

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет
имени Марата Оспанова»

УДК 616.12-008.313.2:616.12-008.331.1:378.245

На правах рукописи

ТЛЕГЕНОВА ЖЕНИСГУЛЬ ШИМБУЛАТОВНА

**Распространенность и структура факторов риска фибрилляции
предсердий у больных артериальной гипертензией**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
кандидат медицинских наук,
профессор
Б.К. Жолдин

Научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор
А.С.Абдрахманов

Зарубежный консультант
G.Kudaiberdieva
MD, DSc, FESC, Professor

Республика Казахстан
Актобе, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий	14
1.2 Клинические исходы фибрилляции предсердий.....	16
1.3 Патофизиология фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии.....	19
1.4 Факторы риска развития фибрилляции предсердий.....	22
1.5 Прогнозирование риска фибрилляции предсердий.....	29
1.6 Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий.....	31
1.7 Выводы по первому разделу.....	37
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Общая характеристика исследования.....	39
2.2 Клиническая характеристика участников исследования.....	40
2.3 Методы исследования.....	46
2.3.1 Общеклинические методы исследования.....	46
2.3.2 Лабораторные методы.....	48
2.3.3 Инструментальные методы исследования.....	48
2.3.4 Исследование приверженности к гипотензивному лечению.....	51
2.3.5 Исследование уровня тревоги и депрессии.....	51
2.3.6 Организация наблюдения и регистрация конечных событий.....	52
2.3.7 Статистический анализ результатов.....	52
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Частота встречаемости различных форм ФП у больных АГ.....	55
3.2 Факторы риска, ассоциированные с ФП, у больных АГ.....	59
3.3 Прогнозирование риска развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ (простая модель).....	62
3.4 Прогнозирование риска развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ (развернутая модель).....	66
4 РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	69
4.1 Структура сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией.....	69
4.2 Предикторы развития сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией.....	71
4.3 Анализ выживаемости без прогрессирования пароксизмальной формы ФП.....	75
4.4 Предикторы прогрессирования пароксизмальной формы ФП.....	77
5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	106

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Хельсинская декларация всемирной Медицинской Ассоциации. Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта: утв. 18-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г. (последние изменения внесены на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 15.101-98. Межгосударственный стандарт. Система Разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.32-2001. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления» принятые межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол 12 от 2 июля 2003 г.).

Клинический протокол диагностики и лечения Артериальная гипертензия. Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» ноября 2015 года Протокол №18.

Клинический протокол диагностики и лечения «Фибрилляция и трепетание предсердий». Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «10» ноября 2017 года Протокол №32.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Артериальная гипертензия – диагноз, установленный при повышении САД ≥ 140 мм. рт. ст. и/или повышении диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм. рт. ст. во время офисного измерения АД и/или приеме антигипертензивной терапии.

Декомпенсация ХСН – острое или постепенное нарастание клинических проявлений застоя, хотя бы по одному из кругов кровообращения, что требует назначения или увеличения дозы диуретиков. Клинические проявления декомпенсации ХСН: снижение толерантности к физической нагрузке, усиление одышки, появление отеков нижних конечностей, приступы сердечной астмы, ортопноэ. Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Ишемический инсульт – нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга, нарушением его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу, сопровождается размягчением участка мозговой ткани – инфарктом мозга.

Когорта – группа участников исследования, объединенных каким-либо общим признаком на момент формирования группы и исследуемая на протяжении длительного периода времени.

Логистическая регрессия – статистическая модель, используемая для предсказания вероятности возникновения некоторого дихотомического события.

«Неклапанная» ФП – термин применялся в случаях отсутствия ревматического митрального стеноза или протезированного клапана сердца.

Предиктор (от англ. predictor - предсказатель) – прогностический параметр, средство прогнозирования.

Фактор риска – это какое-либо свойство или особенность человека или какое-либо воздействие на него, повышающее вероятность развития болезни или травмы.

Фибрилляция предсердий (ФП) – разновидность наджелудочковой аритмии, с хаотической электрической активностью предсердий. ЭКГ критерии: нерегулярные интервалы RR с отсутствием зубцов P, при наличии электрической активности предсердий (волны f), длительность предсердного цикла обычно варьируется и составляет <200 мсек (>300 уд/мин).

Шкала риска – аналитический инструмент, который позволяет оценить состояние здоровья конкретного человека по нескольким ключевым параметрам и на их основе определить риск развития заболевания для этого человека в течение определенного времени.

ROC-кривая (Receiver Operating Characteristic) – кривая зависимости чувствительности (доля истинно положительных) от вероятности (доля ложноположительных) результатов.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	– Артериальная гипертензия
АД	– Артериальное давление
АО	– Абдоминальное ожирение
АРА	– Антагонисты рецепторов ангиотензина II
БАБ	– Бета-адреноблокаторы
ГЛЖ	– Гипертрофия левого желудочка
ГП	– Городская поликлиника
ДАД	– Диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ	– Диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ	– Доверительный интервал
ЕОК	– Европейское общество кардиологов
ЖЭ	– Желудочковая экстрасистолия (экстрасистола)
ЗКМУ	– Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова
ЗСЛЖ	– Задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	– Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– Ишемическая болезнь сердца
ИИ	– Ишемический инсульт
ИМ	– Инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– Индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– Индекс массы тела
ЛРА	– Логистический регрессионный анализ
КА	– Катеторная аблация
КДР	– Конечно-диастолический размер
КСР	– Конечно-систолический размер
ЛЖ	– Левый желудочек
ЛП	– Левое предсердие
МЖП	– Межжелудочковая перегородка
НПВ	– Нижняя полая вена
нОР	– Не скорректированный относительный риск
сОР	– Скорректированный относительный риск
ОТС	– Относительная толщина стенки
ОХ	– Общий холестерин
нОШ	– Не скорректированное отношение шансов
сОШ	– Скорректированное отношение шансов
ПАД	– Пульсовое артериальное давление
ПМСП	– Первичная медико-санитарная помощь
САД	– Систолическое артериальное давление
СВЭ	– Суправентрикулярная экстрасистолия (экстрасистола)
СД	– Сахарный диабет

СМАД	– Суточное мониторирование артериального давления
СНнФВ	– Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ	– Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
СС	– Сердечно-сосудистые
ТИА	– Транзиторная ишемическая атака
ТЭО	– Тромбоэмболические осложнения
ФА	– Физическая активность
ФВ ЛЖ	– Фракция выброса левого желудочка
ФК	– Функциональный класс
ФП	– Фибрилляция предсердий
ФР	– Фактор (факторы) риска
ХБП	– Хроническая болезнь почек
ХОБЛ	– Хроническая обструктивная болезнь легких
ХМ	– Холтеровское мониторирование
ХСН	– Хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– Частота сердечных сокращений
ЭКГ	– Электрокардиограмма
ЭхоКГ	– Эхокардиография
Ac	– Accuracy (точность)
ARIC	– Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study
FHS	– Framingham Heart Study
NPV	– Negative Predictive Value (прогностическая ценность отрицательного теста)
PPV	– Positive Predictive Value (прогностическая ценность положительного теста)
ROC	– Receiver operating characteristic
Se	– Sensitivity (чувствительность)
Sp	– Specificity (специфичность)
WHS	– Women`s Health Study

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Фибрилляция предсердий (ФП) характеризуется в современной кардиологии как неинфекционная эпидемия XXI века [1]. Причинами такой ситуации являются увеличение продолжительности жизни, широкая распространенность кардиометаболических факторов риска (ФР), успехи в диагностике и лечении сердечно-сосудистых (СС) заболеваний [2].

Распространенность ФП широко варьирует в разных странах. В странах Северной Америки, Европы, Австралии распространенность ФП является самой высокой: ФП страдает 2-4% взрослого населения [3,4]. В странах Азиатского региона ФП встречается у 0,03-3,75% населения [5]. Гетерогенность, представленных данных, связывается с разным уровнем эпидемиологического надзора за аритмией, особенностями профиля заболеваний и ФР, ассоциированных с ФП[6].

Исследователи подчёркивают, что истинная распространенность ФП больше, так как бессимптомное течение аритмии наблюдается у 40% больных с ФП [7].

Наличие ФП повышает общую и СС смертность, увеличивает риск ишемического инсульта (ИИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромбоэмболических осложнений (ТЭО), инфаркта миокарда (ИМ), хронической болезни почек (ХБП), деменции, обуславливает высокую частоту госпитализаций, инвалидности, снижает качество жизни [8,9].

Европейское общество кардиологов (ЕОК) подчеркивает, что раннее обнаружение и своевременное лечение ФП является приоритетной задачей кардиологии [10].

Число неблагоприятных событий у больных с бессимптомным и пароксизмальным течением ФП является сопоставимым с таковыми у пациентов, чьи симптомы потребовали госпитализации [11,12].

Достижения в лечении больных с ФП связаны с использованием антикоагулянтной терапии и катеторной абляции (КА). Доказано, что антикоагулянтная терапия эффективно и безопасно снижает риск инсульта, ТЭО и смертности [13]. КА является эффективным методом для облегчения симптомов аритмии и предотвращения прогрессирования ФП, а в ряде случаев улучшает прогноз пациентов [14].

Артериальная гипертензия (АГ) признана наиболее частой причиной развития и прогрессирования ФП [15], что связано, как с широкой распространенностью АГ в популяции (до 40% населения), так и общностью ФР и патофизиологических механизмов, приводящих к развитию диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) и ремоделированию левого предсердия (ЛП), которые ассоциируются с сердечной недостаточностью с сохраненной систолической функцией левого желудочка (СНсФВ) [16,17]. Патогенез и возможности лечения СНсФВ являются областью интенсивных исследований, и пока ни одно вмешательство не

продемонстрировало значительного снижения смертности у данной категории больных [18-20].

Учёные предложили новую парадигму развития СНсФВ, согласно которой возраст, коморбидные состояния, как АГ, сахарный диабет (СД), ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) способствуют системному воспалению, которое запускает каскад механизмов, приводящих к СНсФВ[21]. Краеугольным камнем в снижение распространенности ФП у больных АГ и СНсФВ является своевременное выявление и управление ФР этих состояний.

Систематический обзор и метаанализ, выполненный с включением 20 миллионов участников, в котором изучалась связь ФП с 23 сердечно-сосудистыми ФР показал, что ФП и ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеет общие ФР, как АГ, СД, ожирение, но ряд ФР, как ДАД, общий холестерин (ОХ), этнос, рост демонстрируют противоположные ассоциации с ФП[22]. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) шкала Framingham Heart Study (FHS) для оценки 10-летнего риска ИБС оказалась не пригодной для прогнозирования риска ФП [23]. Исследователи пришли к заключению, что риск развития ФП необходимо прогнозировать, независимо от риска развития ИБС.

Естественное течение ФП характеризуется прогрессирующим от коротких, трудно обнаруживаемых эпизодов пароксизмальной формы ФП до продолжительных и хорошо документируемых эпизодов персистирующей и постоянной формы ФП. Частота прогрессирования ФП и предикторы прогрессирования широко варьируют в зависимости от основного заболевания, сопутствующих коморбидных состояний, тактики лечения [24]. Задержка прогрессирования ФП является одной из важных клинических целей в менеджменте ФП, однако у больных АГ частота прогрессирования, а также предикторы прогрессирования четко не определены.

В повседневной клинической практике больные с АГ обращаются, прежде всего, к врачам первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Врачу первичного звена принадлежит важная роль в выявлении и контроле ФР развития СС заболеваний, в т ч ФП [25]. Однако, стратификация риска развития и прогрессирования ФП у больных АГ не проводится.

Распространенность как АГ, так и ФП в Казахстане являются высокими [26], а ресурсы здравоохранения – ограниченными, поэтому важно понять, как можно улучшить прогноз и качество жизни значительного количества пациентов в условиях первичного звена здравоохранения.

Выделение среди пациентов с АГ лиц с высоким риском развития, прогрессирования и осложнений этой аритмии позволит четко информировать пациентов о возможных рисках, адекватно выбирать обследование и планировать лечение, рационально использовать ресурсы системы здравоохранения. Всё это улучшит клинический статус и прогноз значительного количества пациентов с АГ.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости различных форм ФП и возможность прогнозирования риска развития и прогрессирования пароксизмальной формы ФП у больных АГ в условиях городской поликлиники.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости различных форм ФП у больных АГ и факторы, ассоциированные с ней, с созданием прогностической модели для врача общей практики.

2. Разработать модель прогнозирования риска развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ для практической деятельности врача кардиолога.

3. Изучить в проспективном исследовании роль пароксизмальной формы ФП в развитии сердечно-сосудистых событий у больных АГ.

4. На основании проспективного исследования выявить предикторы трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую и постоянные формы у больных АГ.

Объектами исследования являлись 1121 пациент с АГ в возрасте 40 лет и старше, посетившие ГП г. Актобе (исследовательская выборка №1) и 346 пациентов с АГ в возрасте 40 лет и старше, в том числе с пароксизмальной формой ФП, посетившие МЦ ЗКМУ (исследовательская выборка №2) в период исследования. На исследовательской выборке №1 выполнено поперечное исследование (задача №1). На исследовательской выборке №2 выполнено поперечное исследование (задача №2) и проспективное когортное исследование (задачи №3 и 4).

Предмет исследования. Для поперечного исследования (исследовательская выборка №1): любые случаи ФП, документированные на ЭКГ и/или при Холтеровском мониторировании (ХМ); выявленные факторы риска (возраст, СД, курение, общее и абдоминальное ожирение, ХБП, отсутствие целевого АД, ГЛЖ) и лабораторные показатели (уровень гликемии, общего холестерина (ОХ) и креатинина).

Для поперечного исследования (исследовательская выборка №2): выявленные ФР (как в выборке № 1 и дополнительные, такие как потребление алкоголя, уровень физической активности, уровень тревоги и депрессии); показатели состояния здоровья, полученные в ходе клинико-лабораторных и неинвазивных инструментальных методов исследования (ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ), ХМ, суточное мониторирование артериального давления (СМАД); результаты анкетирования по опроснику HADS (тревога и депрессия); результаты анкетирования по опроснику приверженности к лечению Мориски-Грина.

Для когортного исследования (исследовательская выборка №2): СС события, такие как СС смерть, инсульт, госпитализации (обусловленные ИБС, ХСН, нарушениями ритма, ТЭО, заболевания периферических артерий, необходимостью имплантации ЭКС), случаи прогрессирования пароксизмальной формы ФП в персистирующую, длительно-персистирующую и постоянную форму ФП. Период наблюдения составил 24 месяца.

Научная новизна исследования.

Впервые в Казахстане, на примере г. Актобе, были получены данные о частоте встречаемости ФП у больных АГ в условиях городской поликлиники. Уточнены факторы риска, ассоциированные с ФП у больных АГ.

Впервые разработана статистическая модель для оценки индивидуального риска ФП у больных АГ для практической деятельности врача общей практики и пошаговая модель для оценки индивидуального риска пароксизмальной формы ФП у больных АГ для практической деятельности врача кардиолога.

В проспективном исследовании оценена роль пароксизмальной формы ФП в развитии СС событий у больных АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Изучены предикторы трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую и постоянную форму у этой категории пациентов.

Теоретическая и практическая значимость.

Разработанные в исследовании статистические модели для оценки риска развития и прогрессирования ФП у больных АГ в возрасте 40 лет и старше, позволяют врачу в условиях городской поликлиники выделить группу пациентов высокого риска, которые нуждаются в комплексных мероприятиях по профилактике, лечению и скринингу на ФП.

Модели удобно использовать в виде калькуляторов, интегрировав их в стандартную электронную медицинскую карту пациента с АГ.

Для каждой модели рассчитаны площадь под ROC кривой, чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac), прогностическая ценность положительного теста (PPV), прогностическая ценность отрицательного теста (NPV), что позволит сравнивать их с существующими и будущими моделями для оценки риска развития ФП у больных с АГ.

В исследовании на однородной группе больных АГ уточнена роль пароксизмальной формы ФП в развитии СС событий и госпитализаций.

Получены акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение в учебный процесс кафедры внутренних болезней №2, ЗКМУ имени Марата Оспанова (Приложение А). Получено уведомление РГП «НИИС» о положительном результате формальной экспертизы по заявке на изобретение «Способ прогнозирования возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией» №2019/0947.1 от 15 января 2020 года (Приложение Б).

Положения, выносимые на защиту:

1. Почти каждый 20-ый больной с АГ, обращающийся в ГП имеет ФП, документированную на ЭКГ и/или ХМ. СС факторы риска, как возраст, этнос, абдоминальное ожирение (АО), курение, сахарный диабет (СД), ХБП, отсутствие целевого уровня артериального давления (АД) вносят вклад в развитие ФП у данной категории больных и позволяют создать статистическую модель для прогнозирования индивидуального риска ФП.

2. Комплексная оценка сердечно-сосудистых ФР и показателей состояния здоровья, на основе ОХ, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), трансторакальной ЭХОКГ, ХМ, СМАД, уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, приверженности к лечению по опроснику Мориски – Грина позволяют прогнозировать случаи пароксизмальной формы ФП у больных АГ с сохраненной ФВ ЛЖ.

3. Пароксизмальная форма ФП у больных АГ увеличивает риск СС событий.

4. Комплексная оценка сердечно-сосудистых ФР и показателей состояния здоровья, на основе ОХ, СКФ, ЭХОКГ, ХМ, СМАД, уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, приверженности к лечению по опроснику Мориски – Грина позволяют прогнозировать случаи трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую и постоянную формы у больных АГ с сохраненной ФВ ЛЖ.

Степень достоверности результатов.

Достоверность исследования подтверждают: достаточный объем выборки; адекватный поставленным задачам дизайн исследования; точное формирование критериев включения/исключения в исследование; адекватный поставленным задачам спектр клинических, биохимических и инструментальных методов исследований; выполнение исследований на современном сертифицированном оборудовании; статистическая обработка с использованием сертифицированных программ; многоуровневый статистический анализ результатов исследования; публикация основных результатов исследования в рецензируемых научных изданиях, в том числе, включенных в международные базы цитирования «Web of Science» и «Scopus».

Личный вклад автора.

Автором осуществлялась координационная работа по взаимодействию с сотрудниками ГП г. Актобе, проводился отбор и беседа с пациентами, выполнялись клинические осмотры и инструментальное обследование участников исследования, велась медицинская документация, проводилось проспективное наблюдение за пациентами, формировалась электронная база данных, выполнялась статистическая обработка материала. Автором написаны главы диссертационной работы, подготовлены публикации и доклады. В разделах работы, выполненных в соавторстве, автор лично участвовал в разработке дизайна исследования, научной интерпретации результатов исследования, написании текстов публикаций.

Апробация диссертации.

Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на следующих мероприятиях:

– IX конгресс кардиологов Республики Казахстан с международным участием, посвященный 40-летию НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы, 7-9 июня 2017 г.);

– II международная конференция кардиологов и кардиохирургов по ХСН (Тараз, 11-12 мая 2018 г.);

- Российский национальный конгресс кардиологов (с международным участием) «Новые технологии в практику здравоохранения» (Москва, 25-28.09.2018 г.);
- 3-ий конгресс по электрофизиологии и стимуляции сердца и 4-я международная школа по клинической электрофизиологии и интервенционной аритмологии (Астана, 20-22 сентября 2018г.);
- 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRS 2018) in conjunction with the 14th Asia Pacific Atrial Fibrillation Symposium and the 4th International Forum of Ventricular Arrhythmia (Taipei, Taiwan, October 17-20, 2018);
- Международная научно-практическая конференция студентов, молодых ученых и преподавателей «Акановские чтения». Роль ПМСП в достижении всеобщего охвата услугами здравоохранения (Алматы, 24-25 апреля, 2019г.);
- VII Евразийский конгресс кардиологов (Ташкент, 17-18 мая 2019г.);
- XI конгресс кардиологов Республики Казахстан (Алматы, 5-7 июня 2019г.);
- I международная научно-практическая конференция «Fast track cardiosurgery» (Тараз, 7-8 июня, 2019 г.);
- VIII Всероссийский съезд аритмологов (Томск, 6-8 июня 2019г.);
- 5 международная школа по клинической электрофизиологии и интервенционной аритмологии (Чимкент, 20-21 сентября 2019г.);
- Российский национальный конгресс кардиологов (с международным участием) (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019г.);
- Российский национальный конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 6-7 декабря 2019).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 5 статей. Статья в журнале «Кардиология», индексируемом в информационных базах Web of Science (SJR= 0,377 в 2018) и Scopus и 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК («Клиническая медицина Казахстана», «Наука и Здравоохранение», «Медицинский журнал Западного Казахстана» и «Астана Медициналык журналы»). Публикации в материалах международных и республиканских конференций – 11 (из них 1 в журнале, индексируемом в информационных базах Web of Science и Scopus).

Получено 2 Авторских свидетельства на произведение науки №4117 и №5756 (Приложение В).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 23 рисунками, дополнена приложениями. В диссертации приведены ссылки на 324 источников литературы: на русском 31 и 293 на английском языке.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий

АГ является наиболее частым заболеванием системы кровообращения. В общей популяции она встречается у 30-45% взрослого населения [27, 28].

С 2000 по 2010 г стандартизированная по возрасту распространенность АГ снизилась на 2,6% в странах с высоким уровнем дохода, но увеличилась на 7,7% в странах с низким и средним уровнем дохода [29]. Хорошо документировано увеличение АГ с возрастом [30].

В связи с увеличением продолжительности жизни населения, широкой распространенностью низкой ФА, ожирения, СД прогнозируется увеличение числа больных АГ к 2025 г до 1,56 миллиарда человек [31].

