2024. — Т. 5, № 3. — С. 26-39. — DOI: 10.54538/2707-5265-2024-5-3-26-39

113. Шляхто, Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 1. — С. 5351. — DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5351

114. Экономический ущерб от артериальной гипертензии, обусловленный ее вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации / Ю.А. Баланова, А.В. Концевая, А.О. Мырзаматова [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2020. — Т.16, № 3. — Р. 415-423. — DOI: 10.20996/1819-6446-2020-05-03

115. Эктопическая жировая ткань: Частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 6. — С. 50-56. — DOI: 10.15829/1728-8800-2024-3980

116. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста beta1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? / Е.Л. Заславская, В.А. Ионин, С.Е. Нифонтов [и др.] // Артериальная гипертензия. — 2018. — Т. 24, № 3. — С. 281-292. — DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-3-281-292

117. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо / Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Н.Д. Баженов [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17, № 3. — С. 316-325. — DOI: 10.14341/omet12614

118. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И. Булаева [и др.] // Кардиология. — 2018. — Т. 58, №7. — С. 59-65. — DOI: 10.18087/cardio.2018.7.10145

119. ЭПОХА-ХСН — зеркало проблем лечения сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике / И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев [и др.] // Кардиология. — 2024. — Т. 64, № 11. — С. 48-61. — DOI: 10.18087/cardio.2024.11.n2808

120. Яшин, С. М. Атриопатия и фибрилляция предсердий. Часть I / С.М. Яшин, Ю.В. Шубик // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2022. — Т. 17, Вып. 4. — С. 254–271. — DOI: 10.21638/spbu11.2022.402

121. 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. — Vol. 42, N 36. — P. 3599-3726. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

122. 2023 Focused Update of the 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.* — 2023. — Vol. 44, N 37. — P. 3627-3639. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195

123. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / I.C. Van Gelder, M. Rienstra, K.V. Bunting [et al.] // *European Heart Journal.* — 2024. — Vol. 45, N 36. — P. 3314–3414, — DOI: 10.1093/eurheartj/ehae176

124. 24-Hour ambulatory blood pressure telemonitoring in patients at risk of atrial fibrillation: results from the TEMPLAR project / S. Omboni, T. Ballatore, F. Rizzi [et al.] // *Hypertens Res.* — 2022. — Vol. 45. — P. 1486–95. — DOI: 10. 1038/s41440-022-00932-1

125. 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. — Vol. 386. — P. 154–62.

126. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study) / A.M. Chamberlain, S.K. Agarwal, A.R. Folsom [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2011. — Vol. 107, N 1. — P. 85–91.

127. A comparison of the CHARGE–AF and the CHA2DS2–VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study / I.E. Christophersen, Y. Xiaoyan, M.G. Larson [et al.] // *Am Heart J.* — 2016. — Vol. 178. — P. 45–54. — DOI: 10.1016/j.ahj.2016.05.004

128. A Critical Appraisal of Clinical Utility, Challenges, and Future Research — A Consensus Document Endorsed by the International Society of Electrophysiology and the International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology / L.Y. Chen, A.L.P. Ribeiro, P.G. Platonov [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* — 2022. — Vol. 15, N 4. — P. e010435. — DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010435

129. A High-Protein Diet Promotes Atrial Arrhythmogenesis via Absent-in-Melanoma Inflammasome / J. Song, J. Wu, D.J. Robichaux [et al.] // *Cells.* — 2024. — Vol. 13, N 2. — P. 108.

130. A Mouse Model of Atrial Fibrillation in Sepsis. / A. Bapat, M.J. Schloss, M. Yamazoe [et al.] // *Circulation.* — 2023. — Vol. 147, N 13. — P. 1047-1049.

131. A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study / F.D.R. Hobbs, D.A. Fitzmaurice, J. Mant [et al.] // *Health Technol Assess.* — 2005. — Vol. 9, N 40. — P. 1–74.

132. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / Y.N.V. Reddy, R.E. Carter, M. Obokata [et al.] // *Circulation.* — 2018. — Vol. 138. — P. 861–870. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646

133. Abhayaratna, W.P. Aortic stiffness for the detection of preclinical left ventricular diastolic dysfunction: pulse wave velocity versus pulse pressure / W.P. Abhayaratna, W. Srikusalanukul, M.M. Budge // *J Hypertens.* — 2008. — Vol. 26 — P. 758–64.

134. Abnormal P-Wave axis and ischemic stroke: the ARIC study (Atherosclerosis Risk In Communities) / A. Maheshwari, F.L. Norby, E.Z. Soliman [et al.] // *Stroke.* — 2017. — Vol. 48. — P. 2060–2065. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017226

135. Advanced interatrial block and ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities study / W.T. O’Neal, H. Kamel, Z.M. Zhang [et al.] // *Neurology.* — 2016. — Vol. 87. — P. 352–356. — DOI: 10.1212/WNL.0000000000002888

136. Advanced interatrial block predicts ineffective cardioversion of atrial fibrillation: a FinCV2 cohort study / A. Relander, T. Hellman, T. Vasankari [et al.] // *Ann Med.* — 2021. — Vol. 53. — P. 722–729. — DOI: 10.1080/07853890.2021.1930139

137. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: The “Bayes’ Syndrome-HF” study / L.A. Escobar-Robledo, A. Bayés-de-Luna, J. Lupón [et al.]. // *Int J Cardiol.* — 2018. — Vol. 271. — P. 174–180. — DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.05.050

138. AFFIRM Investigators. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study / S.D. Corley, A.E. Epstein, J.P. DiMarco [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 1509–1513.

139. Aging modulates the substrate and triggers remodeling in atrial fibrillation / Y.K. Lin, Y.A. Chen, T.I. Lee [et al.] // *Circ J.* — 2018. — Vol. 82. — P. 1237–44.

140. Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. / A. Voskoboinik, J.M. Kalman, A. De Silva [et al.] // *New England Journal of Medicine.* — 2020. — Vol. 382. — P. 20–28.

141. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association / L.Y. Chen, M.K. Chung, L.A. Allen [et al.] // *Circulation.* — 2018. — Vol. 137. — P. e623–e644.

142. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction / Z.I. Attia, P.A. Noseworthy, F. Lopez-Jimenez [et al.] // *Lancet.* — 2019. — Vol. 394. — P. 861–867.

143. Analysis of the association between electrocardiographic p-wave characteristics and atrial fibrillation in the REGICOR study / A. Massó-van Roessel, L.A. Escobar-Robledo, I.R. Dégano [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* — 2017. — Vol. 70. — P. 841–847. — DOI: 10.1016/j.rec.2017.02.019

144. Anumonwo, J.M. Triple threat: adiposity, aging, atrial fibrillation / J.M. Anumonwo, J. Jalife, D.R. Goldstein // *Aging* (Albany NY). — 2017. — Vol. 9. — P. 2235–6.

145. Assessment of left atrial mechanical function and synchrony in paroxysmal atrial fibrillation with two-dimensional speckle tracking echocardiography / Z. Shang, D. Su, T. Cong [et al.] // *Echocardiography*. — 2017. — Vol. 34. — P. 176–183. — DOI: 10.1111/echo.13434

146. Association between interatrial block, left atrial fibrosis, and mechanical dyssynchrony: electrocardiography-magnetic resonance imaging correlation / L. Ciuffo, V. Bruna, M. Martínez-Selles [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol*. — 2020. — Vol. 31. — P. 1719–1725. — DOI: 10.1111/jce.14608

147. Association between left atrial epicardial fat, left atrial volume, and the severity of atrial fibrillation / A.R. Van Rosendael, J.M. Smit, M. El'Mahdiui [et al.] // *Europace*. — 2022. — Vol. 24. — P. 1223–1228. — DOI: 10.1093/europace/euac031

148. Association of abnormal P-wave indices with dementia and cognitive decline over 25 years: ARIC-NCS (The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study) / A. Gutierrez, F.L. Norby, A. Maheshwari [et al.] // *J Am Heart Assoc*. — 2019. — Vol. 8. — P. e014553. — DOI: 10.1161/JAHA.119.014553

149. Association of atrial fibrillation with mortality and disability after ischemic stroke / E.R. McGrath, M.K. Kapral, J. Fang [et al.] // *Neurology*. — 2013. — Vol. 81. — P. 825–32.

150. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study / N.F. Marrouche, D. Wilber, G. Hindricks [et al.] // *JAMA*. — 2014. — Vol. 311, N 5. — P. 498–506. — DOI: 10.1001/jama.2014.3

151. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The KP-RHYTHM Study / A.S. Go, K. Reynolds, J. Yang [et al.] // *JAMA Cardiol*. — 2018. — Vol. 3. — P. 601–608.

152. Association of cumulative systolic blood pressure with left atrial function in the setting of normal left atrial size: the atherosclerosis risk in communities (ARIC)

study / J.R. Van't Hof, R. Parikh, E.D. Moser [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2024. — Vol. 37, N 9. — P. 884-893. — DOI: 10.1016/j.echo.2024.04.015

153. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation / I. Abe, Y. Teshima, H. Kondo [et al.] // *Heart rhythm.* — 2018. — Vol. 15, N 11 — P. 1717-27.

154. Association of P-Wave abnormalities with sudden cardiac and cardiovascular death: the ARIC study / A. Maheshwari, F.L. Norby, E.Z. Soliman [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* — 2021. — Vol. 14. — P. e009314. — DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009314

155. Associations of epicardial, abdominal, and overall adiposity with atrial fibrillation / C. Wong, M. Sun, A. Odutayo [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* — 2016. — Vol. 9. — P. e004378. — DOI: 10.1161/CIRCEP.116.004378

156. Atrial AMP-activated protein kinase is critical for prevention of dysregulation of electrical excitability and atrial fibrillation / K.N. Su, Y. Ma, M. Cacheux [et al.] // *JCI insight.* — 2022. — Vol. 7, N 8. — P. e141213. — DOI: 10.1172/jci.insight.141213

157. Atrial cardiomyopathy revisited — evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / A. Goette, D. Corradi, D. Dobrev [et al.] // *Europace.* — 2024. — Vol. 26, N 9. — DOI: 10.1093/europace/eaue204

158. Atrial cardiomyopathy: an emerging cause of the embolic stroke of undetermined source / Y. Ning, G. Tse, G. Luo, G. Li // *Front Cardiovasc Med.* — 2021. — Vol. 8. — P. 674612.

159. Atrial disease and heart failure: the common soil hypothesis proposed by the heart failure association of the European Society of Cardiology / A.J.S. Coats, S. Heymans, D. Farmakis [et al.] // *Eur Heart J.* — 2022. — Vol. 43 — P. 863–7. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehab834

160. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation / Y.N.V. Reddy, M. Obokata, F.H. Verbrugge [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2020. — Vol. 76. — P. 1051–1064.

161. Atrial fibrillation ablation outcome is predicted by left atrial remodeling on MRI / C. McGann, N. Akoum, A. Patel [et al.] // *Circ Arrhythmia Elec.* — 2014. — Vol. 7, N 1. — P. 23-30. — DOI: 10.1161/Circep.113.000689

162. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week / H-C. Diener, R.G. Hart, P.J. Koudstaal [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2019. — Vol. 73. — P. 612–619.

163. Atrial fibrillation and heart failure: epidemiology, pathophysiology, prognosis, and management / J.P. Ariyaratnam, D.H. Lau, P. Sanders [et al.] // *Card Electrophysiol Clin.* — 2021. — Vol. 13. — 47–62.

164. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria / P. Haemers, H. Hamdi, K.Guedj [et al.] // *Eur Heart J.* — 2017. — Vol. 38. — P. 53–61.

165. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circ Res.* — 2017. — Vol. 120. — P. 1501–1517.

166. Atrial fibrosis by late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging and catheter ablation of atrial fibrillation: 5-year follow-up data / M.G. Chelu, J.B. King, E.G. Kholmovski [et al.] // *J Am Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7, N 23. — P. e006313. — DOI: 10.1161/JAHA.117.006313

167. Atrial function is altered in lone paroxysmal atrial fibrillation in male endurance veteran athletes / A. Hubert, V. Galand, E. Donal [et al.] // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2018. — Vol. 19 — P. 145–153.

168. Atrial Myocyte NLRP3/CaMKII Nexus Forms a Substrate for Postoperative Atrial Fibrillation / J. Heijman, A.P. Muna, T. Veleva [et al.] // *Circulation research.* — 2020. — Vol. 127, N 8. — P. 1036-55.

169. Atrial-Specific LKB1 Knockdown Represents a Novel Mouse Model of Atrial Cardiomyopathy With Spontaneous Atrial Fibrillation / M.M. Hulsurkar, S.K. Lahiri, O. Moore [et al.] // *Circulation*. — 2021. — Vol. 144, N 11. — P. 909-12.

170. Automatic diagnosis of the 12-lead ECG using a deep neural network / A.H. Ribeiro, M.H. Ribeiro, G.M.M. Paixão [et al.] // *Nat Commun*. — 2020. — Vol. 11. — P. 1760. — DOI: 10.1038/s41467-020-15432-4

171. Belyuk, N.S. Risk factors of atrial fibrillation / N.S. Belyuk, V.A. Snezhitskiy // *Journal of the Grodno State Medical University*. — 2020. — Vol. 18, N 1. — P. 73–78. — DOI: 10.25298/2221-8785-2020-18-1-73-78

172. Biomarkers for the identification of cardiac fibroblast and myofibroblast cells / E. Tarbit, I. Singh, J.N. Peart, R.B. Rose'Meyer // *Heart Fail Rev*. — 2019. — Vol. 24, N 1. — P. 1-15.

173. Borlaug, B.A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction / B.A. Borlaug // *Nat Rev Cardiol*. — 2020. — Vol. 17. — P. 559–73.

174. C2 HEST Score and Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Poststroke Patients: A French Nationwide Study Am / Yan-Guang Li [et al.] // *J Am Heart Assoc*. — 2019. — Vol. 8, N 13. — P. e012546. — DOI: 10.1161/JAHA.119.012546

175. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction / S.F. Nagueh, S.M. Chang, F. Nabi [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. — 2017. — Vol. 10, N 9. — P. e006547.

176. Cardiovascular hypertension-mediated organ damage in hypertensive urgencies and hypertensive outpatients / F. Vallelonga, M. Cesareo, L. Menon [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. — 2022. — Vol. 9. — P. 889554. — DOI: 10.3389/fcvm.2022.889554

177. CHADS2 score predicts atrial fibrillation following cardiac surgery / S. Sareh, W. Toppen, L. Mukdad [et al.] // *J Surg Res*. — 2014. — Vol. 190, N 2 — P. 407-12. — DOI: 10.1016/j.jss.2014.02.007

178. Chan, N-Y. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram / N-Y. Chan, C-C. Choy // *Heart*. — 2017. — Vol. 103. — P. 24–31.

179. Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction across the range of left ventricular ejection fraction / S. Rosch , K.P. Kresoja, C. Besler [et al.] // *Circulation*. — 2022. — Vol. 146. — P. 506–18.

180. Chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnostic and prognostic value of left atrial size / A. Rossi, M. Cicoira, V.G. Florea [et al.] // *Int J Cardiol*. — 2006. — Vol. 110. — P. 386–92.

181. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. / E. Svennberg, L. Friberg, V. Frykman [et al.] // *Lancet*. — 2021. — Vol. 398. — P. 1498–506. — DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01637-8.

182. Clinical utility of CHADS2 and CHA2DS2-VASc scoring systems for predicting postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery / S-K. Chua, K-G. Shyu, M-J. Lu, [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. — 2013. — Vol. 146, N 4. — P. 919–926.

183. Clinical Utility of Left Atrial Asynchrony and Mechanical Function in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy / O. Candan, C. Gecmen, M. Kahyaolu [et al.] // *Acta Cardiol Sin*. — 2022. — Vol. 38. — P. 141–150. — DOI: 10.6515/ACS.202203_38(2).20210930A

184. Comparing outcomes in asymptomatic and symptomatic atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 81,462 patients / D. Sgreccia, M. Manicardi, V.L. Malavasi [et al.] // *J Clin Med*. — 2021. — Vol. 10. — P. 3979. — DOI: 10.3390/jcm10173979

185. Comparison of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry / J. Kornej, G. Hindricks, J. Kosiuk [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. — 2014. — Vol. 7, N 2. — P. 281–7.

186. Correlation of left atrial strain and Doppler measurements with invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction / M. Cameli, S. Sparla, M. Losito [et al.] // *Echocardiography*. — 2016. — Vol. 33, N 3. — P. 398-405.

187. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations: a systematic review in patients with heart failure with preserved ejection fraction / J.F. Nauta, Y.M. Hummel, P. van der Meer [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2018. — Vol. 20. — P. 1303-1311.

188. Cosansu, K. Is epicardial fat thickness associated with acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation? / K. Cosansu, S. Yilmaz // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* — 2020. — Vol. 29, N 7. — P. 104900. — DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104900

189. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: Imaging approach based on histological 17 observation / Y. Ishii, I. Abe, S. Kira [et al.] // *Heart Rhythm O2.* — 2021. — Vol. 2, N 4. — P. 311-23.

190. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Obokata, Y.N.V. Reddy, V. Melnovsky [et al.] // *Eur Heart J.* — 2019. — Vol. 40. — P. 689–97.

191. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure / K. Inoue, F.H. Khan, E.W. Remme [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* — 2022. — Vol. 23. — P. 61–70. — DOI: 10.1093/ehjci/jeaa415

192. Development and Validation of a Prediction Model for Atrial Fibrillation Using Electronic Health Records / O.L. Hulme, S. Khurshid, L-C. Weng [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* — 2019. — Vol. 5. — P. 1331–1341.

193. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study / R.B. Schnabel, L.M. Sullivan, D. Levy [et al.] // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 739–745. — DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60443-8.

194. Diagnostic value of reduced left atrial compliance during ergometry exercise in heart failure with preserved ejection fraction / T. Harada, K. Kagami, T. Shina [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2023. — Vol. 25. — P. 1293–303.

195. Diastolic bicycle stress echocardiography: normal reference values in a middle age population / V. Schiano-Lomoriello, C. Santoro, G. de Simone [et al.] // *International Journal of Cardiology*. — 2015. — Vol. 3. — P. 181-191.

196. Diastolic dysfunction in hypertension: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment / C.I. Ottosen, N. Wilson, Riccardo M. Inciardi [et al.] // *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. — 2024. — Vol. 25. — P. 1525–1536. — DOI: 10.1093/ehjci/jeae178

197. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study / E. Belyavskiy, D.A. Morris, A.K. Radhakrishnan [et al.] // *ESC Heart Failure*. — 2019. — Vol. 6, N 1. — P. 146-153. — DOI: 10.1002/ehf2.12375

198. Dilaveris, P.E. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact / P.E. Dilaveris, H.L. Kennedy // *Clin Cardiol*. — 2017. — Vol. 40. — P. 413–418.

199. Disproportionate left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction among participants of the PROMIS-HFpEF study / R.B. Patel, C.S.P. Lam, S. Svedlund [et al.] // *Sci Rep*. — 2021. — Vol. 11. — P. 4885.

200. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT / I.C. Van Gelder, J.S. Healey, H.J.G.M. Crijns [et al.] // *Eur Heart J*. — 2017. — Vol. 38. — P. 1339–1344. — PubMed: 28329139.

201. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation / E. Donal, G.Y. Lip, M. Galderisi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. — 2016. — Vol. 17 — P. 355–83. — DOI: 10.1093/ehjci/jev354

202. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8th AFNET/EHRA consensus conference / R.B. Schnabel, E.A. Marinelli, E. Arbelo [et al.] // *Europace*. — 2023. — Vol. 25. — P. 6–27. — DOI: 10.1093/europace/euac062

203. Early-Onset Atrial Fibrillation and the Prevalence of Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes / Z.T. Yoneda, K.C. Anderson, J.A. Quintana [et al.] // *JAMA Cardiol*. — 2021. — Vol. 6, N 12. — P. 1371-9.

204. Echocardiographic Parameters to Predict Atrial Fibrillation in Clinical Routine — The EAHsy-AF Risk Score. *Front / J.T. Sieweke, J. Hagemus, S. Biber, // Cardiovasc. Med.* — 2022. — Vol. 9. — P. 851474. — DOI: 10.3389/fcvm.2022.851474

205. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicenter EACVI Euro-Filling study / P. Lancellotti, M. Galderisi, T. Edvardsen [et al.] // *Eur Heart J — Cardiovascular Imaging.* — 2017. — Vol. 18. — P. 961-968.

206. Effect of a Home-Based Wearable Continuous ECG Monitoring Patch on Detection of Undiagnosed Atrial Fibrillation: The mSToPS Randomized Clinical Trial / S.R. Steinhubl, J. Waalen, A.M. Edwards [et al.] // *JAMA.* — 2018. — Vol. 320. — P. 146–155.

207. Effect of Screening for Undiagnosed Atrial Fibrillation on Stroke Prevention / R.D. Lopes, S.J. Atlas, A.S. Go [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2024. — Vol. 84, N 21. — P. 2073-2084. — DOI: 10.1016/j.jacc.2024.08.019

208. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J.M. Kalman, L. Aguinaga [et al.] // *Europace.* — 2016. — Vol. 18. — P. 1455–1490. — DOI: 10.1093/europace/euw161

209. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. / R.G. Hart, L. Catanese, K.S. Perera [et al.] // *Stroke.* — 2017. — Vol. 48. — P. 867–72.

210. Enhanced Cardiomyocyte NLRP3 Inflammasome Signaling Promotes Atrial Fibrillation / C. Yao, T. Veleva, L. Scott [et al.] // *Circulation.* — 2018. — Vol. 138, N 20. — P. 2227-2242. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035202

211. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality / C.J. Nalliah, J.R. Bell, A.J.A. Raaijmakers [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2020. — Vol. 76, N 10. — P. 1197-211.

212. Epicardial Adipose Tissue: A Novel Potential Imaging Marker of Comorbidities Caused by Chronic Inflammation / M.G. Tarsitano, C. Pandozzi, G. Muscogiuri [et al.] // *Nutrients.* — 2022. — Vol. 14, N 14. — P. 2926. — DOI: 10.3390/nu14142926

213. Epicardial Fibrosis Explains Increased Endo-Epicardial Dissociation and Epicardial Breakthroughs in Human Atrial Fibrillation / A. Gharaviri, E. Bidar, M. Potse [et al.] // *Frontiers in physiology*. — 2020. — Vol. 11. — P. 68.

214. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot / E.S. Mazur, V.V. Mazur, N.D. Bazhenov [et al.] // *Obesity and metabolism*. — 2020. — Vol. 17, N 3. — P. 316-325.— DOI: 10.14341/omet12614

215. Epidemiology of atrial fibrillation in a representative sample of the European part of the Russian Federation. Analysis of EPOCH-CHF study / Yu.V. Mareev, D.S. Polyakov, N.G. Vinogradova [et al.] // *Kardiologiya*. — 2022. — Vol. 62, N 4. — P. 12-19. — DOI: 10.18087/cardio.2022.4.n1997

216. Epidemiologic Features of Chronic Atrial Fibrillation — The Framingham Study / W.B. Kannel, R.D. Abbott, D.D. Savage [et al.] // *N Engl J Med*. — 1982. — Vol. 306. — P. 1018–10122.

217. Epistatic interaction of PDE4DIP and DES mutations in familial atrial fibrillation with slow conduction / M.D. Abou Ziki, N. Bhat, A. Neogi [et al.] // *Human mutation*. — 2021. — Vol. 42, N 10 — P. 1279-93.

218. Ernault, A.C. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review / A.C. Ernault, V.M.F. Meijborg, R. Coronel // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2021. — Vol. 78, N 17. — P. 1730-45.

219. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *Eur Heart J*. — 2021. — Vol. 42, N 5. — P. 373-498. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612

220. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / J.W. McEvoy, C.P. McCarthy, R.M. Bru-

no [et al.] // *Eur Heart J.* — 2024. — Vol. 45, N 38. — P. 3912-4018. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehae178

221. ESC Working Group on e-Cardiology Position Paper: accuracy and reliability of electrocardiogram monitoring in the detection of atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients / P.E. Dilaveris, C-K. Antoniou, E.G. Caiani [et al.] // *Eur Heart J.* — 2022. — Vol. 3. — P. 341–358.

222. Estimated stroke risk, yield, and number needed to screen for atrial fibrillation detected through single time screening: a multicountry patient-level meta-analysis of 141, 220 screened individuals / N. Lowres, J. Olivier, T-F. Chao [et al.] // *PLoS Med.* — 2019. — Vol. 16. — P. e1002903.