С АГ связаны 10,4 миллионов смертей в год, а количество потерянных лет жизни вследствие нетрудоспособности и преждевременной смертности достигает 208,1 миллионов в год [32].

Прямая связь между уровнем АД и частотой геморрагического инсульта, ИИ, ИМ, внезапной смерти, ХСН, терминальной ХПН, ФП продемонстрирована для всех возрастных и этнических групп [33,34].

В Казахстане за период с 2009 по 2013 год распространенность АГ выросла с 10778 до 13392 на 100 000 человек [35]. Наблюдается рост болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением с 1167,8 на 100 тыс. населения в 2013г. до 1223,9 на 100 тыс. населения в 2016г. Показатели смертности, связанные с АГ, также увеличились и занимают первое место среди причин смерти [36].

В ходе одномоментного многоцентрового исследования установлено, что распространенность АГ в Казахстане составляет 39,3% [37].

АГ является хорошо установленным фактором риска ФП, у пациентов с АГ риск развития ФП в 2 раза выше, чем у лиц без АГ [38].

В США, Европе и Австралии ФП документируют у 1-3% взрослого населения [39]. Скорректированная по возрасту распространенность ФП составляет 596,2 (95%ДИ 558,4-636,7) случаев на 100 000 мужчин и 373,1 (95%ДИ 347,9-402,2) на 100 000 женщин. Это эквивалентно 33,5 миллионам человек в мире, из них 20,9 миллионов мужчин (95%ДИ 19,5-22) и 12,6 миллионов женщин (95%ДИ 12,0-13,7) [40].

Истинная распространенность ФП может быть недооценена из-за высокой частоты 35-40% бессимптомной ФП [41].

Вероятность документировать ФП повышается с длительностью записи ЭКГ. В исследовании «CRYSTAL AF» через 36 месяцев мониторинга было обнаружено в 10 раз больше эпизодов ФП по сравнению с 1 месяцем мониторинга. Активный поиск ФП в группах высокого риска имеет первостепенное значение [42].

В FHS за период с 1958-1967 гг. по 1998-2007 гг. количество участников с ФП увеличилось более чем в 4 раза (с 20,4 до 96,2 на 1000 участников) [43].

По прогнозам учёных к 2050 году в США будет более 8 миллионов больных с ФП [44,45]. В Европе к 2060 году ожидается увеличение числа больных с ФП от нынешних 8,8 миллионов до 18 миллионов [46]. За период 1991-2012 гг. в Азиатских странах (Китай, Япония, Южная Корея, Индия, Малайзия, Турции, Бахрейн, Средне Восточная Азия) ежегодно количество лиц с ФП увеличивалось 5,38(95% ДИ:4,53-6,24) на 1000 человеко-лет [47].

В Азиатских странах данные по распространенности ФП являются гетерогенными, даже в пределах одной страны. В Китае ФП встречается с частотой от 0,37 до 3,75%, в Японии – от 0,6 до 2,2%. Распространенность ФП в Южной Корее 1,3%, в Турции 1,4%, в Индии от 0,03 до 0,5%, в Малайзии 0,75% [47, p. 813].

Распространенность ФП среди населения старше 40 лет в 7 странах Латинской Америки: Аргентина, Бразилия, Чили, Колумбия, Мексика, Перу и Венесуэлла, согласно данным Luz Cubillos, et al составила 1,6%. В этом анализе ФП в 74,5% случаях была документирована у лиц в возрасте 60 лет и старше. Поводом для обращения за медицинской помощью в 95% случаев были инсульт, АГ, ХСН и только в 5% случаев сама ФП. Пациенты с ФП были коморбидными, наиболее часто с ФП ассоциировались АГ 54,3%, ХСН 24,5%, СД 22,3% , инсульт 8,5% [48].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом. ФП имеют 0,12-0,16% лиц в возрасте моложе 49 лет, 3,7-4,2% в возрасте 60-70 лет и 10-17% лиц, чей возраст 80 лет и старше [49].

В странах Африки, Индии и Ближнего Востока пациенты с ФП на 10-12 лет моложе, чем в других регионах мира [50].

В исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), скорректированная по возрасту и полу распространенность ФП на 1000 человеко- лет составила, среди латиноамериканцев –6,1; среди азиатов – 3,9; среди афроамериканцев –5,8, по сравнению с 11,2 на 1000 человеко-лет у представителей белой расы [51].

В исследовании ASSERT ФП встречалась чаще у лиц с Европейской родословной, чем у представителей с Африканской, Китайской или Японской родословной [52].

Эпидемиология ФП отличается у мужчин и женщин. В исследовании из Шотландии среди больных, обратившихся в учреждения ПМСП, ФП встречалась у мужчин с частотой 0,9/1000-1,0/1000 и 0,8/1000 у женщин. Заболеваемость у мужчин увеличивалась с 0,1 на 1000 в возрасте до 45 лет, до 3,8 на 1000 в возрасте 65-74 лет и 8,6/1000 в возрасте старше 85 лет. Частота ФП у женщин, в соответствующих возрастных группах, была 0,0/1000, 2,7/1000 и 7,4/1000 [53].

В Rotterdam Study риск развития ФП в возрасте ≥ 55 лет у мужчин оказался 23,8%, у женщин – 22,2% [54].

Гендерные различия в распространенности ФП по данным ученых из Азии менее последовательные. Chien K.L. et al наблюдали более высокую распространенность ФП у мужчин, по сравнению с женщинами [55], а в исследовании Guo Y. et al различий по полу не было [56].

Во всех странах мира наблюдается рост числа больных, как АГ, так и ФП. Наиболее частой причиной развития ФП является АГ. Исследователи обращают внимание на сходство эпидемиологии и факторов риска АГ и ФП. Вместе с тем имеются различия в распространенности ФП, обусловленные географическими, этническими, половыми и возрастными особенностями популяций, а также разным уровнем эпидемиологического надзора за ФП.

Широкая распространенность бессимптомной ФП требует усилий для более раннего документирования ФП у пациентов высокого риска.

1.2 Клинические исходы фибрилляции предсердий

Результаты эпидемиологических исследований четко демонстрируют связь ФП с риском инсульта [57]. Пациенты с ФП и инсультом имеют худший прогноз. В Copenhagen Stroke Study госпитальная летальность у больных с ФП была выше $OR=1,7(95\%ДИ:1,2-2,5)$, по сравнению с инсультом без ФП [58].

В FHS у больных с кардиоэмболическим инсультом 30-дневная летальность $OR=1,84(95\%ДИ:1,04-3,27)$ была выше, чаще наблюдались рецидивы инсульта и функциональные дефициты [59].

Vekwelem W. et al показали, что у лиц с ФП (Ме наблюдения 2,4 года, $n=37973$) внекраниальные тромбоэмболические события встречались 0,24 на 100 пациенто-лет. Такие события чаще всего встречались в сосудах нижних конечностей (58%), брызжеечных сосудах (31%) и сосудах верхних конечностей (10%). В эндоваскулярных и хирургических вмешательствах нуждались 65% пациентов, в ампутации 5%. Риск смерти после внекраниальных тромбоэмболий $OR=4,33(95\%ДИ 3,29-5,70)$ и инсульта $OR=6,79(95\%ДИ 6,22-7,41)$ был выше, по сравнению с лицами без ТЭО [60].

ХСН является, как ФР, так и исходом, связанным с ФП.

В FHS более 1/3 участников с впервые выявленной ФП имели ХСН, а среди участников с впервые выявленной ХСН у 57% документировали ФП. В скорректированном анализе ФП была более тесно связана с СНсФВ $OR 2,34(95\%ДИ 1,48-3,70)$, чем с СНнФВ $OR 1,32(95\%ДИ 0,83-2,10)$ [61].

Метаанализ показал, что участники с ФП, по сравнению с лицами без ФП имеют более высокий риск смерти в РКИ $OR=1,4(95\%ДИ:1,32-1,48)$, в обсервационных исследованиях $OR=1,14(95\%ДИ:1,03-1,26)$. Увеличение смертности наблюдалось, как в подгруппах с СНнФВ, так и в подгруппе с СНсФВ [62].

Систематический обзор и метаанализ, выполненный Kotecha D. et al ($n=54587$), свидетельствует, что смертность от всех причин выше у лиц с ФП и СНнФВ $OR=1,24(95\%ДИ:1,12-1,36)$, по сравнению с ФП у лиц с СНсФВ. Однако, между группами нет разницы в частоте инсультов $OR=0,85(95\%ДИ: 0,70-1,03)$ и госпитализации из-за ХСН $OR=1,21(95\%ДИ:0,96-1,53)$ [63].

Связь ФП и ИМ является двухсторонней [64]. Лица с ФП имеют более высокий риск ИМ без подъема ST $OR=1,80(95\%ДИ:1,39-2,31)$, особенно женщины ($p=0,010$). При ИМ с подъемом ST такой ассоциации не наблюдалось $OR=0,49(95\%ДИ 0,18-1,34)$ [65].

В проспективном наблюдении из Японии у больных с ФП не фатальный ИМ встречался 0,33% (95%ДИ:0,21-0,49). Частота фатального ИМ составила 0,06% (95%ДИ:0,02-0,14) [66].

У больных с этой аритмией нет различий в риске ИМ в зависимости от возраста ≥ 75 лет ОР=2,00 (95%ДИ:1,16-3,35) и < 75 лет ОР=1,60 (95%ДИ:1,11-2,30), $p=0,440$ [67].

Наиболее высокие показатели заболеваемости ИМ наблюдались у больных с ФП и стабильной ИБС (11,5%), сосудистыми заболеваниями (4,47%), ХСН (2,9%). Более низкие показатели развития ИМ были у пациентов с ФП из Азиатских стран 0,2-0,3% в год [68].

Среди пациентов с впервые диагностированной ФП риск смерти после коронарных событий был выше у женщин ОР=2,99 (95%ДИ:2,53-3,53), чем у мужчин ОР=2,33 (95%ДИ:1,94-2,81). Частота коронарных событий была выше в первый год после обнаружения ФП и в последующие годы снижалась [69].

В FHS было показано, что женщины с ФП ОР=1,9 (95%ДИ:1,5-2,2) теряют преимущество в выживании перед мужчинами, чей риск был ОР=1,5 (95%ДИ:1,2-1,8). Через 10 лет наблюдения умерло 61,5% мужчин с ФП в возрасте 55-74 лет, по сравнению с 30% мужчин без ФП в той же возрастной категории. Аналогичная тенденция наблюдалась и у женщин. Через 10 лет умерло 57,6% женщин с ФП, по сравнению 20,9% в группе без ФП. Даже у лиц без клинических проявлений и структурных изменений сердца ФП была связана с 2-х кратным риском смерти [70].

В когортном исследовании Piccini J.P. et al показали, что у лиц в возрасте 65 лет и старше ($n=186461$) через год после установки диагноза ФП смерть была документирована у 19,5% лиц, через 5 лет у 48,8% лиц. Госпитализации из-за ХСН к 5 году наблюдения имели 13,7% лиц, у 7,1% лиц развился инсульт, у 5,7% наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, у 3,9% лиц документирован ИМ. Все СС события увеличивались с возрастом и с более высоким показателем по шкале CHA₂DS₂VASc [71].

В исследовании ROCKET-AF ($n=14171$, средний возраст 73 года, Ме наблюдения 1,9 лет) общая смертность у больных с ФП составила 4,2% за первый год и 8,9% за второй год наблюдения. Предикторами неблагоприятного исхода были: ХСН ОР=1,51 (95%ДИ:1,33-1,70) и возраст ≥ 75 лет ОР=1,69 (95%ДИ:1,51-1,90) [72].

Деменция и ФП имеют сходные ФР, такие как пожилой возраст, ожирение, СД, АГ, даже после коррекции на все вмешивающиеся ФР, ФП сохраняет связь с риском развития когнитивных нарушений и деменции [73]. В исследовании Dublin S. et al ($n=3,045$, возраст ≥ 65 лет, Ме наблюдения $> 6,8$ лет) у 18,8% участников развилась деменция, из них у 449 болезнь Альцгеймера. После коррекции на вмешивающиеся факторы ФП была связана с деменцией ОР=1,38 (95%ДИ:1,10-1,73), независимо от ИИ в анамнезе [74].

В Rotterdam study в ходе 20 летнего наблюдения было показано, что риск деменции увеличивается с длительностью аритмии [75].

Связь между ФП и СС событиями, СС смертностью и смертностью от всех причин, была обобщена в систематическом обзоре и метаанализе Oduyau A. et al [76]. Данные представлены на рисунке 1.

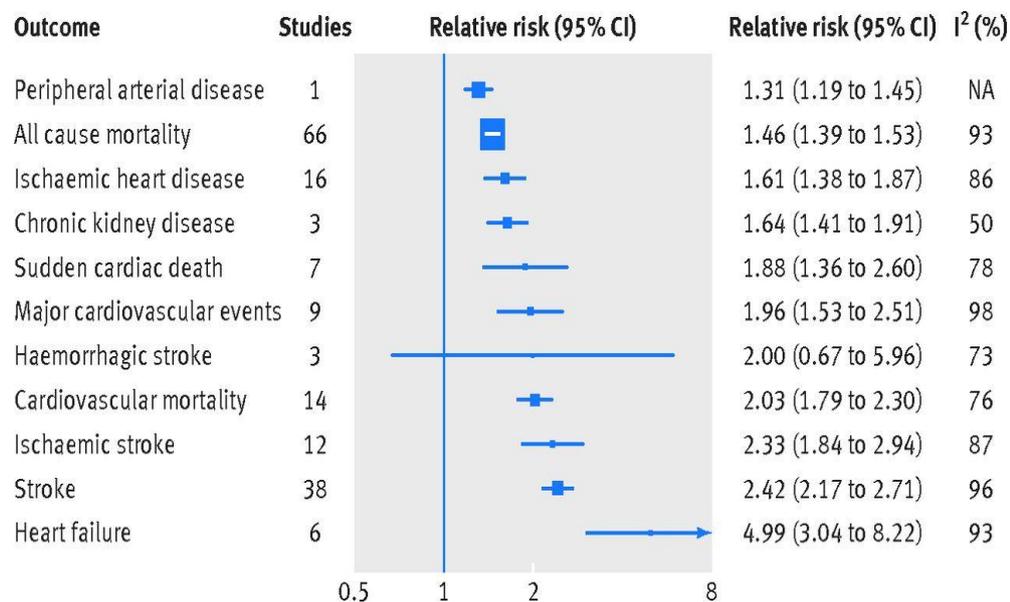


Рисунок 1– Ассоциации между фибрилляцией предсердий и сердечно-сосудистыми событиями и смертью

Примечание – Адаптировано из источника [76, р. 5]

В анализ было включено 104 исследования (n=9 686 513, из них с ФП n=587 867). Наибольший риск для больных с ФП был связан с ХСН. Авторы отметили, что относительный риск смерти от всех причин оказался ниже в исследованиях, где была высокая доля участников, получавших терапию антикоагулянтами.

В исследовании RE-LY (n=18113, возраст 71,5(9) лет, CHA₂DS₂VASc 2,1(1)) лица с ФП, которые получали антикоагулянтную терапию, в 37,4% умирали от внезапной сердечной смерти и прогрессирования ХСН, тогда как от инсульта и кровотечения только в 9,8% случаев [77].

В исследовании An Y., et al у пациентов с ФП (n=4045, возраст 73,6(10,9) лет, средний балл CHA₂DS₂VASc 3,38(1,69), антикоагулянты получали 55%, Ме наблюдения 1105 дней) было зарегистрировано 705 случаев смерти от всех причин, что составило 5,5% в год. С кардиоваскулярными причинами было связано 26% смертей, с не кардиоваскулярными причинами 54%, в 20% случаев причина смерти не была установлена. Строгим предиктором СС смерти была ХСН OR=2,42(95%ДИ:1,66-3,54). Предиктором не СС смерти – анемия OR=2,84(95%ДИ:2,22-3,65). Исследователи подчеркнули, что в стремлении уменьшить смертность, связанную с ФП, мы должны принимать во внимание не только антикоагулянтную терапию, но и терапию, направленную на контроль сопутствующей патологии [78].

Связь между смертностью и формой ФП до конца не ясна. В Women`s Health Study (WHS) участники с пароксизмальной формой ФП имели более низкий риск смерти, чем пациенты с более устойчивыми формами ФП[79]. В исследовании Vanerjee A., et al частота ИИ/ТЭО была выше у пациентов с персистирующей и постоянной формой ФП ($p < 0,001$). В многомерном анализе предикторами неблагоприятных исходов были: инсульт $OR=2,58(95\%ДИ\ 2,08-3,21)$, возраст ≥ 75 лет $OR=2,75(95\%ДИ:2,16-3,50)$, возраст 65-74 лет $OR=1,60(95\%ДИ:1,22-2,09)$, сосудистые заболевания $OR=1,34(95\%ДИ:1,12-1,61)$ и ХСН $OR=1,2(95\%ДИ:1,00-1,44)$. Форма ФП не была связана с исходами: персистирующая форма $OR=1,13(95\%ДИ:0,76-1,70)$, постоянная форма ФП $OR=1,44(95\%ДИ:0,96-2,16)$ [80].

Широкая распространенность ФП и, связанная с ней заболеваемость и смертность, имеют тяжелые медицинские последствия для общества. Связь между СС исходами и пароксизмальной формой ФП в когорте пациентов АГ и сохраненной систолической функцией ЛЖ является недостаточно изученной, а на когорте пациентов из Казахстана ранее не изучалась.

1.3 Патофизиология фибрилляции предсердий при артериальной гипертензии

Понимание механизмов развития и прогрессирования ФП при АГ является основой для эффективной профилактики и терапии данной аритмии. Патофизиология ФП у пациентов с АГ включает структурные, гемодинамические и нейроэндокринные изменения (рисунок 2).

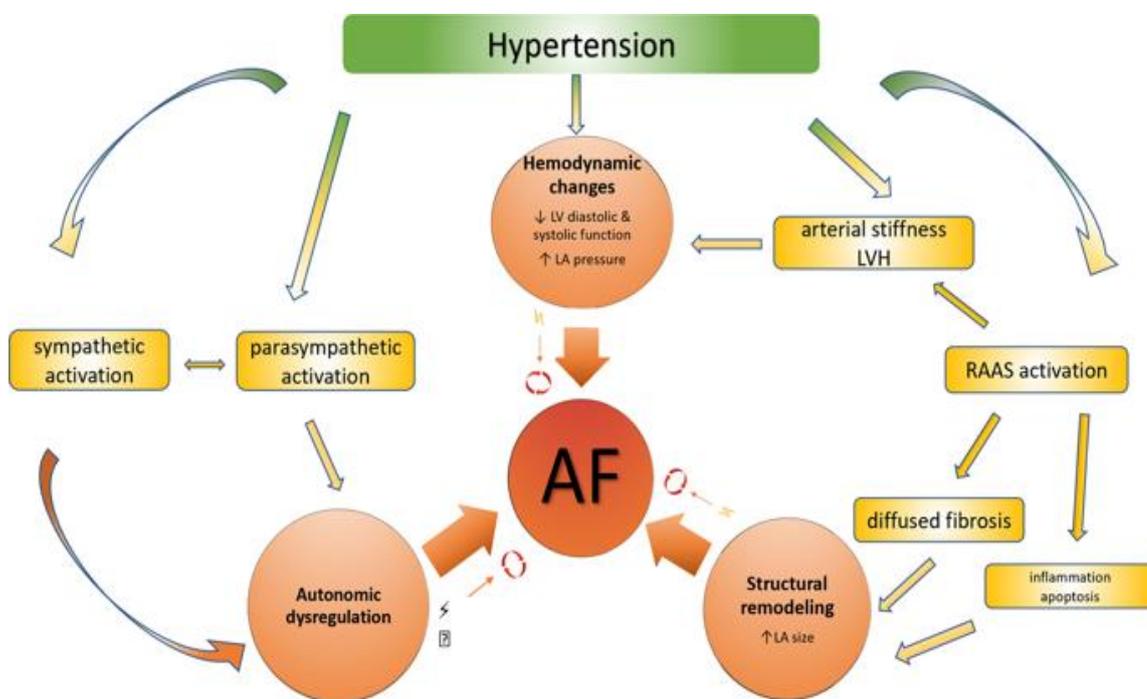


Рисунок 2 – Потенциальные механизмы ассоциации между АГ и ФП

Примечание –Адаптировано из источника [81]

Гемодинамические изменения

Стойкое повышение АД увеличивает нагрузку на ЛЖ, приводит к утолщению стенок и уменьшению полости ЛЖ [82]. Согласно закону Лапласа, концентрическая гипертрофия ЛЖ снижает напряжение и поддерживает насосную функцию ЛЖ. Однако, при этом происходит нарушение диастолической функции ЛЖ, которая является основным гемодинамическим проявлением гипертонического сердца [83,84]. Концентрическая гипертрофия приводит к нарушению расслабления ЛЖ, дилатации ЛП, повышает риск развития СНсФВ [85,86].

Распространенность ФП у больных СНсФВ варьирует от 15 до 41% [87].

Снижение систолической функции ЛЖ у больных АГ, при условии, что у больного не случился ИМ, происходит с частотой менее 1% в год, ФВ снижается незначительно [88].

Связь между АГ и ФП опосредуется, как через гипертрофию миокарда ЛЖ, так и ремоделирование ЛП. Дилатация ЛП является значимым предиктором СС осложнений, в том числе ФП [89].