223. Eurasian guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with obesity (2022) / I.E. Chazova, Yu.V. Zhernakova, N.V. Blinova [et al.] // *Eurasian Heart Journal.* — 2022. — Vol. 3, N 40. — P. 6-56. — DOI: 10.38109/10.38109/2225-1685-2022-3-6-56

224. Excessive atrial ectopy and short atrial runs increase the risk of stroke beyond incident atrial fibrillation / B.S. Larsen, P. Kumarathurai, J. Falkenberg [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2015. — Vol. 66. — P. 232–41.

225. Executive summary of the KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease: an update based on rapidly emerging new evidence. / P. Rossing, M.L. Caramori, J.C.N. Chan [et al.] // *Kidney Int.* — 2022. — Vol. 102. — P. 990–999.

226. Exercise Stress Echocardiography in the Diagnostic Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / T. Harada, K. Kagami, T. Kato [et al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* — 2022. — Vol. 9, N 3. — P. 87. — DOI: 10.3390/jcdd9030087

227. Fibrillazione Atriale in Italia. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project / L. Di Carlo Bellino, F. Zaninell, A. Baldereschi [et al.] // *Europace.* — 2019. — Vol. 21, N 10. — P. 1468-75. — DOI: 10.1093/europace/euz141

228. Galderisi, M. Diagnosis and management of left ventricular diastolic dysfunction in the hypertensive patient / M. Galderisi // *Am J Hypertens.* — 2011. — Vol. 24. — P. 507–17.

229. Gardner, J.D. Is It Time to Incorporate the Left Atrial Size to the Current Stroke Risk Scoring Systems for Atrial Fibrillation / J.D. Gardner, W.P. Skelton, R.N. Khouzam // *Curr Probl Cardiol.* — 2016. — Vol. 41. — P. 251–259.

230. Genetic Factors Altering Immune Responses in Atrial Fibrillation: JACC Review Topic of the Week / S. Ninni, D. Dombrowicz, Menno de Winther [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2024. — Vol. 83, N 12. — P. 1163-1176. — DOI: 10.1016/j.jacc.2023.12.034

231. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation / L-C. Weng, S.R. Preis, O.L. Hulme [et al.] // *Circulation.* — 2018. — Vol. 137. — P. 1027–1038.

232. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / C.J.L. Murray, A.Y. Aravkin, P. Zheng [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 396. — P. 1223–49. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2

233. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990–2022 / G.A. Mensah, V. Fuster, C.J.L. Murray [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2023. — Vol. 82. — P. 2350–473. — DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007

234. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries / K.T. Mills, J.D Bundy, T.N. Kelly [et al.] // *Circulation.* — 2016. — Vol. 134. — P. 441–450. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912

235. Guichard, J.B. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad? / J.B. Guichard, S. Nattel // *J Am Coll Cardiol.* — 2017. — Vol. 70. — P. 756–65.

236. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome / Y. Zhang, S. Zhang, B. Li [et al.] // *Cardiovascular research.* — 2022. — Vol. 118, N 3. — P. 785-97.

237. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications / M. Gawałko, T.A. Agbaedeng, A. Saljic [et al.] // *Cardiovascular research*. — 2021. — Vol. 118, N 11. — P. 2415-27.

238. 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. — P. 715-731.

239. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC state-of-the-art review / K. McHugh, A.D. DeVore, J. Wu [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2019. — Vol. 73. — P. 602–611.

240. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, J.L. Januzzi, D. Bruemmer [et al.] // *Diabetes Care*. — 2022. — Vol. 45. — P. 1670–1690.

241. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction / S. Istratoaie, L. Gargani, Bogdan A. Popescu [et al.] // *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. — 2024. — Vol. 25. — P. 1505–1516. — DOI: 10.1093/ehjci/jeae183

242. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Pieske, C. Tschope, R.A. de Boer [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2020. — Vol. 22. — P. 391–412.

243. Huynh, K. Novel macrophage targets for the treatment of atrial fibrillation / K. Huynh // *Nat Rev Cardiol*. — 2023. — Vol. 20, N 10. — P. 648.

244. Hypertension call to action: will we respond to the call with action? / S.K. Mayfield, K. Foti, A.E. Moran [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2022. — Vol. 35. — P. 214–6. — DOI: 10.1093/ajh/hpab191

245. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology / G. Iacobellis // *Nat Rev Cardiol*. — 2022. — Vol. 19, N 9. — P. 593-606. — DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9

246. Identification of patients with atrial fibrillation in general practice: a study of screening methods / M. Sudlow, H. Rodgers, R.A. Kenny, R. Thomson // *BMJ*. — 1998. — Vol. 317. — P. 327–328.

247. Impact of P-wave indices in prediction of atrial fibrillation-Insight from loop recorder analysis / F. Kreimer, A. Aweimer, A. Pflaumbaum [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2021. — Vol. 26. — P. e12854. — DOI: 10.1111/anec.12854

248. Impacts of a high-fat diet 1 on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice / N. Suffee, E. Baptista, J. Piquereau [et al.] // *Cardiovascular research.* — 2022. — Vol. 118, N 15. — P. 3126-39.

249. Impaired AMP-Activated Protein 6 Kinase Signaling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction-Associated Atrial Fibrillation / D.Tong, G.G. Schiattarella, N. Jiang [et al.] // *Circulation.* — 2022. — Vol. 146, N 1. — P. 73-76. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.058301

250. Importance of combined left atrial size and estimated pulmonary pressure for clinical outcome in patients presenting with heart failure with preserved ejection fraction / E. Donal, L.H. Lund, E. Oger [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* — 2017. — Vol. 18. — P. 629–35.

251. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients / T. Wilke, A. Groth, S. Mueller [et al.] // *Europace.* — 2013. — Vol. 15. — P. 486–493. — DOI: 10.1093/europace/eus333

252. Incremental value of left atrial mechanical dispersion over CHA2 DS2 — VASc score in predicting risk of thrombus formation / K. Kupczynska, B.W. Michalski, D. Miskowiec [et al.] // *Echocardiography.* — 2018. — Vol. 35. — P. 651–660.

253. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology / D. Dobrev, J. Heijman, R. Hiram, N. Li [et al.] // *Nature Reviews Cardiology.* — 2023. — Vol. 20, N 3. — P. 145-67.

254. Integration of imaging and circulating biomarkers in heart failure: a consensus document by the Biomarkers and Imaging Study Groups of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / B. Moura, A. Aimo, A. Al Mohammad [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2021. — Vol. 23. — P. 1577-1596.

255. Interatrial block and cognitive impairment in the BAYES prospective registry / M. Martínez-Sellés, M.E. Martínez-Larrú, M. Ibarrola [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2020. — Vol. 321. — P. 95–98. — DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.006

256. Interatrial Block Predicts Atrial fibrillation and total mortality in patients with cardiac resynchronization therapy / J. Jacobsson, J. Carlson, C. Reitan // *Cardiology*. — 2020. — Vol. 145. — P. 720–729. — DOI: 10.1159/000509916.

257. Janardhanan, R. Therapeutic approaches to diastolic dysfunction / R. Janardhanan, A.S. Desai, S.D. Solomon // *Curr Hypertens Rep*. — 2009. — Vol. 11, — P. 283–91.

258. Kitzman, D.W. The HFpEF obesity phenotype: the elephant in the room / D.W. Kitzman, S.J. Shah // *J Am Coll Cardiol*. — 2016. — Vol. 68. — P. 200–203.

259. Kottkamp, H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications / H. Kottkamp // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. — 2012. — Vol. 23, N 7. — P. 797–799. — DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x

260. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation / M.V. Perez, K.W. Mahaffey, H. Hedlin [et al.] // *N Engl J Med*. — 2019. — Vol. 381. — P. 1909–1917. — PubMed: 31722151.

261. Left atrial disease and left atrial reverse remodelling across different stages of heart failure development and progression: a new target for prevention and treatment / R.M. Inciardi, A. Bonelli, T. Biering-Sorensen [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2022. — Vol. 24. — P. 959–75.

262. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome / A.G. Ovchinnikov, A. Potekhina, E. Belyavskiy [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound*. — 2022. — Vol. 50, N 8. — P. 1073-1083. — DOI: 10.1002/jcu.23318

263. Left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis / M.S. Khan, M.M. Memon, M.H. Murad [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2020. — Vol. 22. — P. 472–85.