Структурные изменения

Структурные изменения, наблюдаемые как в ЛП, так и ЛЖ связаны в основном с диффузным накоплением фибробластов и коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе [90]. Фибробласты могут пролиферировать в миофибробласты [91]. Миофибробласты не только продуцируют коллагеновые волокна, но и являются источником сигнальных молекул, включая цитокины и хемокины, которые обладают дополнительным провоспалительным и профибротическим действием [92]. Структурное ремоделирование и интерстициальный фиброз миокарда ЛП приводят к электрической диссоциации кардиомиоцитов и локальным нарушениям проведения, что вызывает появление множественных очагов micro-re-entry и благоприятствует развитию ФП [93].

Одним из ключевых факторов, способствующих прогрессированию гипертрофии ЛЖ, является ангиотензин II. При АГ повышается активность, как циркулирующего, так и тканевого ангиотензина II [94]. Тканевой ангиотензин II, наряду с альдостероном, является мощным стимулятором фиброза миокарда, в том числе в предсердиях. Плотность рецепторов ангиотензина II в предсердиях больше, чем в желудочках [95].

В кардиомиоцитах и в эндотелиоцитах миокарда обнаружены минералокортикоидные рецепторы. Их избыточная стимуляция вызывает развитие фиброза, нарушает проводимость в миокарде предсердий, способствуя развитию ФП [96,97].

Активность ренин – ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперактивность симпатической нервной системы, процессы старения и апоптоз играют важную роль в формировании субстрата для прогрессирования ФП [98]. Снижение поступления ионов кальция в клетки, нарушение выделения ионов кальция из внутриклеточного депо и нарушение обмена энергии в миофибриллах способствуют развитию сократительной дисфункции

предсердий. Снижение сократимости предсердий усиливает дилатацию предсердий и поддерживает ФП. Необратимые изменения ультраструктуры предсердий происходят задолго до манифестации ФП [99].

Изменения вегетативной нервной системы

Дисрегуляция вегетативной нервной системы считается ещё одним фактором способствующим развитию ФП. Сердце имеет обильную иннервацию элементами вегетативной нервной системы. Ганглионарные клетки автономной нервной системы локализованы, как экстракардиально, так и интракардиально. Оба компонента влияют на функцию сердца и на аритмогенез [100]. Значительная часть ганглионарных нервных клеток экспрессирует двойной адрено-холинергический фенотип [101]. В эксперименте на животных показано, что усиление симпатической иннервации связано с увеличением числа и продолжительности эпизодов ФП. ФП наиболее ассоциирована с активацией β_1 -адренорецепторов, которые входят в состав огромного семейства трансмембранных G-протеин-связующих рецепторов.

Сердечные холинергические рецепторы относятся к классу мускариновых (M_2 -рецепторы). Стимуляция блуждающего нерва значительно укорачивает рефрактерный период предсердий, путем активации калиевых каналов. Сокращение рефрактерного периода предсердий подвержено вариации. Гетерогенность вагусной активации более выражена, чем при адренергическом эффекте и лежит в основе вагус-индуцированной ФП [102].

Исследования продемонстрировали, что КА автономной нервной системы ЛП имеет сопоставимую эффективность и безопасность с катеторной изоляцией устьев легочных вен, а в дополнении к ней увеличивает эффективность лечения пациентов с ФП [103].

Безусловно, для предупреждения развития и прогрессирования ФП имеет значение снижение АД. Блокада РААС устраняет нагрузку на миокард ЛЖ, уменьшает прогрессирование гипертрофии ЛЖ и даже вызывает ее регресс. Установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) способны замедлить развитие фиброза в миокарде предсердий. Для этой группы препаратов обсуждаются антиаритмические механизмы, как регуляция функции ионных каналов вследствие блокады РААС [104, 105].

В метаанализе, выполненном Khatib R., et al (14 РКИ, n=92817), ингибирование РААС по сравнению с обычной терапией или плацебо было эффективно в первичной профилактике ФП ОР=0,79(95% ДИ: 0,69-0,90). АРА показали более сильный эффект в снижении риска ФП ОР=0,78 (95%ДИ: 0,66-0,92), тогда как ИАПФ продемонстрировали лишь тенденцию ОР=0,79(95%ДИ:0,62-1,00). Антагонисты альдостерона не играли важной роли в первичной профилактике ФП ОР=0,77(95% ДИ: 0,55-1,08). Снижение риска ФП было самым сильным у лиц с ХСН [106].

Schneider M.P., et al в метаанализе (23 РКИ, n=87048) показали, что наибольший эффект от применения блокаторов РААС с целью первичной профилактики ФП наблюдался у пациентов с гипертрофией ЛЖ и/или с ХСН

ОР=0,52(95%ДИ:0,31-0,87). Отмечалось снижение частоты рецидивов после электрической или медикаментозной кардиоверсии при использовании ИАПФ и АРА ОР=0,55(95%ДИ:0,34-0,89). У пациентов с пароксизмальной формой ФП наблюдалось снижение рецидивов ФП при лечении ИАПФ или АРА ОР=0,37(95%ДИ: 0,27-0,49) [107].

Сочетание периндоприла или лозартана с амиодароном на 61% эффективнее предупреждает рецидивы ФП, чем терапия только амиодароном ОР=0,39 (95%ДИ:0,20–0,78). При этом не выявлено различий между ИАПФ и АРА [108].

Ретроспективный анализ исследования AFFIRM показал, что у пациентов с ХСН на фоне лечения ингибиторами РААС пароксизмы ФП возникали реже 11,9 и 35,9% ($p<0,001$) [109].

В исследовании Chaugai S., et al ($n=53510$, 6 РКИ) продемонстрировано, что терапия блокаторами РААС у больных с ФП снижает частоту ХСН ОР=0,86(95%ДИ:0,76-0,97) и СС событий ОР=0,83(95%ДИ:0,70-0,99). Тогда как, в группе без ФП снижение было скромным и имело пограничную статистическую значимость для ХСН ОР=0,90(95%ДИ:0,81-1,00) и СС событий ОР=0,87(95%ДИ: 0,75-1,01) [110].

Исследования демонстрируют тесную патофизиологическую связь между АГ и ФП. Новые направления профилактики и лечения ФП должны основываться на знании механизмов и динамики ремоделирования сердца при ФП. Предупреждение прогрессирования заболевания от АГ до ФП и ХСН имеет решающее значение для пациентов и системы здравоохранения.

1.4 Факторы риска развития фибрилляции предсердий

Популяционные исследования определили целый ряд ФР, которые приводят к ремоделированию сердца и развитию ФП. Данные ФР можно разделить на 2 категории: немодифицируемые и модифицируемые [111].

Немодифицируемые факторы риска. В настоящее время к ним относят возраст, пол, этнос и наследственность. В Западной Европе, Австралии и Северной Америке более 70% лиц с ФП находятся в возрастной категории 65 лет и старше [112]. В Южной Корее среди лиц с ФП 57% имеют возраст старше 65 лет [113].

Риск развития ФП у лиц в возрасте 40 лет и старше составляет 1 к 4 и не зависит от предшествующего ИМ и ХСН [114].

Ученые показали, что имеются различия в распространенности ФП в зависимости от этнической принадлежности, которые сохраняются после коррекции на возраст, ИМТ, клапанные заболевания, АГ, ХСН, СД.

У мужчин белой расы ФП встречается чаще, по сравнению с представителями черной расы ОР=1,84(95%ДИ:1,71-1,98), латиноамериканцами ОР=1,77(95%ДИ:1,60-1,97), азиатами ОР=1,41(95%ДИ:1,12-1,77) и коренными американцами ОР=1,15(95%ДИ:1,04-1,27) [115].

У мужчин ФП развивается в среднем на 5 лет раньше, чем у женщин [116]. С учётом поправки на возраст у мужчин риск ФП в 1,5 раза выше, чем у

женщин [117]. Данному факту способствуют большие размеры предсердий и более выраженная реполяризация ионных каналов у мужчин, что сокращает период рефрактерности в предсердиях и приводит к повторному входу волны возбуждения [118]. Высокий рост относят к ФР развития ФП, что также ассоциируется с увеличением размеров ЛП [119].

Несомненно, важное место среди немодифицируемых ФР ФП принадлежит генетическим факторам [120, 121]. Если один из родителей имел ФП, то у детей риск ФП увеличивается $OR=1,85(95\%ДИ:1,12-3,06)$ [122]. В исследовании из Исландии показано, что риск ФП увеличивается в 4,67 раза, если у родственника 1 степени родства была документирована ФП в возрасте до 60 лет [123].

Генетические ФР развития ФП принято делить на моногенные и полигенные. Моногенные формы наследования ФП, обусловлены мутациями в генах, кодирующих белки калиевых и натриевых ионных каналов [124]. Полигенные формы ФП проявляются в виде нуклеотидных полиморфизмов и способствуют восприимчивости индивидуума к возникновению ФП. Исследователи предполагают, что генетические мутации предрасполагают к развитию ФП в сочетании с клиническими ФР [125].

В FHS продемонстрировано, что в группе низкого клинического и генетического риска пожизненный риск развития ФП составил 22,3%, тогда как в группе высокого риска 48,2%(95%ДИ41,3%-55,1%) [126].

Модифицируемые факторы риска. Согласно, данным исследования ARIC в 56,5% случаях ФП можно объяснить классическими сердечно-сосудистыми ФР, как АГ, избыточная масса тела, СД и курение [127]. Воздействие на модифицируемые ФР лежит в основе пациент-ориентированного подхода в лечении СС заболеваний. Так в исследование ARREST-AF пациенты с ФП, которые участвовали в программе воздействия на ФР, имели в 5 раз меньше рецидивов ФП после КА [128].

В данной части обзора мы приведем результаты эпидемиологических и клинических исследований, демонстрирующих роль модифицируемых ФР в развитии ФП.

Артериальная гипертензия. АГ рассматривается, как наиболее частый и значимый ФР развития ФП. В исследовании ARIC АГ встречалась у 38,7% участников и отвечала за 21,6% (95%ДИ:16,8-26,7%) случаев ФП [127, р. 1505]. Кроме того, высокое нормальное АД увеличивает риск ФП у мужчин. У лиц с САД ≥ 140 мм рт ст $OR=1,6(95\% ДИ:1,15-2,21)$, при САД 128-138 мм рт ст $OR=1,5(95\% ДИ:1,10-2,03)$ риск был выше, по сравнению с лицами с исходным САД <128 мм рт ст [129].

В аналогичном исследовании у женщин при САД 130–139 мм рт. ст. документировали ФП $OR=1,28(95\%ДИ:1,00-1,63)$ чаще, по сравнению с лицами, у которых САД <120 мм рт ст. У пациентов с САД 120-130 мм рт ст и ДАД 60-69 мм рт ст частота ФП был наименьшей [130].

Okin P.M., et al в результате наблюдения за пациентами с АГ и ГЛЖ (n=8831; 4,6(1,1) лет) пришли к заключению, что группа с САД ≤ 130 мм рт ст

имеет на 40% (95% ДИ:18-55%), группа с САД от 131 до 141 мм рт ст на 24% (95% ДИ:7-38%) меньший риск развития ФП, по сравнению с группой, где САД было ≥ 142 мм рт ст [131]. В исследовании Tanabe Y., et al в группе с пароксизмальной формой ФП (n=112) и целевым САД < 130 мм рт ст и ДАД < 85 мм рт ст через 2 года наблюдения 83% наблюдаемых не имели рецидивов ФП, тогда как в группе с недостаточным контролем АД, только 23% [132]. Однако, чрезмерное фармакологическое снижение с достижением САД $< 110/60$ мм рт ст было связано с плохим прогнозом [133].

В исследовании VALLID продемонстрировано, что достижение АД 135/80 мм рт ст или менее у лиц с СНсФВ, независимо от препарата улучшает диастолическую функцию ЛЖ [134].

Результаты FHS, полученные в ходе 50-летнего наблюдения, показали, что несмотря на увеличение доли лиц, получающих гипотензивное лечение и уменьшение случаев тяжелой АГ популяционный – атрибутивный риск ФП, связанный с АГ изменился незначительно [43, p. 162].

САД выше 140 мм рт ст ассоциируется с риском ФП, своевременная диагностика и лечение АГ может предотвратить структурные изменения в миокарде и является важной стратегией для профилактики ФП, но гипотензивная терапия не может полностью устранить риск развития ФП.

Ожирение. В современном обществе ожирение имеет признаки пандемии [135,136]. По данным ВОЗ в 2015 г примерно 1,9 млрд. человек в мире имели избыточный вес и примерно 600 млн человек – ожирение, каждое десятилетие наблюдается рост ИМТ в среднем на 0,4 кг/м² у мужчин и на 0,5 кг/м² у женщин [137]. Лица с ожирением имеют не только риск развития АГ, СД [138], ИБС [139], ХСН [140], но и высокий риск развития ФП [141].

В исследовании ARIC риск иметь ФП на 17,9% определялся избыточной массой тела, что ставит ожирение на 2 место среди ФР развития ФП после АГ [127, p.1505]. За последние 50 лет наблюдается тенденция к увеличению вклада избыточного веса в развитие ФП [43, p.158]. Особенно неблагоприятными являются ожирение с юного возраста и увеличение массы тела в период с 20 лет до середины жизни [142].

В «The Danish Diet, Cancer and Health Study» более сильная связь ожирения с ФП отмечалась у мужчин ОР=2,35 (95% ДИ: 1,70-3,25), по сравнению с женщинами ОР=1,99 (95% ДИ: 1,31-3,02)[143].

Жировая ткань оказывает системное и локальное влияние на структурное и функциональное состояние миокарда предсердий [144,145]. Висцеральная жировая ткань, как активный эндокринный орган, и в особенности эпикардиальный жир, рассматриваются как связующее звено между ожирением и процессами кардиоваскулярного ремоделирования [146, 147].

В азиатской популяции ожирение встречается меньше, чем в западной популяции, но и здесь, как общее ожирение ОР=1,06(95%ДИ:1,01-1,11) на каждый 1кг/м², так и АО ОР=1,02(95% ДИ:1,00-1,04) на каждый 1 см окружности талии (ОТ) увеличивали риск развития ФП [148]. В исследовании Tsang T.S., et al (n=3248) ИМТ после коррекции на возраст и пол оставался

предиктором прогрессирования ФП в постоянную форму. Для ожирения 1 степени риск прогрессирования составил $OR=1,54(95\%ДИ:1,2-2,0)$, при более высокой степени ожирения $OR=1,87(95\%ДИ:1,4-2,5)$ был выше [149].

В Danish Diet, Cancer and Health Study ($n=3135$; 4,9 лет наблюдения) у лиц с ФП и избыточным весом $OR=1,25(95\% ДИ:1,03-1,53)$, ФП и ожирением $OR=1,36(95\%ДИ:1,11-1,65)$ риск ТЭО и смерти увеличивался, независимо от баллов по шкале CHA_2DS_2VASc [150].

Метаанализ исследований, проведенных в Европе, США, Азии и Австралии ($n=2,405,381$, с ФП= $83,006$), продемонстрировал связь между ФП и различными критериями ожирения. Авторы исследования показали, что с увеличением ИМТ на 5 единиц риск ФП увеличивался $OR=1,28(95\%ДИ:1,20-1,38\%)$, с увеличением ОТ на 10 см – $OR=1,18(95\%ДИ:1,12-1,25)$, с увеличением ОБ на 10 см – $OR=1,32(95\%ДИ:1,16-1,51)$. При увеличении отношения ОТ/ОБ на 0,1 см наблюдалось увеличение риска ФП $OR=1,09(95\%ДИ:1,02-1,16)$ [151].

В приведенных выше исследованиях, суммированы доказательства, что ожирение является важным предиктором ФП, но существует ряд исследований, в которых продемонстрирован парадокс ожирения для исходов ФП. Данный парадокс был впервые описан в исследовании AFFIRM. В этом исследовании у лиц с ФП и избыточным весом (ИМТ 25-29,9 кг/м²) и с умеренным ожирением (ИМТ 30-34,9 кг/м²) регистрировалось меньше смертей от всех причин $OR=0,64(95\%ДИ:0,48-0,84)$ и $OR=0,80(95\%ДИ:0,68-0,93)$ и от СС причин $OR=0,40(95\%ДИ:0,26-0,60)$ и $OR=0,77(95\%ДИ:0,62-0,95)$, соответственно, чем у лиц с нормальным весом (ИМТ 18,5-24,9 кг/м²) и сниженным весом (ИМТ \leq 18,5 кг/м²) [152]. При обсуждении причин парадокса, связанного с ожирением, эксперты указывают, что ИМТ представляет собой неточный и ненадежный антропометрический маркер, который не учитывает таких важных показателей, влияющих на риск развития СС осложнений и смерти, как относительное количество жировой ткани, возраст, тренированность и распределение жира в организме [153].

Положительные эффекты снижения веса у лиц с ожирением продемонстрированы в исследовании LEGACY Study ($n=345$). В группе участников с ФП, которая снизила вес $\geq 10\%$ от исходного веса, не было рецидивов ФП у 45,5% лиц. Тогда как в группах, где снижение веса было 3-9% и $< 3\%$ без рецидивов оказалось только 22,2% и 13,4% лиц, соответственно [154]. В исследовании ARREST-AF целенаправленная программа, которая включала снижение веса до ИМТ <27 г/м², позволила уменьшить количество рецидивов после КА ФП $OR=4,8(95\% ДИ:2,04-11,4)$ [128,р. 2222].

Обструктивное апноэ сна. В исследовании Sleep Heart Health Study в группе ОАС имели ФП 4,8% лиц, в группе без ОАС – только 0,9% [155].

В общей кардиологической популяции ОАС встречается у 32% больных, тогда как у больных с ФП ОАС имеют 49% лиц [156]. При 5-летнем наблюдении ОАС и его тяжесть были предикторами ФП $OR=2,18(95\%ДИ:1,34-3,54)$ в исследовании Olmsted Country Study[157].

ФП и ОАС имеют ряд общих ФР и коморбидных состояний, как пожилой возраст, мужской пол, АГ, ХСН, ИБС, ожирение, нарушение углеводного обмена. В исследовании Tanigawa T., et al (n=1763) было показано, что риск ФП у мужчин зависит от степени выраженности ОАС. Для оценки тяжести данного синдрома использовался индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), который отражает частоту эпизодов апноэ/гипопноэ в час. При легкой степени ОАС (ИАГ > 5, но <15) риск ФП увеличивался, но статистическая разница не была получена OR=2,47(95%ДИ:0,91-6,69), тогда как в группе средней (ИАГ >15, но < 30) и тяжелой степени (ИАГ≥30) OR=5,66(95%ДИ:1,75-18,34), по сравнению с пациентами без синдрома ОАС риск был значимым [156, p. 1854]. В исследовании, которое провели Lin G.M., et al (n=4395; 8,5 лет наблюдения), у лиц с тяжёлым ОАС риск ФП оказался OR=1,76(95%ДИ:1,03-3,02), тогда как в группе с легкой степенью ОАС риск был недостоверным OR=1,02(95% ДИ:0,72-1,44) [158].

ФП может быть следствием АГ, возникающей при ОАС. У 50% пациентов с ОАС встречается АГ, а среди лиц с рефрактерной АГ частота этого синдрома достигает 83% [159].

Наличие ОАС связано со снижением эффективности антиаритмической терапии и катеторных методов лечения ФП. По данным исследования Monahan K., et al антиаритмическая терапия оказалась эффективной только у 39% пациентов с ОАС тяжелой степени (ИАГ 34±25 событий/час), по сравнению с 70% пациентов, ответивших на антиаритмическую терапию в группе ОАС средней степени тяжести (ИАГ 22(18) событий/час)[160].

Проведенный метаанализ (n=3995) показал, что пациенты с ОАС имеют на 25% выше риск рецидива ФП после катеторной изоляции устьев легочных вен, по сравнению с пациентами без ОАС OR=1,25% (95%ДИ:1,08-1,45). Синдром ОАС, который был документирован по результатам полисомнографии, оказался более строгим предиктором рецидива ФП OR=1,40(95%ДИ:1,16-1,68) по сравнению с ОАС, который был выявлен на основе Берлинского опросника OR=1,07(95%ДИ:0,91-1,27) [161].

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) уменьшает частоту рецидивов ФП через 12 месяцев после успешной кардиоверсии. В группе, которая получала CPAP терапию, рецидивы наблюдались у 42% лиц, тогда как в группе без CPAP терапии рецидивы отмечались у 82% лиц, а в контрольной группе у 52% лиц [162].

Синдром ОАС часто остается не диагностированным и не леченым состоянием. Отсутствие CPAP терапии у больных с тяжелой степенью ОАС является предиктором рецидива ФП.

Алкоголь. Одним из первых описаний связи ФП и алкоголя является «синдром праздничного сердца». Он возникает у практически здоровых людей после чрезмерного употребления алкоголя на выходных или после праздников [163]. Механизмы, объясняющие роль алкоголя в развитии ФП, связаны с изменением тонуса блуждающего нерва, гиперadrenergическим и токсическим влиянием на кардиомиоциты. При этом электрическое ремоделирование в

предсердиях происходит задолго до развития алкогольной кардиомиопатии [164].

В FHS повышенный риск ФП имели лица, которые потребляли >36 г алкоголя/день, тогда как при умеренной потреблении алкоголя связи с риском ФП не было [165].

В Copenhagen City Heart Study продемонстрировано, что риск ФП увеличивается у мужчин $OR=1,45(95\%ДИ:1,02-2,04)$, которые употребляют ≥ 35 алкогольных напитков в неделю. После поправки результатов анализа на ИБС и АГ связь между ФП и алкоголем не ослабла $OR=1,63(95\%ДИ:1,15-2,31)$ [166].