264. Left atrial function predicts atrial arrhythmia recurrence following ablation of long-standing persistent atrial fibrillation / H.R. Khan, H.Y. Yakupoglu, I. Kralj-

Hans [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. — 2023. — Vol. 16, N 6. — P. e015352. — DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.123.015352

265. Left atrial mechanical dispersion assessed by strain echocardiography as an independent predictor of new-onset atrial fibrillation: a case-control study / H. Kawakami, S. Ramkumar, M. Nolan [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. — 2019. — Vol. 32, N 10. — P. 1268-1276. — DOI: 10.1016/j.echo.2019.06.002

266. Left atrial mechanics for secondary prevention from embolic stroke of undetermined source / L.E. Sade, S. Keskin, U. Can [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. — 2022. — Vol. 23. — P. 381–91. — DOI: 10.1093/ehjci/jeaa311

267. Left atrial reservoir strain combined with E/E' as a better single measure to predict elevated LV filling pressures in patients with coronary artery disease / J. Lin, H. Ma, L. Gao [et al.] // *Cardiovascular Ultrasound*. — 2020. — Vol. 18. — P. 11. — DOI: 10.1186/s12947-020-00192-4

268. Left atrial reservoir strain improves diagnostic accuracy of the 2016 ASE/EACVI diastolic algorithm in patients with preserved left ventricular ejection fraction: insights from the KARUM haemodynamic database / A. Venkateshvaran, H.O. Tureli, U.L. Faxen [et al.] // *Eur Heart J — Cardiovascular Imaging*. — 2022. — Vol. 23, N 2. — DOI: 10.1093/ehjci/jeac036

269. Left atrial sphericity in relation to atrial strain and strain rate in atrial fibrillation patients. / L. Hopman, P. Bhagirath, M.J. Mulder [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging*. — 2023. — Vol. 39, N9. — P. 1753-1763. — DOI: 10.1007/s10554-023-02866-2

270. Left atrial strain — an early marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension and paroxysmal atrial fibrillation / J. Jarasunas, A. Aidietis, S. Aidietiene // *Cardiovasc. Ultrasound*. — 2018. — Vol. 16, N 1. — P. 29. — DOI: 10.1186/s12947-018-0147-6

271. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction / Y.N.V. Reddy, M. Obokata, A. Egbe [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. — 2019. — Vol. 21. — P. 891-900. — DOI: 10.1002/ejhf.1464

272. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI / S.S. Kuppahally, N. Akoum, N.S. Burgon [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. — 2010. — Vol. 3. — P. 231-239. — DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.865683

273. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in Chinese patients with atrial fibrillation / Y.U. Wang, M. Li, L. Zhong [et al.] // *Cardiol Res Pract*. — 2020. — P. 1-8. — DOI: 10.1155/2020/5867617

274. Left atrial strain as sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in heart failure / A. Frydas, D.A. Morris, E. Belyavskiy [et al.] // *ESC Heart Failure*. — 2020. — Vol. 7. — P. 1956-1965. — DOI: 10.1002/ehf2.12820

275. Left atrial strain for categorization of left ventricular diastolic dysfunction / A. Singh, K. Addetia, F. Maffessanti [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img*. — 2017. — Vol. 10, N 7. — P. 735-743. — DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014

276. Left atrial strain imaging differentiates cardiac amyloidosis and hypertensive heart disease / K. Rausch, G.M. Scalia, K. Sato [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. — 2021. — Vol. 37. — P. 81-90. — DOI: 10.1007/s10554-020-01948-9

277. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study / A. Lundberg, J. Johnson, C. Hage [et al.] // *Clin. Res. Cardiol*. — 2019. — Vol. 108, N 6. — P. 703-715. — DOI: 10.1007/s00392-018-1399-8

278. Left Atrial Strain in Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction / Z. Ye, W.R. Miranda, D.F. Yeung [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. — 2020. — Vol. 33, N 12. — P. 1490-1499. — DOI: 10.1016/j.echo.2020.07.020

279. Left atrial strain in heart failure with preserved ejection fraction / S.M. Aung, A. Güler, Y. Güler [et al.] // *Herz*. — 2017. — Vol. 42, N 2. — P. 194-199 — DOI: 10.1007/s00059-016-4456-y

280. Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle? / G.E. Mandoli, N. Sisti, S. Mondillo, M. Cameli

// Heart Fail. Rev. — 2020. — Vol. 25, N 3. — P. 409–417. — DOI: 10.1007/s10741-019-09889-9

281. Left atrial strain provides incremental value for embolism risk stratification over CHA(2)DS(2)-VASc score and indicates prognostic impact in patients with atrial fibrillation / M. Obokata, K. Negishi, K. Kurosawa [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. — 2014. — Vol. 27. — P. 709–716.e4. — DOI: 10.1016/j.echo.2014.03.010

282. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of the art review / L. Thomas, T.H. Marwick, B.A. Popescu [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2019. — Vol. 73. — P. 1961-1977. — DOI: 10.1016/j.jacc.2019.01.059

283. Left atrial volume combined with atrial pump function identifies hypertensive patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation / N. Toh, H. Kanzaki, S. Nakatani [et al.] // Hypertension. — 2010. — Vol. 55, N 5. — P. 1150-6. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137760

284. Left atrial volume index and left ventricular global longitudinal strain predict new-onset atrial fibrillation in patients with transient ischemic attack / K.B. Pedersen, C. Madsen, N.C.F. Sandgaard [et al.] // Int J Cardiovasc Imaging. — 2019. — Vol. 35. — P. 1277–1286. — DOI: 10.1007/s10554-019-01586-w

285. Left atrial volume index is associated with cardioembolic stroke and atrial fibrillation detection after embolic stroke of undetermined source / K. Jordan, S. Yaghi, A. Poppas [et al.] // Stroke. — 2019. — Vol. 50. — P. 1997–2001. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025384

286. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: A meta-analysis / A. Njoku, M. Kannabhiran, R. Arora [et al.] // Europace. — 2018. — Vol. 20, N 1. — P. 33–42. — DOI: 10.1093/europace/eux013

287. 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. — Vol. 11. — P. e006350. — DOI: 10.1161/CIRCEP.118.006350.

288. Lip, G.Y. Atrial fibrillation in patients with hypertension: trajectories of risk factors in yet another manifestation of hypertensive target organ damage / G.Y. Lip // Hypertension. — 2016. — Vol. 68. — P. 544-545. — DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07901

289. Load dependency of left atrial strain in normal subjects / D. Genovese, A. Singh, V. Volpato [et al.] // Journal of The American Society of Echocardiography. — 2018. — Vol. 31, N 11. — P. 1121-1128. — DOI: 10.1016/j.echo.2018.07.016

290. Low P-wave amplitude (<0.1 mV) in lead I is associated with displaced inter-atrial conduction and clinical recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation / J.K. Park, J. Park, J.S. Uhm [et al.] // Europace. — 2016. — Vol. 18. — P. 384–391. — DOI: 10.1093/europace/euv028

291. Ma, J. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: mechanisms, clinical evaluation and management / J. Ma, Q. Chen, S. Ma // J Cell Mol Med. — 2021. — Vol. 25, N 6. — P. 2764-2775. — DOI: 10.1111/jcmm.16350

292. Mack, M. Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis / M. Mack, M. Yanagita // Kidney Int. — 2015. — Vol. 87, N 2. — P. 297-307. — DOI: 10.1038/ki.2014.287

293. Magnetic resonance imaging-guided fibrosis ablation for the treatment of atrial fibrillation: the ALICIA trial / F. Bisbal, E. Benito, A. Teis [et al.] // Circ Arrhythm Electrophysiol. — 2020. — Vol. 13. — P. e008707. — DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008707

294. McIntyre, W.F. Stroke Prevention for Patients with Atrial Fibrillation: Beyond the Guidelines / W.F. McIntyre, J. Healey // J Atr Fibrillation. — 2017. — Vol. 9, N 6. — P. 1475. — DOI: 10.4022/jafib.1475

295. Mechanoregulation of cardiac myofibroblast differentiation: implications for cardiac fibrosis and therapy / K.W. Yong, Y.H. Li, G.Y. Huang [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 2015. — Vol. 309, N 4. — P. 19. — DOI: 10.1152/ajpheart.00299.2015

296. Messerli, F.H. The transition from hypertension to heart failure: contemporary update / F.H. Messerli, S.F. Rimoldi, S. Bangalore // *JACC Heart Fail.* — 2017. — Vol. 5. — P. 543–551. — DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.012

297. Meta-analysis of echocardiographic quantification of left ventricular filling pressure / R. Jones, F. Varian, S. Alabed [et al.] // *ESC HeartFailure.* — 2021. — Vol. 8. — P. 566–576. — DOI: 10.1002/ehf2.13119

298. Mobile Health Technology to Improve Care for Patients With Atrial Fibrillation / Y. Guo, D.A. Lane, L. Wang [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2020. — Vol. 75, N 13. — P. 1523–1534. — DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.052

299. Mobile Photoplethysmographic Technology to Detect Atrial Fibrillation / Y. Guo, H. Wang, H. Zhang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2019. — Vol. 74. — P. 2365–2375. — DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.019

300. Morgan, S. Randomised trial of two approaches to screening for atrial fibrillation in UK general practice / S. Morgan, D. Mant // *Br J Gen Pract.* — 2002. — Vol. 52. — P. 373–374, 377–380.