В исследовании WHS у женщин старше 45 лет риск ФП увеличивался при употреблении ≥ 2 алкогольных напитков в день, $OR=1,60(95\%ДИ:1,13-2,25)$ [167]. Риск развития ФП зависит от дозы алкоголя. Женщины, которые употребляли 24, 60 и 120 г алкоголя в день (2, 5 и 10 порций), имели больший риск развития ФП $OR=1,07(95\%ДИ:1,04-1,10)$; $OR=1,42(95\%ДИ:1,23-1,64)$ и $OR=2,02(95\%ДИ:1,60-2,97)$, соответственно, по сравнению с теми, кто не употреблял алкоголь. У мужчин риск развития ФП $OR=1,08(95\%ДИ:1,04-1,11)$, $OR=1,44(95\%ДИ:1,23-1,69)$ и $OR=2,09(95\%ДИ:1,52-2,86)$ был аналогичным [168].

В метаанализе Kodama S., et al подтвердили, что зависимость между потреблением алкоголя и риском развития ФП, отличается от J-образной связи между приемом алкоголя и риском развития других СС заболеваний [169].

Прямая связь потребления высоких доз алкоголя и ФП не вызывает сомнения, но в отношении потребления менее 1-2 напитков в день, доказательств недостаточно.

Физическая активность. Степень тренированности СС системы представляет собой независимый от массы тела, ОТ и процентного соотношения жира в организме прогностический фактор смерти. Drca N., et al наблюдали за когортой шведских мужчин ($n=44010$), с исходом в 4568 случаев ФП. Авторы показали, что высокий уровень ФА (>5 ч/неделю) в молодые годы, по сравнению с умеренной ФА (<1 ч/неделю), чаще способствует развитию ФП в течение жизни $OR=1,19$ (95% ДИ:1,05 - 1,36). Наоборот, такая ФА небольшой и умеренной интенсивности, как ходьба, езда на велосипеде более 1 часа в неделю по сравнению с отсутствием нагрузок, уменьшает риск ФП в последующие годы $OR=0,87(95\%ДИ:0,77-0,97)$ [170].

Наблюдение за когортой Шведских женщин ($n=36513$) выявило, что ассоциация между ФА и ФП у мужчин и женщин несколько отличается. У женщин уровень нагрузок ≥ 4 ч/неделя в молодые годы уменьшал риск ФП $OR=0,85(95\%ДИ:0,75-0,95)$ по сравнению с <1 ч/неделя. Ходьба/езда на велосипеде ≥ 40 мин/день в возрасте 49-83, также уменьшала риск ФП $OR=0,81(95\%ДИ:0,72-0,92)$, по сравнению с отсутствием таких нагрузок[171].

Связь между ФП и интенсивной физической нагрузкой впервые описана в проспективном исследовании Karjalainen J., et al [172]. При интенсивных занятиях спортом в течение 10 лет риск ФП увеличивается в 5,5 раз, по сравнению с контрольной группой, соответствующего возраста. Занятие

марафонским бегом увеличивало риск ФП $OR=8,8(95\%ДИ:1,26-61,29)$, по сравнению с мужчинами из контрольной группы с гиподинамией [173]. Morseth V., et al в ходе 20 летнего наблюдения ($n=20484$) документировали 750 случаев ФП. В группе с умеренной ФА было на 19% меньше случаев ФП, по сравнению с группой, где ФА была низкой $OR=0,81(95\%ДИ:0,68-0,97)$. В группе с высокой ФА риск ФП уменьшался, но недостоверно $OR=0,97(95\%ДИ:0,77-1,22)$. При чрезмерной ФА риск увеличивался, но не достоверно $OR=1,37(95\%ДИ:0,77-2,43)$ [174].

Метаанализ, выполненный Nielsen J.R., et al подтвердил, что интенсивные физические нагрузки у спортсменов увеличивают риск ФП $OR=5,3(95\%ДИ:3,6-7,9)$. Лица, которые выполняли физические нагрузки умеренной/высокой интенсивности, имели меньше случаев ФП $OR=0,89(95\%ДИ:0,83-0,96)$, по сравнению с теми, чьи нагрузки были низкими [175].

Сахарный диабет. По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2040 г. численность больных СД 2-го типа в мире превысит 642 млн. человек. В Казахстане за последние 10 лет количество больных СД увеличилось на 130%, при этом 93% составляют лица с СД 2-го типа [176].

В FHS установлено, что риск ФП у мужчин и женщин с СД повышен на 40% и 60%, соответственно [177]. В исследовании ARIC СД встречался у 10,1% лиц с ФП и отвечал за 3% случаев ФП [127, p.1506]. В метаанализе когортных исследований и исследований случай-контроль ($n=1686097$; с ФП $n=108703$) распространенность СД у лиц с ФП составила 12,7%. У пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД риск ФП был выше $OR=1,34(95\%ДИ:1,07-1,68)$ [178]. В исследовании Nichols G.A., et al у лиц с СД распространенность ФП составила 3,6%. СД увеличивал риск ФП у женщин $OR=1,26(95\%ДИ:1,08-1,46)$, но не у мужчин $OR=1,09(95\%ДИ:0,96-1,24)$ [179]. В исследовании VALUE ($n=15245$; 4,2 лет наблюдения) у лиц с впервые выявленным СД частота впервые выявленной ФП была выше по сравнению с лицами без СД $OR=1,49(95\% ДИ:1,14-1,94)$. Участники с СД имели чаще персистирующую форму ФП $OR=1,87(95\%ДИ:1,28-2,74)$ [180].

В исследование «случай-контроль» Dublin S., et al ($n=3613$) изучили связь СД и ФП с учетом длительности и эффективности гликемического контроля. По результатам исследования пациенты с СД имели на 40% выше риск развития ФП, чем пациенты без диабета. С каждым дополнительным годом СД риск ФП увеличивался на 3% $OR=1,03(95\%ДИ:1,01-1,06)$. Риск ФП у пациентов с длительностью СД более 10 лет составил 64%, тогда как при длительности СД 5 лет и менее 7%. Отсутствие контроля за СД было ФР развития ФП. Для пациентов со средним уровнем гликированного гемоглобина $A1c \leq 7$ $OR=1,06(95\%ДИ:0,74-1,51)$; для $A1c > 7$, но $A1c \leq 8$, $OR=1,48(95\%ДИ:1,09-2,01)$; для $A1c > 8$, но $A1c \leq 9$, $OR=1,46(95\%ДИ:1,02-2,08)$; и для $A1c > 9$, $OR=1,96(95\%ДИ:1,22-3,14)$ [181].

Курение. В отношении курения и ФП выводы исследователей являются противоречивыми. В исследовании Danish Diet, Cancer, and Health Study курение не было предиктором ФП. Однако, лица наиболее восприимчивые к

воздействию курения могли быть исключены, так как в исследование не включали пациентов, имевших госпитализации из-за СС заболеваний.

В Rotterdam Study риск ФП для курильщиков составил $OR=1,51(95\%ДИ:1,07-2,12)$, для бывших курильщиков $OR=1,49(95\%ДИ:1,14-1,97)$, различий по полу не было [182].

В исследовании ARIC у курильщиков риск ФП был выше $OR=2,10(95\%ДИ:1,74-2,53)$, чем у тех, кто никогда не курил, ассоциация не зависела от пола и расы. Лица, которые бросили курить, имели тенденцию к снижению риска ФП $OR=0,88(95\%ДИ:0,65-1,17)$ [183].

В ретроспективном исследовании ($n=4976$, с ФП= 593) установлено, что пассивное курение во внутриутробном периоде и в детстве связано с риском ФП во взрослой жизни. Эта ассоциация была сильнее при отсутствии других ФР ФП [184]. Курение сигарет способствует атерогенезу, эндотелиальной дисфункции, повышению активности тромбоцитов и фибриногена. У лиц с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, курение является дополнительным ФР тромбоэмболических осложнений [185].

В приведенном обзоре продемонстрирована ассоциация между ФП и немодифицируемыми и модифицируемыми ФР, как АГ, ожирение, ОАС, алкоголь, ФА, СД, курение. Пациенты часто имеют сочетание этих факторов, что ещё более усиливает вероятность развития ФП. Определение факторов риска ФП у конкретной популяции лиц, с учетом региональных особенностей может сделать профилактические мероприятия ещё более эффективными и прицельными. Результаты РКИ определили цели, к которым необходимо стремиться для модификации образа жизни больных с ФП [186]. Достижение целей приводит к снижению частоты СС заболеваний, осложнений и смерти.

1.5 Прогнозирование риска фибрилляции предсердий

Растущие расходы здравоохранения на больных с ФП стимулируют усилия исследователей к разработке инструментов по своевременному выявлению лиц не только с риском осложнений ФП, но и риском развития самой ФП [187].

Стратификация риска необходима клиницистам для своевременного принятия решения о проведении профилактических и скрининговых программ у лиц с высоким риском развития ФП и выборе тактики лечения.

В популяционном исследовании FHS с включением $n=4764$ участников, средний возраст $61(45;95)$ лет, женщин 55% , 10-летний риск развития ФП был связан со следующими переменными: возраст, пол, ИМТ, САД, лечение АГ, интервал PQ, наличие ХСН и сердечного шума. Прогностическая ценность модели составила $0,78(95\%ДИ:0,76-0,80)$. Показатели ЭХОКГ, как размер ЛП, толщина стенок ЛЖ, фракция укорочения ЛЖ, были связаны с риском развития ФП, однако внесение их в модель, приводило к изменению категории риска лишь у небольшого числа участников. Рост показателя C – statistic был незначительным с $0,78$ до $0,79$ ($p=0,005$). Модель валидизирована в 4-х

когортах: AGES, CHS, ARIC и MESA с прогностической ценностью от 0,67 до 0,75 [188].

10-летний риск развития ФП в исследовании ARIC был смоделирован на 2-х расовой когорте (n=14546, возраст 45-64 лет, женщины 55%, афроамериканцы 27%; белая раса 73%). В модель ARIC вошли следующие переменные: возраст, раса, рост, курение, САД, лечение АГ, сердечный шум, ГЛЖ на ЭКГ, увеличение ЛП по критериям ЭКГ, СД, ИБС, ХСН. C – statistic модели 0,78 была сходна с моделью из исследования FHS, однако она содержала большее количество переменных и не была валидизирована во внешних когортах [22, p. 85].

В исследовании WHS (n=19940, женщины 100%, белая раса 100%, медиана возраста 53 года) статистическая модель содержала переменные: возраст, вес, рост, САД, курение, прием алкоголя. C – statistic модели 0,72(95%ДИ:0,68-0,75); p=0,43. Модель не подтверждена во внешних когортах, а также не может быть применена у мужчин [189].

Учитывая, что все предыдущие модели имели ограничения с точки зрения этнической принадлежности (FHS), возраста (ARIC), пола (WHS) было спланировано исследование CHARGE-AF (n=18556), средний возраст 65 лет, женщины 57%, белые 81%, афроамериканцы 19% для прогноза 5-летнего риска развития ФП. Модель CHARGE-AF включала клиническую информацию, доступную в условиях ПМСП: возраст ОР=1,66(95%ДИ:1,59-1,74 на каждые 5 лет); раса (белая) ОР=1,59(95%ДИ:1,33-1,91); рост ОР=1,28(95%ДИ:1,19-1,38 на каждые 10 см); вес ОР=1,12(95%ДИ:1,05-1,20 на каждые 15 кг); САД ОР=1,22(95%ДИ:1,14-1,30 на каждые 20 мм рт ст); ДАД ОР=0,90(95%ДИ:0,85-0,96 на каждые 10 мм рт ст); ХСН ОР=2,02(95%ДИ:1,64-2,48); ИМ ОР=1,64(95%ДИ:1,38-1,96); курение ОР=1,43(95%ДИ:1,20-1,71); прием антигипертензивных препаратов ОР=1,42(95%ДИ:1,25-1,60); СД ОР=1,27(95%ДИ:1,10-1,46). Прогностическая ценность модели - C – statistic 0,77(95%ДИ:0,75-0,78). Данная модель была подтверждена в целом ряде когорт: AGES, Rotterdam Study [190], EPIC-Norfolk [191] и MESA [192] с хорошей прогностической ценностью 0,71-0,81.

Было показано, что шкала CHA₂DS₂VASc может быть использована для прогнозирования не только ИИ, но и самой ФП. Возраст, СД, АГ, ХСН, заболевание сосудов, входящие в данную шкалу, являются хорошо установленными ФР ФП [193]. Однако, прогноз, основанный на данной шкале, был хуже, чем в других моделях прогнозирования риска ФП.

Параметры ЭКГ такие как, интервал PQ, гипертрофия ЛЖ, индекс зубца P и ЭХОКГ параметры такие, как размер ЛП, ФВ ЛЖ, ИММЛЖ незначительно улучшают характеристики модели [194,195], тогда как включение результатов ХМ (эктопическая активность в предсердиях) является полезным (C – statistic улучшалась с 0,62 до 0,72) [196].

В ряде исследований в модель включали биомаркеры, как фибриноген, высокочувствительный С-реактивный белок, предсердный натрийуретический пептид В типа, высокочувствительный тропонин Т и I, галектин-3, фактор

дифференцировки роста. Дополнительную прогностическую ценность демонстрировал только предсердный натрийуретический пептид, C-statistic улучшалась с 0,765 до 0,790 [197].

Роль генетических показателей с включением информации о 12 однонуклеотидных полиморфизмах изучалась в когорте WHS, C – statistic модели улучшалась с 0,72 до 0,74 [189, p. 2246].

Российскими авторами предложена модель прогнозирования возникновения ФП у больных АГ. В неё вошли переменные: возраст ОШ=1,2(95%ДИ1,02-1,34), индексированный объема ЛП ОШ=1,2(95%ДИ1,05-1,39) и ФВ ЛЖ ОШ=0,85(95%ДИ0,74-0,97). Процент правильно классифицируемых случаев составил 83,3%, площадь под ROC кривой составила 0,89(95%ДИ 0,785-0,958). В исследовании были установлены пороговые значения для возраста – 55 лет (Se 60%, Sp 67%), для индекса объема ЛП к площади поверхности тела– 29мл/м²(Se70%, Sp 77%), для ФВ ЛЖ менее 58% (Se 63%,Sp63%)[198].

Создано несколько моделей для прогнозирования 5 и 10-летнего риска развития ФП в общей популяции. Предсказательная способность их оценивается как средняя и хорошая.

Модели предлагается использовать в качестве инструмента для отбора лиц с риском ФП и проведения у них программ скрининга и первичной профилактики ФП, а также в качестве стандарта для тестирования новых маркеров риска ФП. Предполагается, что скрининг ФП у лиц, чей риск установлен на основании шкалы будет экономически и клинически более выгодным.

Пациенты с АГ имеют значительно более высокий риск развития ФП, чем в общей популяции, однако, для данной категории пациентов имеется небольшое количество инструментов для прогнозирования риска ФП.

1.6 Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий

С учетом течения и длительности ФП принято выделять следующие формы аритмии: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная[199].

В исследовании Euro Heart Survey on AF прогрессирование ФП от пароксизмальной к более стабильным формам было связано с увеличением смертности, заболеваемости и случаев госпитализаций [200].

Модель возникновения и прогрессирования ФП при разных клинических формах аритмии представлена в работе Heijman J., et al. [201]. Согласно авторам существует три основных механизма прогрессирования ФП: генетическая предрасположенность, аритмогенное (индуцированное самой ФП) и структурное ремоделирование миокарда, связанное с основным заболеванием. Эволюция течения и форма аритмии зависит от превалирования одного механизма над другим. Генетическую предрасположенность можно считать основной причиной идиопатической ФП у лиц молодого возраста. Однако, у большинства больных с ФП роль генетических факторов в развитии

и прогрессировании аритмии невелика. Трансформация пароксизмальной формы аритмии в более устойчивые формы в наибольшей степени определяется возрастом и наличием СС предикторов. Наиболее изученными предикторами прогрессирования ФП являются: пожилой возраст, ХСН, АГ и клапанная патология сердца. К менее изученным предикторам относят: ожирение, сахарный диабет, ИБС, синдром ОАС, ХБП.

Самой распространенной причиной возникновения и прогрессирования ФП считается АГ. В наблюдательных исследованиях и регистрах ФП лица с АГ составляют от 24,6 до 82% [199, р. 17].

Доказанным фактом является, что частота рецидивов ФП и скорость трансформация пароксизмальной ФП в более устойчивые формы, зависит от выраженности гипертрофии ЛЖ, которая в свою очередь предрасполагает к развитию дилатации ЛП. Увеличение размера и объема ЛП являются информативными показателями для прогнозирования риска прогрессирования ФП. Другие предикторы прогрессирования ФП у больных АГ продолжают оставаться предметом исследований [202].

Скорость и предикторы трансформации пароксизмальной ФП в персистирующую и постоянную форму ФП варьируют в большом диапазоне в зависимости от характеристик участников исследования, проводимой терапии, предшествующей длительности аритмии.

Низкая частота прогрессирования ФП 1-3% наблюдается у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний. При пароксизмальной форме ФП средняя скорость прогрессирования аритмии 5% в год, у лиц с персистирующей формой частота прогрессирования аритмии составляет до 35-40% в год [201, р 1484].

Частота и предикторы прогрессирования ФП по данным наблюдательных исследований и регистров представлены в таблице 1.

Proietti R., et al провели систематический обзор с целью оценить и критически интерпретировать данные относительно времени наступления и предикторов прогрессирования ФП [203]. Исследования были разделены на 2 группы. Первая группа - данные когортных исследований в общей популяции лиц с ФП, вторая группа - результаты исследований, в которых сообщалось о прогрессировании ФП после КА. Средний возраст в 1 группе составил 62,3(2,4) лет, ФВ ЛЖ 63,2(2,5)%. Во второй группе 58,2(3,2) лет, ФВ ЛЖ 60,4(2,9)%. В регрессионную модель были включены 4 переменные: возраст, АГ, длительность наблюдения и принадлежность к 1 или 2 группе. Возраст не оказывал влияние на прогрессирование ФП ($p=0,146$). Остальные ковариаты были значимыми предикторами прогрессирования ($p<0,001$).

Частота прогрессирования аритмии в общей популяции больных с ФП за первый год наблюдения составила от 10 до 20% и увеличивалась до 50-77% при максимальной длительности наблюдения в 14 лет.

Таблица 1– Частота и предикторы прогрессирования ФП по данным наблюдательных исследований и регистров

Исследования	Пациенты	Время наблюдения	АГ, (%)	Частота прогрессирования	Основные результаты
1	2	3	4	5	6
Kerr C.R., et al, 2005 Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF)	N=757 с пароксизмальной формой ФП. Возраст 64(53;71) лет	5 лет	37,4%	8,6% в первый год; 24,7% к 5 году	Предикторы прогрессирования: возраст ОР=1,40(95%ДИ:1,21-1,63 на каждые 10 лет); кардиомиопатия ОР=2,41(95%ДИ:1,02-5,67), аортальный стеноз средней или тяжелой степени; ОР=3,04(95%ДИ:1,29-7,19); митральная регургитация средней или тяжелой степени ОР=1,69(95%ДИ:1,10-2,57); диаметр ЛП > 45 мм ОР=2,72(95%ДИ:1,78-4,17).
Ruigómez A., et al, 2005	N=418 с впервые выявленной пароксизмальной ФП. Возраст 70(10) лет	2,7 лет	37,5%	В первый год 13,6 на 100 человеко-лет; К концу наблюдения 6,2 на 100 человеко-лет или 16,7%	Предикторы прогрессирования: клапанная болезнь сердца ОР=2,7(95%ДИ:1,2-6,0); потребление алкоголя средней и тяжелой степени ОР=3,0(95%ДИ:1,1-8,0).
Nieuwlaat R., et al, Euro Heart Survey (EHS), 2008	N=708 с впервые выявленной ФП, возраст 65(14) лет; N=1170 с пароксизмальной ФП, возраст 64(13) лет; N=886 с персистирующей ФП, возраст 66(11) лет; N=1126 с постоянной ФП, возраст 70(11) лет	12 месяцев	62%	Впервые выявленная ФП – у 46% без рецидивов; Пароксизмальная ФП – у 80% без прогрессирования; Персистирующая ФП – у 30% трансформация в постоянную ФП	У пациентов с прогрессирующим течением ФП чаще встречались: ХСН (39% и 21%; p<0,001), клапанная патология (28% и 19%; p<0,001). Эти лица имели исходно больший размер ЛП (47±8 и 44±8мм; p<0,001). У лиц с трансформацией в постоянную форму ФП чаще документировали впервые выявленную ХСН (10% и 4% p<0,001), прогрессирование ХСН (30% и 19%; p<0,001) и ТЭО(4,5% и 2,0%;p<0,001)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
de Vos C.B., et al RECORD- AF,2010	N=1219, из них впервые выявленная ФП, n=165(14%), пароксизмальная ФП, n=1054(86%); Возраст 64(13) лет;	12 месяцев	62%	Прогрессирование ФП в более стабильные формы у 178 (15%)	Предикторы прогрессирования: ХСН ОР=2,22(95%ДИ:1,54-3,22), АГ ОР=1,52(95%ДИ:1,05-2,20), ХОБЛ ОР=1,51(0,95- 2,39), ТИА/инсульт ОР=2,02(95%ДИ:1,24-3,31), возраст>75лет ОР=1,57(95%ДИ:1,07-2,30). Предложена шкала НАТСН: ХСН -2 балла, ТИА/инсульт – 2 балла, возраст >75 лет 1 балл, АГ – 1 балл, ХОБЛ – 1 балл. Площадь под ROC кривой 0,675(95%ДИ:0,632-0,718)
Potpara T.S., et al Belgrade Atrial fibrillation Study, 2012	N=346 с впервые выявленной lone ФП, из них у n=242 пароксизмальная ФП; Возраст 42,9±9,6 лет; Мужчин 71,5%	2,1(7,3) лет	24,6%	К концу наблюдения прогрессирование до постоянной ФП у 65(26,9%) или 2% за год	Предикторы прогрессирования ФП: возраст ОР=1,4(95%ДИ:1,1-1,7 на каждые 10 лет), развитие ХСН за время наблюдения ОР=2,9(95%ДИ:1,5-5,5). Прогрессирование ФП увеличивало риск ТЭО осложнений ОР=3,4(95%ДИ:1,2-10,0). Предикторами ТЭО были: развитие АГ сОР=24,4(95%ДИ:7,8-76,4) и ИБС сОР=22,0 (95%ДИ:2,7-182,2)
Lubitz S., et al Framingham Heart Study (FHS), 2013	N=612 с впервые выявленной ФП; Возраст 73(11) лет; Мужчин- 53%	2 года	54%	Без рецидивов –63 (10%) Рецидивы – 162 (26%) Постоянная ФП – 207(34%)	Риск смерти у лиц с рецидивами ФП сОР=2,04(95%ДИ:1,27-3,29), с постоянной ФП сОР=2,36(95%ДИ:1,49-3,75) выше, чем у лиц без рецидива ФП. Нет разницы в риске инсульта для лиц с рецидивами ФП сОР=1,84(95%ДИ:0,77-4,38) и постоянной ФП сОР=1,32(95%ДИ:0,55-3,18). У лиц с рецидивами ФП сОР=2,53(95%ДИ:1,19- 5,38) и постоянной формой ФП сОР=1,23(95%ДИ:0,56-2,67) риск развития ХСН выше, по сравнению с лицами без рецидива ФП.

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Senoo K., et al, 2014	N= 1176 с пароксизмальной формой ФП; Возраст 61,4(13,1) лет; Мужчин -74,4%; Асимптомные - 38,9%	1213 (905) дней	42,3%	У 115 пациентов (6,0% в год) наблюдалось прогрессирование ФП. Частота прогрессирования выше в группе бессимптомной ФП 8,6%, по сравнению с симптомной 4,7%, p=0,015	У асимптомных пациентов с ФП нОР=1,611(95%ДИ:1,087-2,389) прогрессирование наблюдалось чаще, чем у симптомных. Отсутствие симптомов сОР=1,461(95%ДИ1,007-2,119), мужской пол сОР=1,872(95%ДИ1,009-3,190) и кардиомиопатия сОР=1,882(95%ДИ1,117-3,173) были предикторами прогрессирования ФП. Не было различий в частоте ИИ (p=0,113), сердечно-сосудистой (p=0,772) и общей смертности (p=0,701) между группами с бессимптомной и симптомной ФП
Scaglione M., et al, 2014	n=889, после транскатеторной аблации устьев легочных вен; Возраст 57(11) лет	64 (41;84) месяцев	46,1%	Прогрессирование ФП наблюдали в целом у 57(6,4%) пациентов. У лиц с пароксизмальной формой ФП - 2,7%, персистирующей ФП -10%, длительно-персистирующей – 14,6%	Предикторы прогрессирования аритмии у больных после КА: кардиомиопатия сОР=11,3(95%ДИ:2,6-48,0), исходно персистирующая или длительно персистирующей формы ФП ОР=1,6(95%ДИ:1,2-2,1). Выполнение КА на этапе пароксизмальной формы ФП может задержать прогрессирование ФП
De Sisti A., et al, 2014	N=460 (пароксизмальная n=337, персистирующая n=123) Возраст 62(13) лет Мужчин 63%	13,2(6,5) лет	27%	3,7% в год, 19,7% за 5 лет и 38,1% за 10 лет. Через 13,5 лет - 50% пациентов имели постоянную форму ФП	Предикторы прогрессирования: возраст сОР=1,031(95%ДИ:1,019-1,043), размер ЛП в мм сОР=1,035(95%ДИ:1,011-1,060), отсутствие антиаритмической терапии сОР=1,842(95%ДИ:1,227-2,765), стимуляция в режиме VVI и персистирующая форма ФП тоже были связаны с прогрессированием ФП

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Im S.I., et al, 2015	N=434 с пароксизмальной ФП; Возраст 71,7(10,7) лет; Мужчин -60,6%	72,7 (58,3) месяцев	58,1%	У 168(38,7%) пациентов развилась персистирующая или постоянная форма ФП. Ежегодная частота прогрессирования составила 10,7%	Более молодой возраст при документировании ФП и, следовательно, более длительный анамнез ФП сОР=1,0(95%ДИ:0,966-1,035), наличие предсердных аритмий сОР=2,022(95%ДИ:1,149-3,557), переднезадний размер ЛП сОР=1,058(1,020-1,098) и тяжелая степень митральной регургитации сОР=1,93(95%ДИ:1,079-3,324) были предикторами прогрессирования ФП
Holmqvist F., et al, ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF), 2015	N=6235 Возраст 74(65;81) лет, мужчин 57% Пароксизмальная ФП n=1032(70%); персистирующая ФП n=447(30%)	18 (12;24) месяцев	82%	Переход в персистирующую или постоянную форму ФП наблюдали у 1479 (24%) пациентов.	Риск прогрессирования ФП увеличивали наличие ФП на исходной ЭКГ ОР=2,30(95%ДИ:1,95-2,73), возраст ОР=1,16(95%ДИ:1,09-1,24) на каждые 10 лет, ХСН III/IV класс NYHA ОР=1,61(95%ДИ:1,26-2,06), увеличение ЛП по сравнению с отсутствием увеличения ОР=1,35(95%ДИ:1,14-1,59). ФП прогрессировала меньше у пациентов с низкой ЧСС ОР=0,84(95%ДИ:0,79-0,89) на каждые 10 уд/мин ≤80. Предсказательная ценность шкалы НАТСН в этом исследовании была неудовлетворительной C – statistic 0,55(95%ДИ:0,53-0,58)
Padfield G.J., et al, Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF), 2017	N=755 с впервые выявленной ФП Возраст 61,2(14,2) лет; Женщин- 38,5%	6,35 (2,9;10) лет	37,4%	1 год -8,6% 5 лет - 24,3% 10 лет-36,3%	Предикторы прогрессирования: возраст ОР=1,40(95%ДИ:1,23-1,60 на каждые 10 лет), митральная регургитация средней или тяжелой степени ОР=1,87(95%ДИ:1,28-2,73), диаметр ЛП > 45 мм ОР=3,01(95%ДИ:2,03-4,47), аортальный стеноз средней или тяжелой степени ОР=2,40(95%ДИ:1,05-5,48), гипертрофия левого желудочка ОР=1,47(95%ДИ:1,04-2,08)
Примечание – Составлено по источнику [200,р.725; 204-214]					

В группе КА картина была другая, частота прогрессирования ФП была невысокой и равномерной в течение времени наблюдения. По данным Jongnarangsink., et al ФП в группе антиаритмической терапии прогрессировала с частотой 9% в год, тогда как в группе больных после РЧА - 0,6% в год. Предикторами прогрессирования ФП были: возраст > 75 лет, длительность ФП >10 лет и СД. Пациенты в группах с прогрессированием и без прогрессирования ФП не различались по баллам по шкале НАТСН ($p=0,300$) [215].

В другом исследовании (средний возраст 61 год) за 47,9 (5,3-123,3) месяцев после РЧА прогрессирование до постоянной формы ФП наблюдалось у 1,2% (0,3% в год) участников. Длительность аритмии ОР=1,03, $p<0,001$, количество неэффективных антиаритмических препаратов ОР=1,09; $p=0,005$ и диаметр ЛП, индексированный на площадь поверхности тела ОР=1,26; $p<0,001$ ассоциировались с прогрессированием ФП [216].

В исследовании RapponeC.,et al частота прогрессирования ФП после КА в группе с СНсФВ составила 7,8% за 5,8 лет наблюдения. Предикторами прогрессирования ФП были пожилой возраст, увеличение размера ЛП и СНсФВ [217].

В целом авторы систематического обзора пришли к выводу, что задержка прогрессирования ФП может быть клинически более важной задачей, чем свобода от ФП >30 сек [203,р. 114].

Проведенные исследования демонстрируют, что прогрессирование ФП не просто аритмический феномен, а ещё и состояние, связанное с более высокой частотой ИИ, госпитализаций и смертности[218].

1.7 Выводы по первому разделу

Огромные усилия, предпринятые в мире по сокращению бремени СС заболеваний, путём контроля АГ, курения, гиперхолестеринемии привели к снижению риска ИБС, но заболеваемость ФП растёт во всех странах мира.

Ученые подчеркивают, что распространенность ФП опережает рост населения, что приведет к увеличению расходов на здравоохранение.

Ключевым фактором риска ФП, наряду с возрастом является АГ. АГ связана как с риском развития и прогрессирования ФП, так и риском осложнений ФП.

АГ и ФП имеют сходную эпидемиологию, факторы риска и патофизиологические механизмы, ведущие к развитию СНсФВ. Смертность, инвалидность и заболеваемость у лиц с сочетанием АГ, СНсФВ и ФП являются значительными. Риск развития ФП у больных АГ нельзя полностью устранить с помощью гипотензивной терапии.

Согласно эпидемиологическим исследованиям риск инсульта и смертности увеличивается уже при коротких и бессимптомных пароксизмах ФП, поэтому фокус диагностики и лечения смещается на устранении факторов риска развития ФП, более раннее обнаружение и лечения этой аритмии.

При этом подчеркивается, что для выявления бессимптомной и пароксизмальной формы ФП важно сосредоточиться на повышении осведомленности о ФП, интенсивном мониторинге и, что самое важное на популяции больных высокого риска, а также, обращать внимание на доступность и эффективность инструментов для оценки риска развития и прогрессирования ФП.

Обсуждаются потенциальные возможности для прогнозирования риска развития и прогрессирования ФП ряда сывороточных и генетических биомаркеров, неинвазивных визуализирующих методик и «новых» факторов риска, как ожирение, ОАС, ХОБЛ, ХБП, уровень физической активности. Делается вывод, что оценка генетических факторов может быть полезна у молодых пациентов, тогда как традиционные и «новые» факторы риска являются более актуальными для пациентов старше 40 лет.

Рекомендуется проводить поиск ФП в общей популяции, у больных, перенесших ИИ/ТИА, у больных с имплантируемыми устройствами, однако, работы по оценке риска развития и прогрессирования ФП у больных АГ являются единичными.

Авторы обзоров указывают на недостаток исследований с включением участников с ФП из стран Центральной Азии и Казахстана.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование организовано на базе МЦ ЗКМУ имени Марата Оспанова. Проведение исследования одобрено решением этического комитета ЗКМУ (Протокол №12 от 29 сентября 2016 года). Исследование зарегистрировано в национальном центре научно-технической информации Республики Казахстан за №0117PKU0102.

Общая схема исследования представлена в (Приложение Г).

Для выполнения поставленных цели и задач исследования сформированы 2 исследовательские выборки.

Критерии включения: установленный диагноз АГ, возраст 40 лет и старше.

Критерии исключения: прогрессирующая стенокардия, стенокардия напряжения II ФК и выше, согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (1971), ИМ, реваскуляризация коронарных сосудов, клапанная ФП, послеоперационная ФП, нарушение тиреоидного статуса, тяжелые соматические заболевания, беременность, вторичная АГ.

Формирование выборки №1 представлено на рисунке 3.

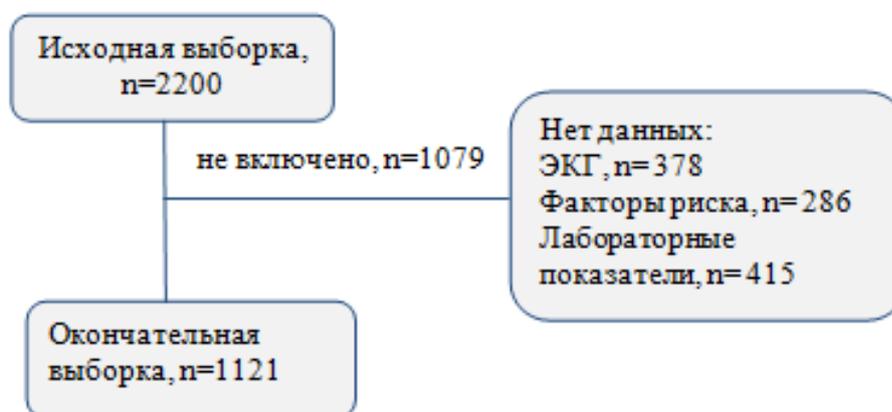


Рисунок 3– Формирование исследовательской выборки №1

В выборку №1 набирали пациентов с АГ, обратившихся в ГП г. Актобе, в период с января по сентябрь 2018г. Поликлиники были отобраны методом слепых конвертов из 10 амбулаторных учреждений г. Актобе. Окончательная выборка составила 1121(отклик 51%) участников, так как пациенты с неполными данными были исключены.

Выборка №2 формировалась из числа пациентов, направленных на госпитализацию и дообследование в МЦ ЗКГМУ, в период с октября 2016 по февраль 2017г. Окончательная выборка составила 346 участников, все они подписали добровольное информированное согласие. Формирование выборки №2 представлено на рисунке 4.

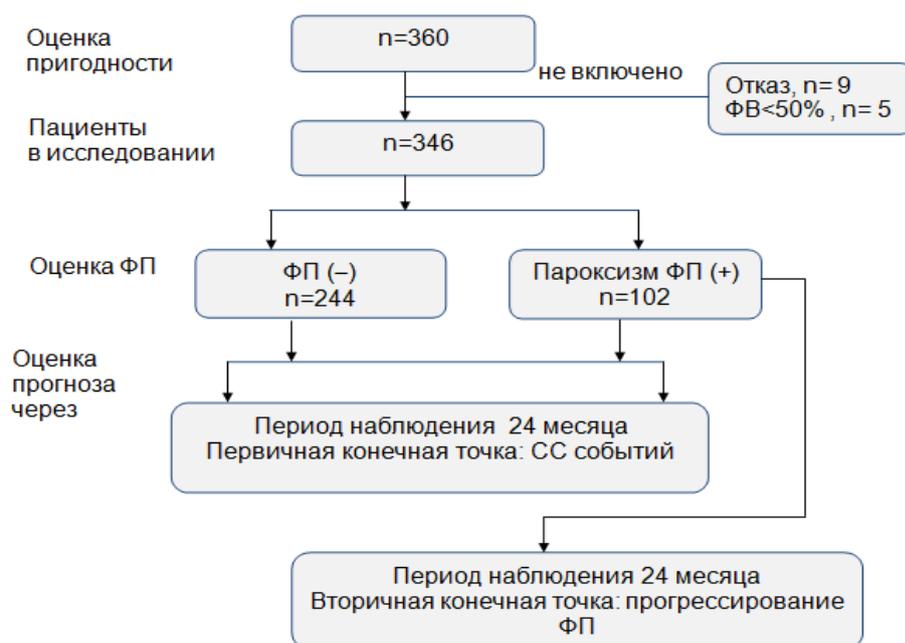


Рисунок 4– Формирование исследовательской выборки №2

В выборку №2, дополнительно, не включали пациентов, имеющих в анамнезе постоянную и персистирующую формы ФП и ФВ <50% по Симпсон. На исследовательской выборке №2 мы изучали факторы, ассоциированные с пароксизмальной формой ФП (поперечное исследование, задача №2). Данная выборка наблюдалась 24 месяца (проспективное когортное исследование), что позволило выполнить задачи №3 и №4, а именно, установить роль пароксизмальной формы ФП в развитии СС событий и определить частоту и предикторы трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую, длительно-персистирующую и постоянные формы ФП.

2.2 Клиническая характеристика участников исследования

В исследовательской выборке №1 (n=1121) пациенты распределились следующим образом: с ФП (n=53) и без ФП (n=1068). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов, выборка №1

Переменная	Вся группа (n=1121)	С ФП (n=53)	Без ФП(n=1068)	p
1	2	3	4	5
Мужчины, n (%)	460(41)	23 (43,4)	437(40,9)	0,309 ¹
Возраст, лет; Me (Q1;Q3)	58(52;63)	63(59;68)	58(52;63)	<0,001 ²
Азиаты, n(%)	851(75,9)	26(49,1)	825(77,2)	<0,001 ¹
Рост, м; Me(Q1;Q3)	1,62(1,57;1,69)	1,63(1,57;1,70)	1,62(1,56;1,69)	0,3962
Курение, n(%)	213(19)	21(39,6)	192(18,0)	<0,001 ¹

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
ИМТ, кг/м ² ; Me(Q1;Q3)	29,3(26,4;32,8)	32,2(28,4;36,8)	29,2(26,3;32,7)	<0,001 ²
ОТ, см; Me(Q1;Q3)	94,0(90,0;100,0)	101,0(94,0;112,0)	94,0(90,0;99,0)	<0,001 ²
Сахарный диабет, n(%)	145(12,9)	16(30,2)	129(12,1)	<0,001 ¹
САД, ммртст; Me(Q1;Q3)	140(139;150)	142(134;158)	140(140;150)	0,668 ²
ДАД, мм ртст; Me(Q1;Q3)	90(87;96)	90(81;93)	90(88;97)	0,112 ²
ПАД, мм ртст; Me(Q1;Q3)	50(49;60)	58(49;65)	50(49;60)	0,025 ²
Общий холестерин ,моль/л; Me (Q1;Q3)	6,0(5,2;6,0)	5,6(4,9;6,2)	6,0(5,2;6,0)	0,346 ²
Креатинин, моль/л; Me (Q1;Q3)	72,1(65,3;83,1)	78,8(71,1;92,0)	71,1(65,0;82,0)	<0,001 ²
СКФ, моль/л/1,73м ² ; Me(Q1;Q3)	90,0(79,0;103,0)	75,0(68,0;81,0)	90,9(80,0;103,0)	<0,001 ²
СНА ₂ DS ₂ VASc, баллы Me(Q1;Q3)	2(1;2)	3(2;4)	2(1;2)	<0,001 ²
Примечания: 1 ¹ – χ^2 Пирсона. 2 ² –U - критерий Манн-Уитни. 3 ДАД– диастолическое артериальное давление. 4 ИМТ– индекс массы тела. 5 ОТ- окружность талии. 6 ПАД- пульсовое артериальное давление. 7 САД- систолическое артериальное давление. 8 СКФ-скорость клубочковой фильтрации				

Средний возраст выборки составил 58(52;63), не было разницы по полу. Группы различались по возрасту, этнической принадлежности, уровню ПАД, ИМТ, окружности талии, уровню креатинина крови и СКФ, среднему баллу по шкале СНА₂DS₂VASc. Курильщиками были 39,6% пациентов с ФП и 18% без ФП (p<0,001), СД 2 типа был диагностирован у 30,2 и 12,1% больных, соответственно (p<0,001).

Между группами с ФП и без ФП в изучаемой выборке №1 не было разницы в распределении пациентов по степени АГ. В группах преобладали участники с АГ 1, 2 степени и изолированной САГ, рисунок 5.

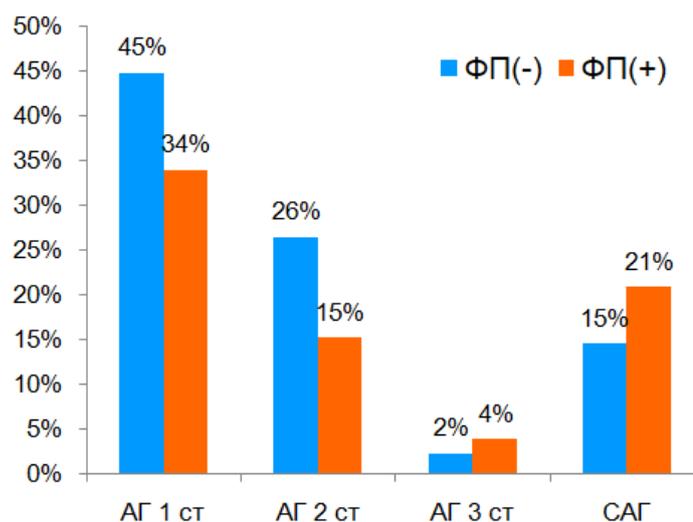


Рисунок 5–Распределение пациентов по степени АГ, выборка №1

В исследовательской выборке №2 наблюдалось 346 пациентов с АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ, в группе с пароксизмальной формой ФП 102 пациента, в группе без ФП 244 пациента. Клиническая и лабораторная характеристика исследовательской выборки №2 представлена в таблице 3.