301. Morillas, P. FAPRES Registry Researchers. Prevalence of atrial fibrillation and use of antithrombotics in hypertensive patients aged \geq 65 years. The FAPRES trial / P. Morillas, V. Pallarés, J. Llisterri [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* — 2010. — Vol. 63(8). — P. 943–950. — DOI: 10.1016/s1885-5857(10)70188-2

302. Mortality Among Patients With Early-Onset Atrial Fibrillation and Rare Variants in Cardiomyopathy and Arrhythmia Genes. / Z.T. Yoneda, K.C. Anderson, F. Ye [et al.] // *JAMA Cardiol.* — 2022. — Vol. 7, N 7. — P. 733-41. — DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0810

303. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / O.A. Smiseth, D.A. Morris, N. Cardim [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* — 2022. — Vol. 23. — P. e34–61. — DOI: 10.1093/ehjci/jeab154

304. Nadruz, W. Myocardial remodeling in hypertension / W. Nadruz // *J Hum Hypertens.* — 2015. — Vol. 29. — P. 1–6. — DOI: 10.1038/jhh.2014.36

305. Nadruz, W. Diastolic dysfunction and hypertension / W. Nadruz, A.M. Shah, S.D. Solomon // *Med Clin North Am.* — 2017. — Vol. 101. — P. 7–17. — DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.013

306. Nagle, R.E. Familial atrial cardiomyopathy with heart block / R.E. Nagle, B. Smith, D.O. Williams // *Br. Heart J.* — 1972. — Vol. 34, N 2. — P. 205.

307. Nagueh, S.F. Left atrial strain for assessment of left ventricular diastolic function: focus on populations with normal LVEF / S.F. Nagueh, S.U. Khan // *JACC Cardiovasc Imaging.* — 2023. — Vol. 16. — P. 691–707. — DOI: 10.1016/j.jcmg.2022.10.011

308. New electrocardiographic score for the prediction of atrial fibrillation: the MVP ECG risk score (morphology-voltage-P-wave duration) / B. Alexander, J. Milden, B. Hazim [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2019. — Vol. 24. — P. e12669. — DOI: 10.1111/anec.12669

309. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key / A. Enriquez, A. Sarrias, R. Villuendas [et al.] // *Europace.* — 2015. — Vol. 17. — P. 1289–1293. — DOI: 10.1093/europace/euu379

310. Normal Ranges of Left Atrial Strain by Speckle-Tracking Echocardiography: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Pathan, N. D'Elia, M.T. Nolan [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2017. — Vol. 30, N 1. — P. 59-70. — DOI: 10.1016/j.echo.2016.09.007

311. Normal values of left atrial size and function and the impact of age: results of the world alliance societies of echocardiography study / A. Singh, C. Carvalho Singulane, T. Miyoshi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* — 2022. — Vol. 35. — P. 154–164. — DOI: 10.1016/j.echo.2021.08.008

312. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation / A. Kalogeropoulos, S. Tsiodras, A. Rigopoulos [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* — 2011. — Vol. 11. — P. 77.

313. Obesity and the paradox of mortality and heart failure hospitalization in heart failure with preserved ejection fraction / T.M. Mandviwala, S.S. Basra, U. Khalid,

[et al.] // *Int J Obes (Lond)*. — 2020. — Vol. 44. — P. 1561–1567. — DOI: 10.1038/s41366-020-0563-1

314. Obokata, M. Left atrial dysfunction: the next key target in heart failure with preserved ejection fraction / M. Obokata, B.A. Borlaug // *Eur J Heart Fail*. — 2019. — Vol. 21, N 4. — P. 506–508. — DOI: 10.1002/ejhf.1420

315. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation / A.I. Moula, I. Parrini, C. Tetta [et al.] // *J Clin Med*. — 2022. — Vol. 11. — P. 1242. — DOI: 10.3390/jcm11051242

316. Orthogonal P-wave morphology, conventional P-wave indices, and the risk of atrial fibrillation in the general population using data from the Finnish Hospital Discharge Register / A. Eranti, J. Carlson, T. Kenttä [et al.] // *Europace*. — 2020. — Vol. 22. — P. 1173–1181. — DOI: 10.1093/europace/euaa118

317. Outcome trends in people with heart failure, type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in the UK over twenty years / C.A. Lawson, S. Seidu, F. Zaccardi [et al.] // *EClinicalMedicine*. — 2021. — Vol. 32. — P. 100739. — DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100739

318. Patients With Ischemic Stroke and Incident Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study / L. Fauchier, N. Clementy, C. Pelade [et al.] // *Stroke*. — 2015. — Vol. 46, N 9. — P. 2432–7. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010270

319. Paulus, W.J. H2FPEF score. At last, a properly validated diagnostic algorithm for heart failure with preserved ejection fraction / W.J. Paulus // *Circulation*. — 2018. — Vol. 138, N 9. — P. 871-873. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711

320. Pellman, J. Myocyte-fibroblast communication in cardiac fibrosis and arrhythmias: mechanisms and model systems / J. Pellman, J. Zhang, F. Sheikh // *J Mol Cell Cardiol*. — 2016. — Vol. 94. — P. 22-31. — DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.005

321. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort / R. Pfister, J. Brägelmann, G. Michels [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. — 2015. — Vol. 22, N 7. — P. 932–9. — DOI: 10.1177/2047487314544045

322. Persistence of left atrial abnormalities despite left atrial volume normalization after successful ablation of atrial fibrillation / H. Kawakami, K. Inoue, T. Nagai [et al.] // *J. Arrhythmia*. — 2021. — Vol. 37, N 5. — P. 1318–1329. — DOI: 10.1002/joa3.12624

323. Phenotyping of heart failure with preserved ejection fraction using electronic health records and echocardiography / M. Pierre-Jean, B. Marut, E. Curtis [et al.] // *Eur Heart J Open*. — 2024. — Vol. 4, N 1. — P.1-8. — DOI: 10.1093/ehjopen/oead133

324. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction / D.A. Morris, E. Belyavskiy, R. Aravind-Kumar [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2018. — Vol. 11, N 10. — P.1405-1415. — DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029

325. PPP1R12C Promotes Atrial Hypocontractility in Atrial Fibrillation / S. Perike, F.J. Gonzalez-Gonzalez, I. Abu-Taha [et al.] // *Circulation research*. — 2023. — Vol. 133, N 9. — P. 758-771. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322516

326. Predictive Value of HFA-PEFF Score in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. Sun, J. Si, J. Li [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. — 2021. — Vol. 8. — P. 656536. — DOI: 10.3389/fcvm.2021.656536

327. Prevalence of markers of atrial cardiomyopathy in embolic stroke of undetermined source: a systematic review / N. Stalikas, I. Doundoulakis, E. Karagiannidis [et al.] // *Eur J Intern Med*. — 2022. — Vol. 99. — P. 38–44. — DOI: 10.1016/j.ejim.2022.01.024

328. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. Kuip, A.Hofman [et al.] // *Eur Heart J*. — 2006. — Vol. 27. — P. 949–53. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825

329. PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study / M.E. Middeldorp, R.K. Pathak, M. Meredith [et al.] // *Europace*. — 2018. — Vol. 20, N 12. — P. 1929–1935. — DOI: 10.1093/europace/euy117