Таблица 3– Клинико-лабораторная характеристика пациентов выборки №2

Переменная	Вся группа (N=346)	с ФП (N=102)	без ФП (N=244)	p
1	2	3	4	5
Возраст, лет; Me (Q1;Q3)	61(55;67)	64(59;70)	59(54-65)	<0,001 ²
Мужчины, n (%)	121(35,0)	39(38,2)	82(33,6)	0,410 ¹
Этнос Азиатский, n(%)	244(70,5)	49(48,0)	195(79,9)	<0,001 ¹
Семейный статус, n(%) Замужем/женат	262(75,7)	74(72,5)	188(76,9)	0,098 ¹
Образование, n (%) Ниже высшего Высшее	242(69,9) 104(30,1)	69(67,7) 33(32,3)	173(70,9) 71(29,1)	0,471 ¹
Анамнез АГ, лет; Me (Q1;Q3)	9,5(6,0;15,0)	12(7,0;20,0)	8(5,0;15,0)	<0,001 ²
Курение, n (%)	110(31,8)	41(40,2)	69(28,3)	0,030 ¹
Сахарный диабет, n (%)	71(20,5)	34(33,3)	37(15,2)	<0,001 ¹
Алкоголь > 7 порций/неделя, n (%)	26(7,5)	18(17,6)	8(3,3)	<0,001 ¹
ФА< 150 мин/неделя, n (%)	161(46,5)	59(57,8)	102(41,8)	0,006 ¹
Рост, м; Me (Q1;Q3)	1,62(1,57;1,68)	1,64(1,58;1,71)	1,61(1,56;1,66)	<0,001 ²
ИМТ, кг/м ² ; Me(Q1;Q3)	30,3(27,9;33,9)	29,7(28,1;33,4)	30,6(27,8;33,9)	0,720 ²
Окружность талии, см; Me(Q1;Q3)	99(93;105)	99(94;107)	99(93;105)	0,269 ²

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5
Окружность бедер, см; Me (Q1;Q3)	107(102;115)	109(104;117)	106(101,5;115)	0,009 ²
САД, ммртст;Me (Q1;Q3)	142(136;154)	142(136;154)	143(136;154)	0,446 ²
ДАД, мм ртст;Me (Q1;Q3)	89,5(82;94)	88(82;93)	90(82;95)	0,205 ²
ПАД, мм ртст;Me (Q1;Q3)	55(48;62)	54(48;62)	53(48;62)	0,628 ²
Глюкоза, мм/л; Me (Q1;Q3)	5,6(5,1;6,3)	5,9(5,2;6,3)	5,5(5,0;6,2)	0,385 ²
ОХ, ммоль/л; Me(Q1;Q3)	5,4(4,7;6,1)	4,8(4,4;5,8)	5,6(4,9;6,2)	<0,001 ²
Креатинин, ммоль/л; Me (Q1;Q3)	78,0(69,0;89,0)	86,2(75,0;94,7)	76,5(67,9;86,1)	<0,001 ²
СКФ, ммоль/л/1,73; Me(Q1;Q3)	81,0(70,0;92,0)	74,5(60,0;83,0)	84,0(72,0;94,0)	<0,001 ²
HADS, тревога >11 баллов, n (%)	51(14,7)	23(22,5)	28(11,5)	0,008 ¹
HADS, депрессия >11 баллов, n (%)	23(6,6)	8(7,8)	15(6,2)	0,564 ¹
СНА ₂ DS ₂ VASc, баллы; Me(Q1;Q3)	2(2;3)	3(2;4)	2(2;3)	<0,001 ²
Примечания: 1 ¹ – χ^2 Пирсона. 2 ² –U - критерий Манн-Уитни. 3 АГ – артериальная гипертензия. 4 ДАД – диастолическое артериальное давление. 5ИМТ – индекс массы тела. 6ОХ – общий холестерин. 7ПАД - пульсовое артериальное давление. 8САД – систолическое артериальное давление				

Средний возраст участников выборки №2 составил 61(55-67) лет, преобладали участники Азиатской этничности 70,5%. Между группами не было разницы по полу, семейному статусу, уровню образования.

Статистически значимые различия наблюдались по следующим показателям: возраст, этническая принадлежность, длительность АГ, курение, СД, прием алкоголя >7 порций в неделю, ФА <150 мин в неделю, рост, ОБ, уровень ОХ и креатинина, СКФ, уровень тревоги > 11 баллов по шкале HADS.

Распределение пациентов исследовательской выборки в зависимости от степени АГ представлено на рисунке 6.

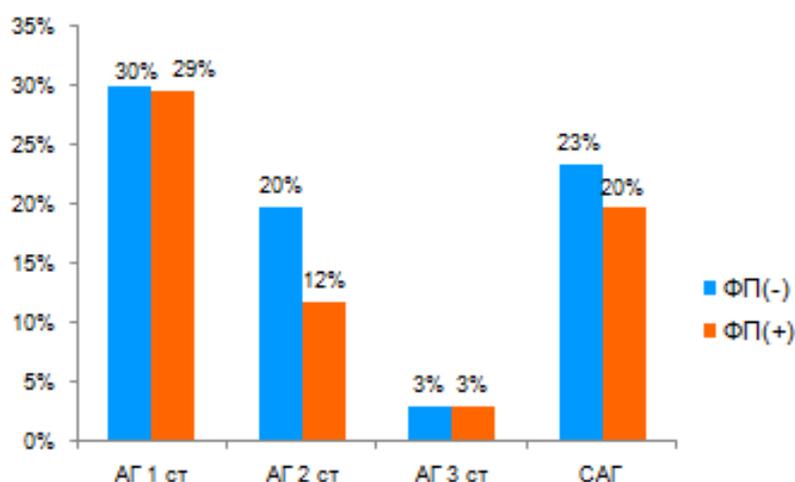


Рисунок 6–Распределение пациентов выборки № 2 по степени АГ

Разницы между группами по степени АГ не было, в группах преобладали участники с АГ 1, 2 степени и изолированной САГ.

Результаты ЭХОКГ исследования пациентов из исследовательской выборки №2 представлены в таблице 4.

Таблица 4– ЭХОКГ характеристика пациентов, выборка №2

Переменная	Вся группа (N=346)	с ФП (N=102)	без ФП (n=244)	P
ЛП, переднезадний размер, см, Ме (Q1;Q3)	4,1(3,9;4,5)	4,4(0,5)	4,1(3,9;4,4)	<0,001 ¹
КДР ЛЖ, см, Ме (Q1;Q3)	5,1(4,8;5,4)	5,1(4,7;5,4)	5,0(4,8;5,3)	0,457 ¹
КСР ЛЖ, см, Ме (Q1;Q3)	3,1(2,9;3,3)	3,2(3,0;3,6)	3,0(2,8;3,3)	0,020 ¹
МЖП в диастолу, мм, Ме (Q1;Q3)	1,2(1,1;1,3)	1,2(1,1;1,3)	1,2(1,1;1,2)	0,159 ¹
ЗСЛЖ в диастолу, мм, Ме (Q1;Q3)	1,1(1,0;1,2)	1,2(1,1;1,3)	1,1(1,0;1,2)	0,011 ¹
ОТС ЛЖ, Ме (Q1;Q3)	0,43(0,41;0,48)	0,44(0,41;0,48)	0,43(0,41;0,47)	0,101 ¹
ИММЛЖ, Ме (Q1;Q3)	121,9(109,0;134,2)	124(115;140)	121(108;133)	0,020 ¹
ФВ ЛЖ, % (по Симпсону), Ме (Q1;Q3)	58(56;59)	56(55;58)	58 (56;59)	<0,001 ¹
РСДЛА, мм ртст, Ме (Q1;Q3)	27(23;30)	28(25;34)	26(23;28)	<0,001 ¹

Примечания:

1¹–U - критерий Манн-Уитни.

2ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

3ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка в диастолу.

4КДР– конечный диастолический размер.

5КСР – конечный систолический размер.

6ЛП – левое предсердие.

7МЖП – межжелудочковая перегородка в диастолу.

8ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка.

9РСДЛА – расчетное систолическое давление легочной артерии.

10ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Участники выборки имели сохранную ФВ ЛЖ 58%(56-59%), концентрическую ГЛЖ: ИММЛЖ 121,9(109-134,2), ОТС 0,43. Между группами наблюдались статистически значимые различия по следующим показателям: переднезадний размер ЛП, КСР, толщина ЗСЛЖ в диастолу, ИММЛЖ, РСДЛА, ФВ.

Характеристика пациентов в исследуемых группах по данным ХМ и СМАД иллюстрирует таблица 5.

Таблица 5–Показатели ХМ и СМАД участников исследовательской выборки №2

Переменные	Вся группа (N=346)	Пациенты с ФП (N=102)	Пациенты без ФП(N=244)	p
Среднее ЧСС днем, уд/мин, Me(Q1;Q3)	75(67;81)	68(63;75)	77(71;82)	<0,001 ²
Среднее ЧСС ночью, уд/мин, Me (Q1;Q3)	60(55;66)	56(52;64)	62(56;66)	<0,001 ²
ЦИ ЧСС, Me(Q1;Q3)	122(116;129)	118(112;125)	124(118;130)	<0,001 ²
ИАГ≥15, n (%)	18(5,2)	6(5,9)	12(4,9)	0,713 ¹
Групповые СВЭ и/или ПТ, n(%)	143(41,3)	68(66,7)	75(30,7)	<0,001 ¹
ЖЭ ≥IVградации по Лаун, n(%)	154(44,5)	59(57,8)	95(38,9)	0,001 ¹
Среднее САД, день, мм рт ст, Me(Q1;Q3)	134(127;142)	134(127;143)	134(127;142)	0,992 ²
Среднее ДАД днем, мм рт ст, Me(Q1;Q3)	81(74;87)	80(75;87)	81(74;87)	0,748 ²
Среднее САД ночью, мм рт ст, Me(Q1;Q3)	124(118;133)	124(118;133)	124(117;132)	0,879 ²
Среднее ДАД ночью, мм рт ст, Me(Q1;Q3)	71(66;77)	71(66;77)	71(66;77)	0,472 ²
Среднее ПАД, мм рт ст, Me(Q1;Q3)	53(48;60)	54(48;60)	53(47,5;59,5)	0,483 ²
Патологический ночной профиль АД, n(%)	228(65,9)	66(64,7)	162(66,4)	0,763 ¹
Примечания: 1 ¹ – χ^2 Пирсона. 2 ² –U - критерий Манн-Уитни. 3 ДАД – диастолическое артериальное давление. 4 ЖЭ – желудочковая экстрасистолия. 5 ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ. 6 ПАД – пульсовое артериальное давление. 7 ПТ – предсердная тахикардия. 8 САД – систолическое артериальное давление. 9 СВЭ – суправентрикулярная экстрасистола. 10 ЦИ ЧСС – циркадный индекс частоты сердечных сокращений				

Группы имели различия по следующим показателям: средняя ЧСС в дневные и ночные часы, ЦИ ЧСС, наличие желудочковых экстрасистол (ЖЭ) ≥ 4 градации по Лаун, наличие групповых суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) и/или эпизодов предсердной тахикардии (ПТ).

Гипотензивная терапия и приверженность к лечению в исследуемой выборке представлена в таблице 6.

Таблица 6– Гипотензивная терапия, проводимая в исследуемой выборке №2

Переменная	Вся группа (N=346)	Пациенты с ФП (N=102)	Пациенты без ФП (N=244)	p
ИАПФ, n(%)	272(79,1)	74(72,5)	198(81,1)	0,898 ¹
АРА, n (%)	48(13,9)	18(17,6)	30(12,3)	0,263 ¹
Бета-блокаторы, n (%)	115(33,2)	67(65,7)	48(19,7)	<0,001 ¹
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	145(41,9)	38(37,25)	107(43,85)	0,344 ¹
Диуретики, n (%)	118(34,1)	19(18,6)	99(40,6)	0,668 ¹
Приверженность к АГТ (4 балла) по опроснику Мориски-Грина, n (%)	53(15,3)	19(18,6%)	34(13,9%)	0,078 ¹
Примечания: 1 ¹ – χ^2 Пирсона. 2 АГТ – антигипертензивная терапия. 3 АРА – антагонисты рецепторов ангиотензинаII. 4 ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента				

Пациентам из группы ФП достоверно чаще назначали БАБ, по другим классам гипотензивных препаратов различий не было. Высокая приверженность к гипотензивной терапии (4 балла по опроснику Мориски – Грина) наблюдалась у 18,6% участников с ФП и у 13,9% без ФП, тенденция к большей приверженности наблюдалась в группе ФП (p=0,078).

Различия в 2-х изучаемых группах в клинических и биохимических показателях, результатах ЭХОКГ, ХМ, СМАД, самооценки уровня тревоги и депрессии, приверженности к гипотензивному лечению использовались в дальнейшем как конфаундинг - факторы для коррекции в многомерных статистических анализах.

2.3 Методы исследования

2.3.1Общеклинические методы исследования

Участникам исследования выполнены следующие диагностические процедуры: опрос с выяснением жалоб, отражающих состояние СС системы, клинические проявления ХСН, ИБС, атеросклероза нижних конечностей и сосудов шеи. Документировали пол, возраст, этнос, семейный статус, уровень образования, поведенческие ФР, длительность АГ, перенесенный ИИ/ТИА.

Степень АГ классифицировали согласно результатам офисного измерения АД (таблица 7).

Таблица 7– Классификация офисных значений АД и определение степеней АГ

Категория	САД, мм рт ст	ДАД, мм рт ст
Оптимальное	<120	<90
Нормальное	120-129	80-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
АГ 1 степени	140-159	90-99
АГ 2 степени	160-179	100-109
АГ 3 степени	≥180	≥110
Изолированная САГ	≥140	<90

К курящим относили участников, которые курили в настоящее время или отказались от курения менее 12 месяцев назад.

По уровню ФА мы разделили пациентов на 2 группы тех, кто выполнял умеренные нагрузки длительностью менее 150 и ≥150 мин в неделю [219]. К физической нагрузке умеренной интенсивности относили быструю ходьбу, плавание, езду на велосипеде, работу на садовом участке, танцы, скандинавскую ходьбу [220].

Согласно потреблению алкоголя, выделяли 2 группы: потребление ≤7порций алкогольных напитков в неделю и > 7порций алкогольных напитков в неделю [221]. Под 1 стандартной порцией понимали 12 г этанола, что соответствует 50 мл водки или 125 мл вина или 330 мл пива.

СД устанавливали при глюкозе крови натощак ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) и/или использовании сахароснижающих препаратов или при наличии истории СД [222].

При обследовании СС системы определялась регулярность и частота сердечного ритма, наличие дефицита пульса, оценивались размеры сердца, наличие патологических шумов, признаки сердечной недостаточности (хрипы в легких, размеры печени, отеки на ногах).

ФП документировали по данным ЭКГ и/или ХМ. Тяжесть симптомов ФП оценивалась по шкале EHRA [223], представленной в таблице 8.

Таблица 8–Шкала оценки тяжести симптомов при ФП

Шкала EHRA	Симптомы	Описание
I	Отсутствуют	ФП не сопровождается симптомами
IIa	Слабые	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП
IIb	Умеренные	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП, но пациент ощущает проявления аритмии
III	Тяжелые	Нормальная повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП
IV	Инвалидизирующие	Нормальная повседневная активность невозможна

Для лиц с ФП вносились данные о терапии антикоагулянтами, антиаритмическими препаратами, КА устьев легочных вен.

Медикаментозное лечение АГ оценивали только у участников исследовательской выборки №2.

К препаратам для лечения АГ относили: ИАПФ, АРА, блокаторы кальциевых каналов, БАБ, тиазидовые и тиазидоподобные диуретики.

По шкале CHA₂DS₂-VASc оценивался риск тромбоэмболических событий, где С – хроническая сердечная недостаточность с ФВ менее 40% (1 балл); Н– артериальная гипертензия (1 балл); А₂ - возраст старше 75 лет (2 балла); D – СД (1 балл); S₂– инсульт/ТИА/системная эмболия в анамнезе (2 балла); V- поражение сосудов (ИМ в анамнезе, поражение периферических артерий, атеросклероз аорты) (1 балл); А – возраст 65-74 лет (1 балл); S – пол(женский) (1 балл). При результате ≥ 2 балла у мужчин и ≥ 3 балла у женщин риск оценивался как высокий [224].

2.3.2 Лабораторные методы

Биохимическое исследование цельной крови и её центрифугата проводили на биохимическом анализаторе Architect 4000 (Abbott, США) при помощи стандартного набора реактивов фирмы «Abbott». Контроль качества исследований в лаборатории проводится с использованием контрольных сывороток Clin Chem Control 1 и Clin Chem Control 2 «Abbot». Определяли следующие показатели крови: глюкоза, ОХ, креатинин.

СКФ оценивали по формуле СКД-ЕРІ при помощи онлайн калькулятора[225]. Стратификация стадий ХБП по уровню СКФ представлена в таблице 9.

Таблица 9– Стадии хронической болезни почек по уровню СКФ

Стадии СКФ	Характеристика	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Высокая или оптимальная	>90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная	<15

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Электрокардиография. Регистрация ЭКГ осуществлялась в положении больного лежа на спине с использованием системы 12 общепринятых отведений (три стандартных отведения, три усиленных отведения от конечностей и 6 грудных отведений) на 6/12канальном кардиографе ECG 1550, Nihon Kohden (Япония) при скорости движения бумаги 25 мм в секунду, амплитуде сигнала 10 мВ. Сертификат о проверке №ЯЮ–16–1700779 от 12 мая 2017 г.

Диагностические критерии ФП на ЭКГ: нерегулярные интервалы RR; отсутствие зубцов P; в отведении V1, иногда определяется электрическая активность предсердий (волны f); длительность предсердного цикла (интервал между двумя возбуждениями предсердий), если определяется, обычно variabelен и составляет < 200 мсек (> 300 ударов в мин) [226].

Суточное мониторирование ЭКГ и мониторирование АД. Исследование проводилось с использованием носимых аппаратов «Кардиотехника-04-АД-3(М)» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) заводской №3642, сертификат о поверке №ЯЮ–16–1700781 от 12 мая 2017 г. и «Кардиотехника-07-АД-3» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) заводской №843 и №844, дата выпуска 2017г.

На протяжении суток одновременно регистрировали ЭКГ по 12 каналам и измеряли АД с помощью 2-х способов: по тонам Короткова и осцилометрическому методу.

Мониторирование АД проводилось на недоминантной руке. После наложения аппарата производилось контрольное измерение, которое не должно было отличаться от полученного оператором показателя более, чем на 5 мм рт ст. В случае расхождения показателей более чем на 5 мм рт ст, манжета снималась и накладывалась снова. Пациенту давалась информация, что он должен сохранять обычный уровень ФА, но в момент нагнетания воздуха в манжету необходимо остановиться и держать руку в неподвижном состоянии так, чтобы манжета находилась на уровне сердца. Аппарат программировался для измерения АД в дневные часы каждые 20 минут, в ночные часы каждые 30 минут. Время отхода ко сну и время утреннего подъема отмечались по записи в дневнике, при этом проводилась коррекция на показания датчика положения тела и движения. Результаты подвергались анализу, если как минимум 70% измерений в дневной и ночной период были удовлетворительные. Из анализа исключались только явно неверные показатели. Определяли следующие показатели: среднее САД и ДАД за день и ночь, ПАД за сутки, суточный профиль АД. Осцилометрический метод измерения АД включали в анализ только при отсутствии измерения по тонам Короткова.

Диагностические критерии АГ по данным СМАД [227] представлены в таблице 10.

Таблица 10–Диагностические критерии АГ по данным СМАД

Показатель	Систолическое АД мм рт ст	Диастолическое АД мм рт ст
Среднесуточное АД	≥130	≥80
Дневное АД	≥135	≥85
Ночное АД	≥120	≥70

Участники заполняли стандартный дневник пациента, в котором отмечались изменения самочувствия. Все участники выполняли стандартную лестничную пробу для оценки скрытой коронарной недостаточности.

Для обработки записи использовалась программа KTRResult 3, версия 3.234.10831.

За эпизод ФП на ХМ принимали нерегулярный желудочковый ритм с отсутствием зубцов Р, продолжительностью ≥ 30 сек. Кроме ритма сердца анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) за дневной и ночной период, циркадный индекс (ЦИ) ЧСС, желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) и суправентрикулярные экстрасистолы (СВЭ), наличие эпизодов депрессии и элевации сегмента ST, ИАГ. Для оценки желудочковых нарушений ритма использовали классификацию ЖЭ В. Lown и М. Wolf (1971): 0 градация – отсутствие ЖЭ за время мониторирования; I – менее 30 ЖЭ за любой час мониторирования, II – более 30 ЖЭ за любой час мониторирования, III – полиморфные ЖЭ, IVa – парные мономорфные, IVb – парные полиморфные ЖЭ, V – неустойчивые эпизоды желудочковой тахикардии – три и более подряд ЖЭ с частотой более 100 в минуту. Результаты определялись по максимальной зарегистрированной градации. Суправентрикулярные нарушения ритма анализировались следующим образом: наличие на ХМ групповых СВЭ и/или, эпизодов ПТ, состоящей из более чем 3 комплексов с ЧСС от 100 и более в минуту и отсутствие таких эпизодов.

Тяжесть обструктивного апноэ сна (ОАС) классифицировали на основании ИАГ. Легкая форма, если ИАГ >5 , но <15 , умеренная форма >15 , но <30 , тяжелая форма >30 [156, p.1854].

Эхокардиографическое исследование. Исследование проводили на аппарате Vivid E9 (General Electric, США) датчиком с частотой 3,5 МГц. Одновременно осуществлялась запись ЭКГ для более точного определения систолы (окончание зубца Т) и диастолы (пик зубца R). Сертификат о проверке аппарата №ЯЮ–16–1700792 от 12 мая 2017 г.

Все измерения и расчеты выполняли в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации СС визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging, EACVI) и Американского эхокардиографического общества (American Society of Echocardiography, ASE).

Использовались стандартные ЭХОКГ доступы: парастернальный, апикальный, субкостальный и супрастернальный.

Линейные измерения параметров ЛЖ: КДР, КСР, переднезадний размер ЛП, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) выполнялись в парастеральной позиции длиной оси ЛЖ в одномерном режиме при ориентации ультразвукового луча перпендикулярно стенкам на уровне кончиков створок митрального клапана под контролем двухмерного изображения.