330. Profile of sleep disordered breathing in heart failure with preserved ejection fraction / N. Gupta, S. Agrawal, A.D. Goel [et al.] // *Monaldi Arch Chest Dis.* — 2020. — Vol. 90, N 4. — P. 660-5. — DOI: 10.4081/monaldi.2020.1329

331. Prognostic and diagnostic implications of impaired rest and exercise-stress left atrial compliance in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the HFpEF stress trial / S.J. Backhaus, A. Schulz, T. Lange [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2024. — Vol. 404. — P. 131949. — DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.131949

332. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain / B.H. Freed, V. Daruwalla, J.Y. Cheng [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging.* — 2016. — Vol. 9, N 3. — P. e003754. — DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754

333. Prognostic value of minimal left atrial volume in heart failure with preserved ejection fraction / S-H. Shin, B. Claggett, R.M. Inciardi [et al.] // *J Am Heart Assoc.* — 2021. — Vol. 10, N 15. — P. e019545. — DOI: 10.1161/JAHA.120.019545

334. P-Wave area predicts new onset atrial fibrillation in mitral stenosis: a machine learning approach / G. Tse, I. Lakhani, J. Zhou [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol.* — 2020. — Vol. 8. — P. 479. — DOI: 10.3389/fbioe.2020.00479

335. P-wave indices and atrial fibrillation: cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J.W. Magnani, L. Zhu, F. Lopez [et al.] // *Am Heart J.* — 2015. — Vol. 169. — P. 53–61.e1. — DOI: 10.1016/j.ahj.2014.10.009

336. P-wave indices as predictors of atrial fibrillation. / M.U. Rasmussen, P. Kumarathurai, A. Fabricius-Bjerre [et al.] // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* — 2020. — Vol. 25. — P. e12751. — DOI: 10.1111/anec.12751

337. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity / Y.N.V. Reddy, A. Rikhi, M. Obokata [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2020. — Vol. 22. — P. 1009–18. — DOI: 10.1002/ejhf.1788

338. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence af-

ter ablation / H.M. Tsao, W.C. Hu, M.H. Wu [et al.] // *Am J Cardiol.* — 2011. — Vol. 107, N 10. — P. 1498-503. — DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.027

339. Quantitative assessment of transmural fibrosis profile in the human atrium: evidence for a three-dimensional arrhythmic substrate by slice-to-slice histology / F. Ravelli, M. Masè, A. Cristoforetti [et al.] // *EP Europace.* — Vol. 25, N 2. — P. 739–747. — DOI: org/10.1093/europace/euac187

340. Rationale and design of the Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolism in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation (ARTE-SiA) trial / R.D. Lopes, M. Alings, S.J. Connolly [et al.] // *Am Heart J.* — 2017. — Vol. 189. — P. 137–145. — DOI: 10.1016/j.ahj.2017.04.008

341. Rationale and methods of the cardiometabolic Valencian study (Escarval-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia / V. Gil-Guillen, D. Orozco-Beltran, J. Redon, [et al.] // *BMC Public Health.* — 2010 — Vol. 10. — P 717. — DOI: 10.1186/1471-2458-10-717

342. Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy / N. Suffee, T. Moore-Morris, B. Jagla [et al.] // *Circulation research.* — 2020. — Vol. 126, N 10. — P. 1330-1339. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316251

343. Real-world experience with implantable loop recorder monitoring to detect subclinical atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke: The value of p wave dispersion in predicting arrhythmia occurrence / D. Marks, R. Ho, R. Then [et al.] // *Int J Cardiol.* — 2021. — Vol. 327. — P. 86-92. — DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.11.019

344. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* — 2015. — Vol. 16. — P. 233–271. — DOI: 10.1093/ehjci/jev014

345. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth,

C.P. Appleton [et al.] // *Eur Heart J — Cardiovascular Imaging*. — 2016. — Vol. 7. — P. 3-40. — DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011

346. Recruited macrophages elicit atrial fibrillation / M. Hulsmans, M.J. Schloss, I.H. Lee [et al.] // *Science*. — 2023. — Vol. 381, N 6654. — P. 231-239. — DOI: 10.1126/science.abq3061

347. Reference Ranges and Physiologic Variations of Left E/e' Ratio in Healthy Adults: Clinical and Echocardiographic Correlates / A. D'Andrea, O. Vriz, F. Ferrara, [et al.] // *J Cardiovasc Echogr*. — 2018. — Vol. 28, N 2. — P. 101-108. — DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_57

348. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 137. — P. 263–72. — DOI: 10.1378/chest.09-1584

349. Refining prediction of atrial fibrillation risk in the general population with analysis of P-Wave axis (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study) / A. Maheshwari, F.L. Norby, E.Z. Soliman [et al.] // *Am J Cardiol*. — 2017. — Vol. 120. — P. 1980–1984. — DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.08.015

350. Refining prediction of atrial fibrillation-related stroke using the P2-CHA2DS2-VASc score / A. Maheshwari, F.L. Norby, N.S. Roetker [et al.] // *Circulation*. — 2019. — Vol. 139. — P. 180–191. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035411

351. Regional contributions to impaired myocardial mechanical function in heart failure with preserved ejection fraction / T. Biering-Sørensen, M. Cikes, M.C.H. Lassen [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. — 2023. — Vol. 24. — P. 1110–1119. — DOI: 10.1093/ehjci/jead062

352. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive–echocardiographic study / M. Obokata, G.C. Kane, Y.N. Reddy [et al.] // *Circulation*. — 2017. — Vol. 135. — P. 825–838. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822

353. Role of epicardial adipose tissue in the development of cardiovascular diseases / I.A. Mustafina, V.A. Ionin, A.A. Dolganov [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. — 2022. — Vol. 27, N 1S. — P. 4872. — DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4872

354. Scott, L. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation / L. Scott, N. Li, D. Dobrev // *Int J Cardiol*. — 2019. — Vol. 287. — P. 195-200. — DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.020

355. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / S.J. Curry, A.H. Krist, D.K. Owens [et al.] // *JAMA*. — 2018. — Vol. 320, N 5. — P. 478–484. — DOI: 10.1001/jama.2018.10321

356. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration / B. Freedman, J. Camm, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. — 2017. — Vol. 135. — P. 1851–1867. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693

357. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis / N.J. Welton, A. McAleenan, H.H. Thom [et al.] // *Health Technol Assess*. — 2017. — Vol. 21. — P. 1–236. — DOI: 10.3310/hta21290

358. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial / D.A. Fitzmaurice, F.D.R. Hobbs, S. Jowett [et al.] // *BMJ*. — 2007. — Vol. 335. — P. 383. — DOI: 10.1136/bmj.39280.660567.55

359. Septal total atrial conduction time for prediction of atrial fibrillation in embolic stroke of unknown source: a pilot study / J.T. Sieweke, S. Biber, K. Weissenborn [et al.] // *Clin Res Cardiol*. — 2020. — Vol. 109. — P. 205–14. — DOI: 10.1007/s00392-019-01501-2

360. Serum galectin-3 level predicts early recurrence following successful direct-current cardioversion in persistent atrial fibrillation patients / K.M. Gürses, M.U. Yalçın, D. Koçyiğit [et al.] // *Turk Kardiyol Dern Ars*. — 2019. — Vol. 47, N 7. — P. 564-571. — DOI: 10.5543/tkda.2019.58399

361. Shen, M.J. Atrial myopathy / M.J. Shen, R. Arora, J. Jalife // *JACC Basic Transl Sci*. — 2019. — Vol. 4. — P. 640–54. — DOI: 10.1016/j.jacbts.2019.05.005

362. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium / A. Alonso, B.P. Krijthe, T. Aspelund [et al.] // *J Am Heart Assoc.* — 2013. — Vol. 2, N 2. — P. e000102. — DOI: 10.1161/JAHA.112.000102

363. Sleep disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: mechanistic insights and clinical implications: a scientific statement from the American Heart Association / R. Mehra, M.K. Chung, B. Olshansky [et al.] // *Circulation.* — 2022. — Vol. 146. — P. e119–e136. — DOI: 10.1161/CIR.0000000000001082

364. Small Extracellular Microvesicles Mediated Pathological Communications Between Dysfunctional Adipocytes and Cardiomyocytes as a Novel Mechanism Exacerbating Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Mice / L. Gan, D. Xie, J. Liu [et al.] // *Circulation.* — 2020. — Vol. 141, N 12. — P. 968-983. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042640

365. Smiseth, O.A. The left atrium: A mirror of ventricular systolic and diastolic function / O.A. Smiseth, K. Inoue // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2020. — Vol. 21. — P. 270–272. — DOI: 10.1093/ehjci/jez305

366. Sohns, C. Atrial fibrillation and cardiac fibrosis / C. Sohns, N.F. Marrouche // *Eur Heart J.* — 2020. — Vol. 41, N 10. — P. 1123-1131. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehz786.

367. Standardization of left atrial, right ventricular and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. / L.P. Badano, T.J. Kolias, D. Muraru [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* — 2018. — Vol. 19. — P. 591–600. — DOI: 10.1093/ehjci/jey042

368. Statins and new-onset atrial fibrillation in a cohort of patients with hypertension. Analysis of electronic health records, 2006–2015 / L. Alves-Cabratosa, M. García-Gil, M. Comas-Cufí [et al.] // *Plos One.* — 2017. — Vol. 12. — P. e0186972. — DOI: 10.1371/journal.pone.0186972

369. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study / K. Gudmundsdottir, T. Fredriksson, E.

Svennberg [et al.] // EP Europace. — 2020. — Vol. 22, N 1. — P. 24–32. — DOI: 10.1093/europace/euz255.

370. Stroke as the Initial Manifestation of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study / S.A. Lubitz, X. Yin, D.D. McManus [et al.] // Stroke. — 2017. — Vol. 48, N 2. — P. 490–492. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015071

371. Stroke Risk as a Function of Atrial Fibrillation Duration and CHA2DS2-VASc Score / R.M. Kaplan, J. Koehler, P.D. Ziegler [et al.] // Circulation. — 2019. — Vol. 140. — P. 1639–1646. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041303

372. Structure and function of the left atrium and left atrial appendage AF and stroke implications / V. Delgado, L. Di Biase, M. Leung, [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 2017. — Vol. 70, N 25. — P. 3157–3172. — DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.063

373. Subclinical Atrial Fibrillation in Older Patients / J.S. Healey, M. Alings, A. Ha [et al.] // Circulation. — 2017. — Vol. 136. — P. 1276–1283. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028845

374. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study / R. Zakeri, A.M. Chamberlain, V.L. Roger, M.M. Redfield // Circulation 2013. — Vol. 128, N 10. — P. 1085–93. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475

375. The abundance of epicardial adipose tissue surrounding left atrium is associated with the occurrence of stroke in patients with atrial fibrillation / H.M. Tsao, W.C. Hu, P.H. Tsai [et al.] // Medicine. — 2016. — Vol. 95, N 14. — P. 1–8. — DOI: 10.1097/MD.00000000000003260

376. The CHADS2 and CHA2DS 2-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke / M-L. Zuo, S. Liu, K-H. Chan [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. — 2013. — Vol. 37, N 1. — P. 47–54. — DOI: 10.1007/s10840-012-9776-0

377. The Clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography / P. Lancellotti, P.A. Pellikka, W. Budts [et al.]

// J Am Soc Echocardiogr. — 2017. — Vol. 30. — P. 101-38. — DOI: 10.1093/ehjci/jew190

378. The crucial role of activin A/ALK4 pathway in the pathogenesis of Ang-II-induced atrial fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation / Q. Wang, Y. Yu, P. Zhang [et al.] // Basic Res Cardiol. — 2017. — Vol. 112, N 4. — P. 47. — DOI: 10.1007/s00395-017-0634-1.

379. The impact of risk score (CHADS2 versus CHA2DS2-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation / V. Jacobs, H.T. May, T.L. Bair [et al.] // Heart Rhythm. — 2015. — Vol. 12, N 4. — P. 681–6. — DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.12.034

380. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation / A.G. Ovchinnikov, F.T. Ageev, M.N. Alekhin [et al.] // Kardiologiya. — 2020. — Vol. 60, N 12. — P. 48–63. — DOI: 10.18087/kardio.2020.12.n1219

381. The significance of the morphology-voltage-P-wave duration (MVP) ECG score for prediction of in-hospital and long-term atrial fibrillation in ischemic stroke / M.İ. Hayiroğlu, T. Çınar, M. Selçuk [et al.] // J Electrocardiol. — 2021. — Vol. 69. — P. 44–50. — DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2021.09.006

382. The Transcription Factor ETV1 Induces Atrial Remodeling and Arrhythmia / C. Rommel, S. Rösner, A. Lothar [et al.] // Circulation research. — 2018. — Vol. 123, N 5. — P. 550-63. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313036

383. Thomas, L. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance / L. Thomas, W.P. Abhavaratna // Journal of the American College of Cardiology. — 2017. — Vol. 10. — P. 65-77. — DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003

384. Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack / R. Stahrenberg, F. Edelmann, B. Haase [et al.] // Stroke. — 2011. — Vol. 42. — P. 3643–5. — DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632836

385. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update / S.M. Dunlay, M.M. Givertz, D. Aguilar [et al.] // *Circulation*. — 2019. — Vol. 140. — P. e294–e324. — DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691

386. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A.J.S. Coats, H. Tsutsui [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2021. — Vol. 23. — P. 352-380. — DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022

387. Upadhyaya, B. Heart failure with preserved ejection fraction: new approaches to diagnosis and management / B. Upadhyaya, D.W. Kitzman // *Clin Cardiol*. — 2020. — Vol. 43, № 2. — P. 145–155. — DOI: 10.1002/clc.23321

388. Use of Atrial Strain to Predict Atrial Fibrillation After Cerebral Ischemia / F. Pathan, E. Sivaraj, K. Negishi [et al.] // *JACC Cardiovasc. Imaging*. — 2018. — Vol. 11. — P. 1557–1565. — DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.07.027

389. Usefulness of atrial deformation analysis to predict left atrial fibrosis and endocardial thickness in patients undergoing mitral valve operations for severe mitral regurgitation secondary to mitral valve prolapse / M. Cameli, M. Lisi, F.M. Righini [et al.] // *Am J Cardiol*. — 2013. — Vol. 111. — P. 595-601. — DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.10.049

390. Validation of an atrial fibrillation risk algorithm in whites and African Americans / R.B. Schnabel, T. Aspelund, G. Li [et al.] // *Arch Intern Med*. — 2010. — Vol. 170. — N 21. — P. 1909–17. — DOI: 10.1001/archinternmed.2010.434

391. Validation of the Framingham Heart Study and CHARGE-AF Risk Scores for Atrial Fibrillation in Hispanics, African-Americans, and Non-Hispanic Whites / E. Shulman, F. Kargoli, P. Aagaard [et al.] // *Am J Cardiol*. — 2016. — Vol. 117, N 1. — P. 76–83. — DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.10.009

392. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / A. Barandiaran Aizpurua, S. Sanders van Wijk, H.P. Brun-

ner La Rocca [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2020. — Vol. 22. — P. 413-421. — DOI: 10.1002/ejhf.1614

393. Verdecchia, P. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Reboldi // *Circ Res.* — 2018. — Vol. 122, N 2. — P. 352–368. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402

394. Verma, A. Diastolic dysfunction as a link between hypertension and heart failure / A. Verma, S.D. Solomon // *Med Clin North Am.* — 2009. — Vol. 93. — P. 647–64. — DOI: 10.1016/j.mcna.2009.02.013

395. Vijay, K. Heart failure in patients with diabetes and chronic kidney disease: challenges and opportunities / K. Vijay, B.L. Neuen, E.V. Lerma // *Cardiorenal Med.* — 2022. — Vol. 12. — P. 1–10. — DOI: 10.1159/000520909

396. Wan, S.H. Pre-clinical diastolic dysfunction / S.H. Wan, M.W. Vogel, H.H. Chen // *J Am Coll Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 407–16. — DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.063.

397. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction / E. González-López, M. Gallego-Delgado, G. Guzzo-Merello [et al.] // *European heart journal.* — 2015. — Vol. 36, N 38. — P. 2585-94. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehv338

398. Wolf, P.A. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Arch Intern Med* 1987. — Vol. 147. — P. 1561–1564.

399. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation.* — 2014. — Vol. 129. — P. 837–47. — DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119

400. Zipes, D.P. Atrial fibrillation. A tachycardia induced atrial cardiomyopathy / D.P. Zipes // *Circulation.* — 1997. — Vol. 95 (3). — P. 562–4. — DOI: 10.1161/01.cir.95.3.562