Для расчета массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) использовалась формула «площадь-длина» $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3] + 0,6$. Для выявления ГЛЖ значение ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖу мужчин ≥ 115 г/м², у женщин ≥ 95 г/м². Для оценки типа ремоделирования ЛЖ определяли относительную толщину стенки (ОТС), как отношение удвоенной толщины

ЗСЛЖ к КДР ЛЖ. Нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась при $ОТС < 0,42$ и нормальных значениях ИММЛЖ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ диагностировали при $ОТС \geq 0,42$ и нормальном ИММЛЖ. Концентрическая ГЛЖ при $ОТС \geq 0,42$ и увеличении ИММЛЖ, эксцентрическая ГЛЖ при $ОТС \leq 0,42$ и увеличении ИММЛЖ.

Для оценки систолической и диастолической функции ЛЖ, состояния клапанного аппарата и подклапанных структур, определения размеров крупных сосудов использовался двухмерный режим. ФВ ЛЖ оценивали по Simpson. $ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%$. Исключение клапанных пороков, трансептальных сбросов выполнялось сканированием в доплеровском режиме (импульсно-волновом, непрерывно-волновом и цветном).

Расчетное систолическое давление в легочной артерии (РСДЛА) определяли как сумму максимального градиента трикуспидальной регургитации в постоянно-волновом доплеровском режиме и значения давления в правом предсердии. Давление в правом предсердии принимали равным 5 мм рт ст, если правые отделы сердца и нижняя полая вена (НПВ) не были расширены. Если правые отделы сердца были расширены, но НПВ не была расширена и ее реакция на вдох была сохранена более, чем на 50%, то давление в правом предсердии принимали за 10 мм рт ст. В том случае, если правые отделы сердца и НПВ были дилатированы, а НПВ на вдохе спадала менее чем на 50%, то давление в правом предсердии принимали 15 мм рт ст [228].

2.3.4 Исследование приверженности к гипотензивному лечению

Опросник Мориски-Грина использовался для оценки приверженности к гипотензивной терапии [229]. Этот опросник валидизирован и рекомендован к широкому применению. Тест состоит из 4 вопросов. 1) Забывали ли Вы когда-либо применять препараты? (забывал -0, не забывал -1); 2) Относились ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (да- 0, нет - 1); 3) Не пропускали ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (пропускал - 0, не пропускал -1); 4) Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (пропускаю -0, не пропускаю -1).

Пациент самостоятельно отвечал на вопросы, выбирая один ответ из 2-х вариантов ответов. При обработке результатов подсчитывался суммарный балл. Приверженными к терапии считали пациентов, набравших 4 балла, недостаточно приверженными – 3 балла, не приверженными лечению - 2 балла и менее.

2.3.5 Исследование уровня тревоги и депрессии

Для оценки уровня тревоги и депрессии применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [230]. Данная шкала самооценки рекомендуется для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях ПМСП. Шкала составлена из 14 утверждений и включает две части: тревога (А) и депрессия (D). Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой части шкалы (А и D) в отдельности.

Выделялись пациенты без выраженных симптомов или «норма» (0-7 баллов), субклинически выраженная тревога/депрессия - 8-10 баллов и клинически выраженная тревога/депрессия – 11 и более баллов [231]. Анкета заполнялась пациентом собственноручно.

2.3.6 Организация наблюдения и регистрация конечных событий

Все полученные в ходе исследования данные вносились в специальную «Карту пациента», а впоследствии переносились в электронную базу данных Excel с шифрованием персональной информации об участниках исследования.

У пациентов, включенных в выборку №2, которая наблюдалась проспективно, был запланирован визит через 24 месяца после включения в исследование.

Первичные конечные точки исследования: СС смерть, инсульт, госпитализации (обусловленные ИБС, ХСН, нарушениями ритма, ТЭО, заболеваниями периферических артерий, необходимостью имплантации ЭКС).

Вторичная конечная точка исследования: случаи прогрессирования пароксизмальной формы ФП в персистирующую, длительно персистирующую или постоянную формы ФП.

Под пароксизмальной формой ФП понимали ФП длительностью до 7 суток, когда синусовый ритм восстанавливался спонтанно в течение 48 часов; или эпизоды ФП, когда кардиоверсия выполнялась в течение первых 7 суток. Под персистирующей формой ФП понимали эпизод ФП длительностью более 7 суток с успешным восстановлением синусового ритма после медикаментозной или электрической кардиоверсии. Длительноперсистирующая форма ФП – ФП длительностью более 1 года, если выбрана стратегия контроля ритма. Постоянная форма ФП - длительно существующая ФП, если кардиоверсия оказалась неэффективной, либо её проведение врач и пациент сочли нецелесообразным [199, p.13].

Информацию о СС событиях и прогрессировании ФП мы собирали из регистра прикрепленного населения, информационных баз KazmedGIS, Авиценна, Damimed, телефонного интервью с медицинскими работниками и участниками исследования/или членами семьи. Во время планового визита через 24 месяца информация подтверждалась выписками из истории болезни, амбулаторной карты, протоколом коронарографии, изменениями на ЭКГ, заключением патологоанатомической экспертизы, свидетельством о смерти.

2.3.7 Статистический анализ результатов

Расчёт размера выборки проводили с помощью программы PASS (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

Связь между точностью оценки распространенности ФП у больных АГ и размером выборки, на уровне ширины ДИ с шагом 0,02 при доверительной вероятности 95% (Приложение Д).

Результаты расчетов размера выборки для получения статистически значимых ОШ для статистической модели, которая объясняет 15% вариабельности зависимой переменной ФП на уровне альфа-ошибки 5%,

статистической мощности 80% при доверительной вероятности 95% (Приложение Д).

Для определения нормальности распределения количественных переменных использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Переменные с нормальным распределением представлены в виде $M(SD)$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Переменные с негауссовым распределением представлены в виде медианы и межквартильного размаха $Me(1\text{квартиль}; 3\text{квартиль})$. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного значения и процентного показателя. Для выявления межгрупповых различий для категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test). Если ожидаемое значения в любой из клеток было менее 5, то использовался точный критерий Фишера (Fisher's exact test).

Количественные переменные сравнивались при помощи непараметрического U - критерия Манн-Уитни для несвязанных выборок.

Оценка распространенности ФП представлена с 95% ДИ, рассчитанным по методу Уилсона (Wilson).

Для оценки влияния независимых факторов на бинарную переменную отклика ФП применялся множественный логистический регрессионный анализ (ЛРА) методом последовательного исключения переменных [232,233]. Критерием включения в многомерный анализ служило наличие статистически значимой связи с прогнозируемым событием, определенной при одномерном анализе. Результаты представлены в виде нескорректированных (нОШ) и скорректированных отношений шансов (сОШ) и 95% ДИ [234].

Для полученных моделей, мы рассчитывали следующие характеристики: Se (чувствительность) – процентное выражение частоты истинно положительных результатов; Sp (специфичность) – процентное выражение частоты истинно отрицательных результатов; Ac (точность) – процентное выражение частоты истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу полученных результатов; PPV (прогностическая ценность положительного теста) – вероятность наличия положительного результата при положительном результате теста; NPV (прогностическая ценность отрицательного теста) – вероятность наличия отрицательного результата при отрицательном результате теста.

Для сравнения полученных моделей и определения значения точки отсечки (cut-off points) применен численный показатель площади под ROC кривой (AUC- Area Under the Curve) модели. В зависимости от AUC качество модели оценивали: 0,9-1,0 – отличное; 0,8-0,9 – очень хорошее; 0,7-0,8 – хорошее; 0,6-0,7 – среднее; 0,5-0,6 – неудовлетворительное [235].

Скорость наступления СС событий в зависимости от присутствия пароксизмальной формы ФП оценивалась с помощью построения кривых дожития Каплана-Мейера (Kaplan-Meier). Различия между группами определялись с помощью лог-рангового критерия (Logrank) [236].

Не скорректированный относительный риск (нОР) развития события для каждого потенциального предиктора оценивался по результатам одномерного

анализа пропорциональных рисков Кокса (Cox Proportional Hazards Model). Относительный риск скорректированный (сОР), с учетом влияния потенциальных конфаундеров, оценивался с помощью многожественного анализа пропорциональных рисков Кокса, методом последовательного исключения переменных. Критерием включения в многомерный анализ служило наличие статистически значимой связи с прогнозируемым событием, определенной при одномерном анализе. Результаты представлены в виде нОР и сОР с 95% ДИ.

Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 5% ($P < 0,05$). Для статистической обработки информации применялся пакет программ SPSS (IBM, версия 25), Statistica (StatSoft- Russia, версия 10) и онлайн калькулятор Medcalc.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПЕРЕЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Частота встречаемости различных форм ФП у больных АГ

Из 1121 последовательных больных с АГ без клинических проявлений ИБС, которые обратились в ГП г. Актобе в период исследования, ФП была документирована у 53 участников. Доля лиц с ФП составила 4,7% (95%ДИ 3,6%-6,1%), рисунок 7.

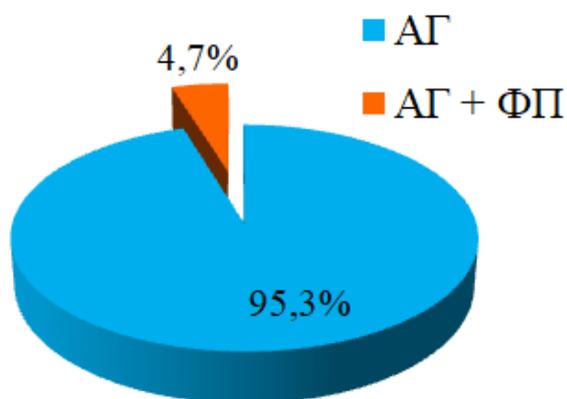


Рисунок 7–Доля лиц с ФП среди пациентов с АГ

Распределение пациентов с ФП по клиническим формам представлено на рисунке 8. В данной выборке больных АГ наиболее часто встречалась пароксизмальная форма ФП 62,3%, затем впервые выявленная 15,1%, постоянная 13,2% и персистирующая формы ФП 9,4%.

Форма фибрилляции предсердий

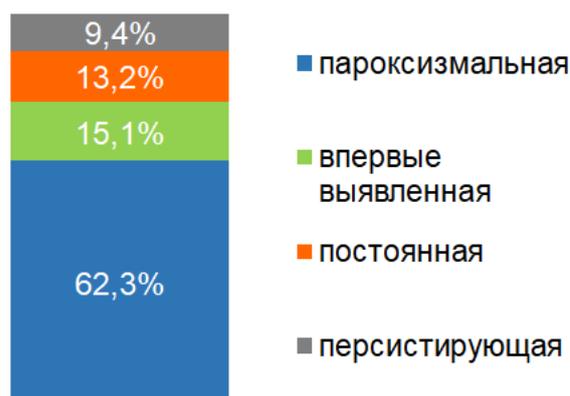


Рисунок 8– Распределение больных в зависимости от формы ФП

Выраженные симптомы аритмии, соответствующие критериям EHRA III и IV класса испытывали 54,7% участников, умеренные и слабые симптомы

(EHRA IIa и IIb) имели 37,7%, бессимптомное течение (EHRA I) наблюдалось у 7,6% лиц с ФП, рисунок 9.

Тяжесть симптомов

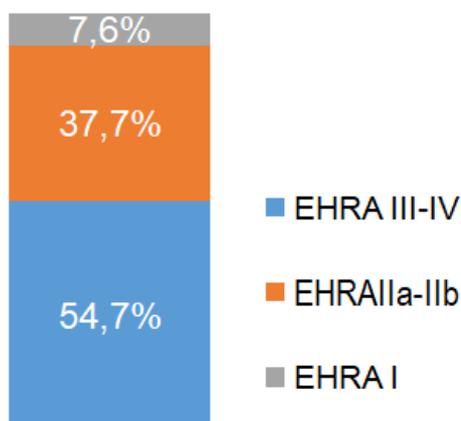


Рисунок 9– Распределение больных в зависимости от категории симптомов ФП

В группе больных с ФП средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc составил 3(2;4) балла. Риск ИИ и ТЭО ≥ 2 баллов имели 83% пациентов с ФП, высокий риск кровотечения ≥ 3 баллов по шкале HASBLED наблюдался у 15,1% участников.

Варфарин получали 37,7% пациентов с ФП; прямые пероральные антикоагулянты – 11,3%, аспирин – 43,3%, не принимали терапию антикоагулянтами и аспирином 5,7% участников с ФП, рисунок 10.

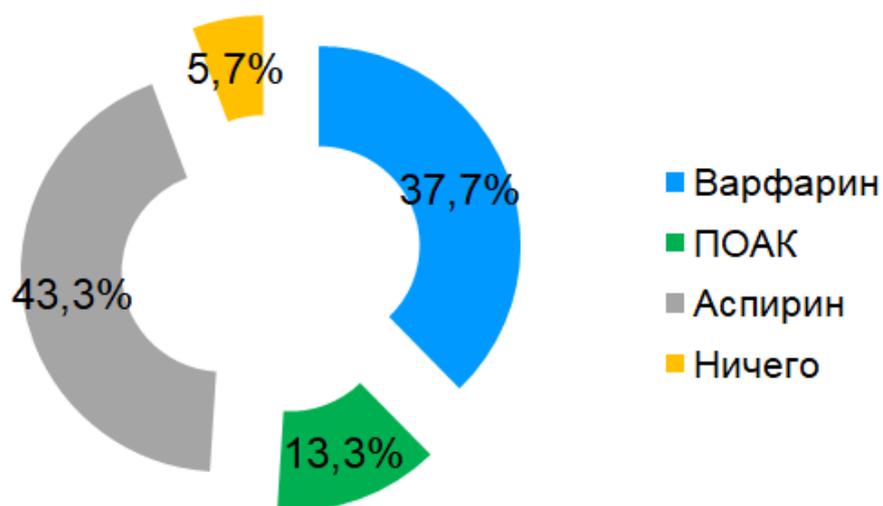


Рисунок 10– Распределение больных с ФП в зависимости терапии для профилактики ИИ и ТЭО

Частота встречаемости ФП в зависимости от изучаемых переменных представлена в таблице 11.

Таблица 11–Доля лиц с ФП среди больных АГ в зависимости от изучаемых факторов риска

Переменная	Всего N=1121	С ФП N=53	Частота ФП в группах	р χ^2 Пирсона
Возраст, лет; n(%)				<0,001
40-49	207	4	1,9	
50-59	456	10	2,2	
60-69	408	27	6,6	
≥70	50	12	24,0	
Пол, n(%)				0,309
Женщина	661	30	4,5	
Мужчина	460	23	5,0	
Национальность, n(%)				<0,001
Азиатская	851	26	3,1	
Европейская	270	27	10,0	
Курение, n(%)				<0,001
Не курит	908	32	3,5	
Курит	213	21	9,9	
Индекс массы тела, n(%)				<0,001
Норма	86	1	1,2	
Избыток	540	19	3,5	
Ожирение	495	33	6,7	
Сахарный диабет, n(%)				<0,001
Сахарного диабета нет	976	37	3,8	
Сахарный диабет есть	145	16	11,0	
Абдоминальное ожирение, n(%)				<0,001
Окружность талии <88/102 см	506	13	2,6	
Окружность талии ≥88/102см	615	40	6,5	
Общий холестерин, n(%)				0,009
<4,9 ммоль/л	144	13	9,0	
≥4,9 ммоль/л, n	977	40	4,1	
Хроническая болезнь почек (n=934),n(%)				<0,001
СКФ ≥ 60мл/мин/1,73м ²	902	44	4,9	
СКФ< 60 мл/мин/1,73м ²	32	9	28,1	
Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации				

Наиболее часто случаи ФП документировали у пациентов с ХБП 28,1%, в возрасте ≥70 лет 24% и у больных СД 11%.

В исследуемой выборке не было разницы в частоте встречаемости ФП по полу. ФП имели 4,5% женщин и 5% у мужчин с АГ, поэтому мы изучили распределение больных с ФП по полу в отдельных возрастных категориях 40-49, 50-59, 60-69 и 70-79 лет (участников ≥ 80 лет не было). Информация представлена в таблице 12.

Таблица 12– Частота встречаемости ФП в исследуемой выборке в зависимости от пола и возрастной категории

Возраст	Мужчины, n(%)	Женщины, n(%)	χ^2 Пирсона р
40-49	4(1,9)	0(0,0)	0,048
50-59	6(1,3)	4(0,9)	0,500
60-69	10(2,6)	17(4,3)	0,507
70-79	3(7,3)	9(19,1)	0,044
Всего	23(5)	30(4,5)	0,309

Мужчины с ФП преобладали в возрастной категории 40-49($p=0,048$), тогда как женщин было больше в возрастной категории 70-79 лет ($p=0,044$).

В нашей выборке с увеличением возраста курение оказывало более выраженное влияние на развитие ФП, как у мужчин, так и у женщин, рисунок 11.

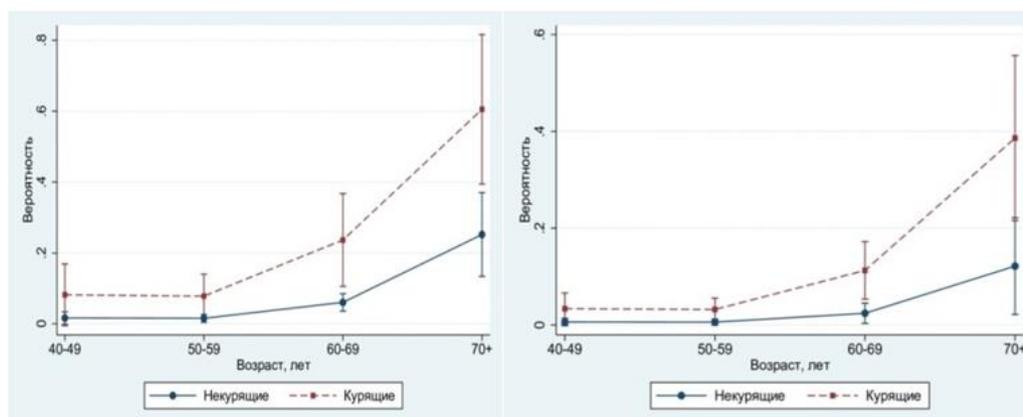


Рисунок 11– Вероятность наличия ФП у мужчин (слева) и женщин (справа) в разных возрастных группах в зависимости от курения

Такая же закономерность наблюдалась и для СД, рисунок 12.

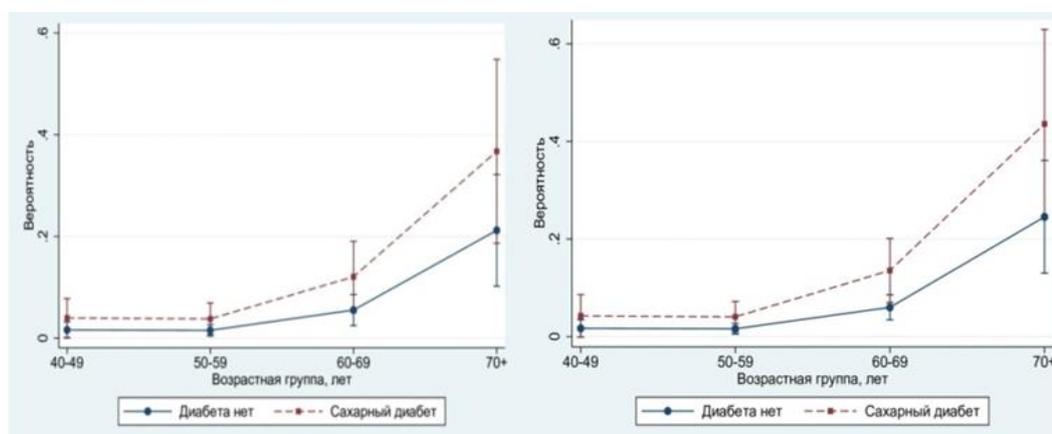


Рисунок 12– Вероятность наличия ФП у мужчин (слева) и женщин (справа) в разных возрастных группах в зависимости от наличия СД

ФП была документирована у 4,7%(95%ДИ:3,6-6,1) пациентов с АГ. Среди участников с ФП преобладали лица с пароксизмальной формой ФП 62,3%, реже встречались впервые выявленная 15,1%, постоянная 13,2% и персистирующая форма ФП 9,4%. Выраженные симптомы ФП (EHRA III и IV) имели 54,7% пациентов, умеренные (EHRA IIa и IIb) 37,7%, бессимптомное течение аритмии (EHRAI) наблюдалось у 7,6% участников. По шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 баллов имели 83% лиц с ФП.

Наиболее часто случаи ФП документировали у пациентов с ХБП 28,1%, в возрасте ≥ 70 лет 24%, у больных СД 11% и у курящих 9,9%. Мужчин с ФП было больше в возрасте 40-49 лет, а женщин в возрасте 70-79 лет.

СД и курение с возрастом оказывали более выраженное влияние на развитие ФП.

3.2 Факторы риска, ассоциированные с ФП, у больных АГ

Для оценки связи между ФП и клинико-лабораторными показателями на 1 этапе был проведен одномерный ЛРА. Переменные, участвовавшие в анализе, и их ассоциации с ФП представлены в таблице 13.

Таблица 13– Оценка связи между ФП и клинико-лабораторными показателями, одномерный ЛРА

Переменная	Без ФП n=1068	с ФП, n=53	(95% ДИ) для ИОШ	P
1	2	3	4	5
40-49, n	203	4	Reference	
50-59, n	446	10	1,14(0,35-3,67)	0,829
60-69, n	381	27	3,60(1,24-10,42)	0,018
≥ 70 лет, n	38	12	16,03(4,91-52,34)	<0,001
Женщина, n	631	30	Reference	
Мужчина, n	437	23	0,74 (0,41-1,33)	0,311
Азиатская, n	825	26	Reference	
Европейская, n	243	27	3,53(2,02-6,16)	<0,001
Не курит, n	876	32	Reference	
Курит, n	192	21	2,99(1,69-5,31)	<0,001
АД<140/90 мм рт ст, n	130	15	Reference	
АД $\geq 140/90$ мм рт ст, n	938	38	2,85(1,52-5,32)	0,001
Сахарный диабет, нет, n	948	37	Reference	
Сахарный диабет, n	120	16	3,42(1,84-6,33)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²				
Норма, n	85	1	Reference	
Избыток, n	521	19	3,10(0,41-23,46)	0,273
Ожирение, n	462	33	6,07(0,82-44,99)	0,078
АО (88/102см), нет, n	493	13	Reference	
АО (88/102см), есть, n	575	40	2,64(1,40-4,99)	0,030
Общий холестерин				
<4,9 ммоль/л, n	131	13	Reference	
>4,9 ммоль/л, n	937	40	0,43(0,22-0,83)	0,011

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5
СКФ мл/мин/1,73м ² , (n=934)				
СКФ≥ 60, n	858	44	Reference	
СКФ< 60, n	23	9	7,09(3,23-15,52)	<0,001
Примечания: 1АД – артериальное давление. 2АО – абдоминальное ожирение. 3СКФ – скорость клубочковой фильтрации				

По результатам одномерного ЛРА среди немодифицируемых ФР наибольший вклад в развитие ФП вносили возраст ≥70 лет нОШ=16,03(95%ДИ:4,91-52,34) и принадлежность к Европейскому этносу нОШ=3,53(95%ДИ:2,02-6,16). Среди модифицируемых ФР наибольшую связь с ФП продемонстрировали СКФ<60 мл/мин/1,73м² нОШ=7,09(95%ДИ:3,23-15,52), СД нОШ=3,42(95%ДИ:1,84-6,33), вклад вносили, также курение нОШ=2,99(95%ДИ:1,69-5,31), не целевое АД <140/90 нОШ=2,85(95%ДИ:1,52-5,32) и абдоминальное ожирение ОШ=2,64(95%ДИ:1,40-4,99).

Обращала внимание обратная связь между ФП и уровнем ОХ>4,9 ммоль/л нОШ 0,43 (95%ДИ 0,22-0,83).

Независимые факторы, ассоциированные с ФП мы определили в множественном ЛРА. В ходе анализа мы рассмотрели связь ФП со следующими переменными: возраст в 4-х градациях, пол, этнос, ИМТ, курение, СД, ОХ >4,9 ммоль/л, СКФ <60 мл/мин/1,73м², АО 88/102, уровень АД по критерию<140/90 мм рт ст. Окончательная модель была создана на 4 шаге и содержала переменные, представленные в таблице 14.

Таблица 14–Оценка связи между ФП и клинико-лабораторными показателями, множественный ЛРА (метод последовательного исключения переменных).

Фибрилляция предсердий да/нет							
Переменная	В	Станд. ошибка	Вальд	сОШ	95% ДИ для сОШ		p
					нижний	верхний	
Возраст 50-59	0,09	0,62	0,02	1,09	0,32	3,70	0,885
Возраст 60-69	0,99	0,58	2,89	2,68	0,86	8,34	0,089
Возраст ≥70 лет	2,49	0,67	13,95	12,04	3,26	44,42	<0,001
СКФ <60 л/мин/1,73м ²	1,73	0,47	13,50	5,64	2,24	14,19	<0,001
Курение	1,56	0,36	18,50	4,74	2,33	9,64	<0,001
Абдоминальное ожирение	1,10	0,39	7,94	2,99	1,40	6,42	0,005
Сахарный диабет	1,09	0,36	9,28	2,97	1,48	5,99	0,002
Европейский этнос	1,06	0,32	10,87	2,90	1,54	5,46	0,001
АД ≥140/90 мм рт ст	1,06	0,37	8,17	2,88	1,40	5,96	0,004
Константа	-5,73	0,68	71,24	0,003			<0,001
Примечания: 1 АД - артериальное давление. 2 СКФ - скорость клубочковой фильтрации							

Результаты анализа указывают на наличие статистически значимой прямой связи между ФП и возрастом 70-79 лет, в котором по сравнению с возрастом 40-49 лет ФП встречалась в 12 раз чаще. У лиц Европейской этничности ФП диагностировали почти в 3 раза чаще. При ХБП с уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² более чем в 5 раз, привычке к курению почти 5 раз, при АО88/102, СД и отсутствии целевого АД < 140/90 мм рт ст ФП документировали почти в 3 раза чаще. Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R² Nagelkerke 0,291.

Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Где P – вероятность ФП,

e – основание натурального логарифма (e ≈ 2,72)

$$y = -5,73 + 2,49X_1 + 1,06X_2 + 1,10X_3 + 1,56X_4 + 1,06X_5 + 1,09X_6 + 1,73X_7$$

где -5,73 – константа;

X₁ – возраст ≥ 70 лет (0-нет, 1-да);

X₂ – европейская национальность (0-нет, 1-да);

X₃ – абдоминальное ожирение 88/102 (0-нет, 1-да);

X₄ – курение (0-нет, 1-да);

X₅ – сахарный диабет (0-нет, 1-да);

X₆ – АД ≥ 140/90 мм ртст (0-нет, 1-да);

X₇ – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (0-нет, 1-да).

Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка разделения 0,043.

На основе, полученного уравнения логистической регрессии, в программе Excel 2007 был создан калькулятор для оценки индивидуального риска развития ФП у больных АГ. Калькулятор предполагает заполнение всех требуемых полей, внесением соответствующих значений переменных. (Приложение Е).

Наилучшая прогностическая ценность модели Se 88,7%(95%ДИ:77,0%-95,7%), Sp 71,7%(95%ДИ:68,6%-74,7%), Ac 72,7%(95%ДИ:69,7%-75,5%), PPV 15,9%(95%ДИ:14,1%-18,0%), NPV 99,1%(95%ДИ:98,0%-99,6%) получена для точки разделения 0,043 (Приложение Ж).

Площадь под ROC кривой модели составила 0,87(95%ДИ 0,83-0,91), что соответствует очень хорошему качеству модели, рисунок 13.

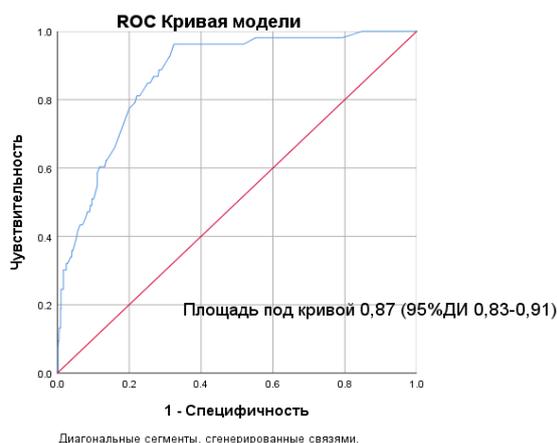


Рисунок 13– Результат ROC анализа модели

Факторами, ассоциированными с ФП были: возраст ≥ 70 лет (сОШ=12,04), СКФ <60 мл/мин/1,73м² (сОШ=5,64), курение (сОШ=4,74), АО 88/102 (сОШ=2,99), СД (сОШ=2,97), принадлежность к европейскому этносу (сОШ=2,90) и не целевое АД $\geq 140/90$ мм. рт. ст. (сОШ=2,88).

Модель имела следующие характеристики: PPV 15,9%(95%ДИ:14,1%-18,0%), NPV 99,1%(95%ДИ:98,0%-99,6%), Ас72,7%(95%ДИ:69,7%-75,5%).

На основании, полученной модели, мы предложили калькулятор для оценки индивидуального риска ФП у больных АГ.

3.3 Прогнозирование риска развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ (простая модель)

В поперечной выборке №2 мы изучили связь пароксизмальной формы ФП с рядом новых ФР, как ФА <150 мин/неделя, алкоголь ≥ 7 порций/неделя, клинически значимый уровень тревоги и депрессии по шкале HADS(>11 баллов), приверженность к лечению гипотензивными препаратами (4 балла по опроснику Мориски-Грина), уровень образования, семейный статус и рядом неинвазивных инструментальных показателей, полученных после проведения ЭХОКГ, ХМ и СМАД.

На I этапе в одномерном ЛРА мы изучили связь пароксизмальной формы ФП у больных АГ с клиническими ФР и показателями состояния здоровья, полученным в ходе лабораторно-инструментальных методов обследования. Результаты анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15–Факторы, ассоциированные с пароксизмальной формой ФП, одномерный ЛРА, нОШ с 95%ДИ

Переменная	B	Станд ошиб	Вальд	нОШ с 95% ДИ	p	R2 ¹
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	0,06	0,02	18,13	1,07(1,04-1,10)	$<0,001$	0,079
Женщины	0,20	0,25	0,68	Reference	0,411	0,003
Мужчины				1,22(0,76-1,98)		

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
Азиатский				Reference		
Европейский	1,46	0,26	32,87	4,30(2,61-7,09)	<0,001	0,132
Не курит				Reference		
Курит	0,53	0,25	3,67	1,71(1,05-2,77)	0,031	0,019
Алкоголь <7 пор/нед				Reference		
Алкоголь >7 пор/нед	1,84	0,44	17,29	6,32(2,65-15,08)	<0,001	0,076
ФА >150 мин/неделя				Reference		
ФА <150 мин/неделя	0,65	0,24	7,34	1,91(1,20-3,05)	0,007	0,030
Длительность АГ, лет	0,06	0,02	14,10	1,07(1,03-1,10)	<0,001	0,058
Сахарный диабет (-)				Reference		
Сахарный диабет (+)	1,03	0,28	13,93	2,80(1,63-4,80)	<0,001	0,055
Ожирение по ИМТ	-0,31	0,53	0,34	0,74(0,26-2,06)	0,558	0,001
Окружность талии, см	0,02	0,01	2,00	1,02(0,99-1,04)	0,157	0,008
Абдоминальное ожирение	0,04	0,26	0,03	1,05(0,63-1,73)	0,865	<0,001
Окружность бедер, см	0,03	0,01	7,66	1,03(1,01-1,06)	0,006	0,032
ОХ≤4,9 ммоль/л				Reference		
ОХ>4,9 ммоль/л	-1,36	0,25	29,20	0,26(0,16-0,42)	<0,001	0,117
АД <140/90 ммртст				Reference		
АД≥140/90ммртст	0,58	0,25	5,18	1,79(1,08-2,94)	0,023	0,021
САД, мм рт ст, офисное	-0,02	0,01	0,08	0,99(0,98-1,01)	0,775	<0,001
ДАД, мм рт ст, офисное	-0,02	0,01	1,60	0,98(0,96-1,01)	0,207	0,007
ПАД, мм рт ст, офисное	0,01	0,01	0,48	1,01(0,99-1,03)	0,488	0,002
САД день, мм рт ст	0,00	0,00	0,01	1,00(0,98-1,02)	0,908	<0,001
ДАД день, мм рт ст	-0,00	0,01	0,19	0,99(0,97-1,02)	0,666	0,004
САД ночь, мм рт ст	0,00	0,00	0,01	1,00(0,99-1,02)	0,905	<0,001
ДАД ночь, мм рт ст	-0,01	0,01	0,93	0,99(0,97-1,01)	0,336	0,004
ПАД, мм рт ст	0,01	0,01	0,59	1,01(0,99-1,03)	0,442	0,002
Диппер				Reference		
Патолог профиль АД	0,08	0,25	0,09	1,08(0,66-1,75)	0,763	<0,001
ЧСС день, уд/мин	-0,09	0,01	36,46	0,92(0,89-0,94)	<0,001	0,171
ЧСС ночь, уд/мин	-0,06	0,02	11,91	0,95(0,92-0,98)	0,001	0,051
ЦИ ЧСС	-0,06	0,01	22,84	0,94(0,92-0,96)	<0,001	0,104
ИАГ≤15				Reference		
ИАГ>15	0,19	0,52	0,135	1,21(0,44-1,31)	0,713	0,001
ЖЭ< 4 град по Лаунна ХМ				Reference		
ЖЭ≥4 град по Лаун	0,77	0,24	10,23	2,15(1,35-2,44)	0,001	0,178
СВЭ групп и/или ПТна ХМ				Reference		
Нет					<0,001	0,149
есть	1,51	0,25	35,77	4,51(2,75-7,38)		
ИММЛЖ, г/м ²	0,01	0,01	7,18	1,01(1,00-1,03)	0,007	0,002

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
Левое предсердие, переднезадний размер	1,92	0,31	38,74	6,81(3,72-12,74)	<0,001	0,174
СКФ <60 л/мин/1,73м ² СКФ ≥60 л/мин/1,73м ²	1,53	0,35	19,58	Reference 4,63(2,35-9,12)	<0,001	0,080
НАDs,тревога <11 баллов ≥11 баллов	0,81	0,31	6,79	Reference 2,25(1,22-4,13)	0,009	0,027
НАDs,депрессия <11 баллов ≥11 баллов	0,26	0,46	0,33	Reference 1,30(0,53-3,17)	0,565	0,001
Мориски - Грин < 4 баллов 4 балла	-0,35	0,31	1,21	Reference 0,71(0,38-1,31)	0,271	0,005
<p>Примечания:</p> <p>1¹ –псевдоR2 Нейджелкерка. 2АД – артериальноедавление. 3ДАД – диастолическое артериальное давление. 4ЖЭ – желудочковая экстрасистолия. 5ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ. 6ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. 7ИМТ – индекс массы миокарда левого желудочка. 8ОХ – общий холестерин. 9ПАД – пульсовое артериальное давление. 10ПТ – предсердная тахикардия. 11САД – систоличесое артериальное давление. 12СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы. 13СКФ – скорость клубочковой фильтрации. 14ФА – физическая активность. 15ЦИ ЧСС – циркадный индекс частоты сердечных сокращений</p>						

В этом анализе прямую связь с ФП, как и в выборке №1 имели: возраст, Европейская национальность, СД, курение, СКФ <60 мл/мин/1,73м² и АД ≥ 140/90 мм рт ст. ФП имела прямую связь с АО88/102, но статистическая значимость в данной выборке не получена.

Новые переменные введенные в анализ: потребление алкоголя >7 порций в неделю, ФА <150 мин в неделю, длительность АГ, ОБ, наличие на ХМ ЖЭ ≥ 4 градации по Лаун, наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ, ИММЛЖ, переднезадний размер ЛП, клинически значимая тревога >11 баллов по опроснику НАDS были напрямую связаны с ФП.

Результаты анализа указали на значимую обратно пропорциональную связь пароксизмальной формы ФП с ОХ >4,9 ммоль/л, средней ЧСС в дневные и ночные часы и ЦИ ЧСС.

Высокая приверженность к гипотензивным препаратам (4 балла по шкале Мориски-Грина) уменьшала, а ИАГ >15 увеличивал риск развития ФП, однако статистические различия в данной выборке не были получены.

Переменные, продемонстрировавшие статистически значимую связь с пароксизмальной формой ФП в одномерном анализе, вводились в множественный ЛРА пошагово. На первом шаге были включены клинические и лабораторные показатели (простая модель). Результаты анализа представлены в таблице 16.

Таблица 16– Результаты множественного ЛРА (сОШ), простая модель

Переменная	В	Станд ошибк	Вальд	сОШ	95% ДИ для сОШ		р
					нижний	верхний	
Возраст, лет	0,04	0,02	3,98	1,04	1,00	1,08	0,046
Алкоголь >7	2,03	0,54	13,97	7,63	2,63	22,14	<0,001
СКФ \geq 60 мл/мин/1,73м ²	1,42	0,45	9,82	4,14	1,70	10,06	0,002
Европейская национ	1,32	0,33	15,74	3,75	1,95	7,21	<0,001
ФА <150 мин/нед	1,03	0,32	10,48	2,79	1,50	5,19	0,001
Сахарный диабет	0,95	0,36	7,13	2,59	1,29	5,22	0,008
ОБ, см	0,12	0,03	14,47	1,13	1,06	1,20	<0,001
ОХ>4,9 ммоль/л	-1,40	0,32	18,75	0,25	0,13	0,47	<0,001
Константа	-8,44	2,30	13,40	<0,001			<0,001
Примечания: 1 ОБ – окружность бедер. 2 ОХ – общий холестерин. 3 СКФ – скорость клубочковой фильтрации. 4 ФА – физическая активность							

Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R² Nagelkerke 0,453.

Независимыми факторами, связанными с пароксизмальной формой ФП были: возраст, алкоголь >7 порций в неделю, СКФ <60 мл/мин/1,73м², Европейская этничность, ФА <150 мин в неделю, СД, ОБ.

Обратную связь с ФП продемонстрировал ОХ>4,9 ммоль/л.

Курение не было связано с пароксизмальной формой ФП.

Наилучшую прогностическую ценность модели Se 73,5%(95%ДИ:63,9%-81,8%), Sp 83,6%(95%ДИ:78,4%-88,0%), Ac 80,6%(95%ДИ:76,1%-84,7%), PPV 65,2%(95%ДИ:58,0%-71,8%), NPV 88,3%(95%ДИ:84,5%-91,3%) получили для точки разделения 0,314 (Приложение Ж).

Площадь под ROC кривой модели составила 0,86(95%ДИ:0,81-0,90), что соответствует очень хорошему качеству модели. ROC-кривая модели представлена на рисунке 14.

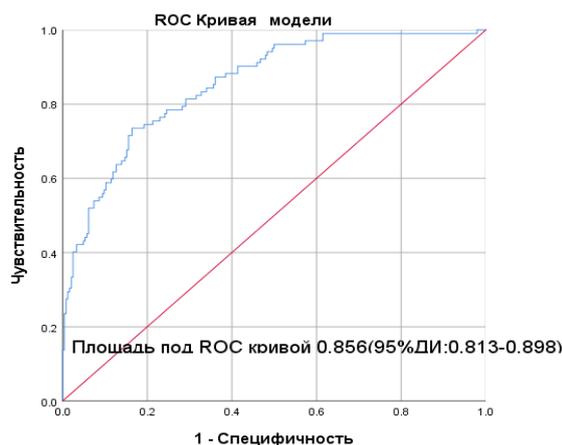


Рисунок 14–ROC кривая базовой модели

3.4 Прогнозирование риска развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ (развёрнутая модель)

На следующем шаге мы ввели в многомерный ЛРА переменные, ставшие доступными для анализа после проведения инструментальных методов обследования. Данные показатели имели статистически значимую связь с пароксизмальной формой ФП в одномерном анализе: наличие на ХМ ЖЭ 4 и выше градации по Лаун, наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ, переднезадний размер ЛП, ИММЛЖ, ЦИ ЧСС. Результаты анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17– Результаты множественного ЛРА (сОШ), развернутая модель

Переменная	В	Станд. ошибка	Вальд	сОШ	95% ДИ для сОШ		р
					нижний	верхний	
ЛП, передне-задн размер	1,58	0,44	12,95	4,83	2,05	11,39	<0,001
СКФ \geq 60 мл/мин/1,73м ²	1,49	0,50	9,04	4,43	1,68	11,71	0,003
Алкоголь >7 порций/нед	1,41	0,55	6,44	4,08	1,38	12,09	0,011
Европ национ	1,25	0,35	12,4	3,47	1,74	6,95	<0,001
ФА <150 мин/нед	1,09	0,34	10,09	2,96	1,52	5,78	0,001
Сахарный диабет	0,74	0,38	3,78	2,10	1,02	4,45	0,032
СВЭ групповые и/или ПТ	0,72	0,33	4,71	2,05	1,07	3,93	0,030
Окружность бедер, см	0,11	0,003	10,37	1,12	1,04	1,20	0,001
ОХ>4,9 ммоль/л	-1,22	0,34	12,89	0,30	0,15	0,58	0,001
Циркадный индекс ЧСС	-0,04	0,02	6,78	0,96	0,93	0,99	0,009
Константа	-5,59	3,19	3,07	0,04			0,080

Примечания:
1 ЛП– левое предсердие.
2 СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы.
3 СКФ– скорость клубочковой фильтрации.
4 ОХ – общий холестерин.
5 ПТ – предсердная тахикардия.
6 ФА – физическая активность.
7 ЧСС – частота сердечных сокращений

После введения в анализ показателей неинвазивных инструментальных методов исследования прямую связь с пароксизмальной формой ФП сохранили: СКФ, алкоголь >7 порций в неделю, Европейская этничность, ФА<150 мин в неделю, СД, ОБ. Обратную связь демонстрировали ОХ>4,9 ммоль/л и ИМТ. Возраст потерял связь с пароксизмальной формой ФП. Появились новые переменные, демонстрирующие прямую связь с пароксизмальной формой ФП: наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ, переднезадний размер ЛП и ЦИ ЧСС, который имел обратную связь с ФП.

Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R2 Nagelkerke 0,539.

Наилучшая прогностическая ценность модели: Se 93,1%(95%ДИ:86,4%-97,2%), Sp 76,2%(95%ДИ:70,4%-81,4%), Ac 81,2%(95%ДИ:76,7%-85,2%) получена для точки разделения 0,212. Мы, также, рассчитали PPV 62,1% (95%ДИ:56,6%-67,4%), NPV 96,4%(95%ДИ:92,8%-98,2%) (Приложение Ж).

Площадь под ROC кривой модели 0,90(95%ДИ:0,87-0,93), что соответствует отличному качеству модели (рисунок 15).

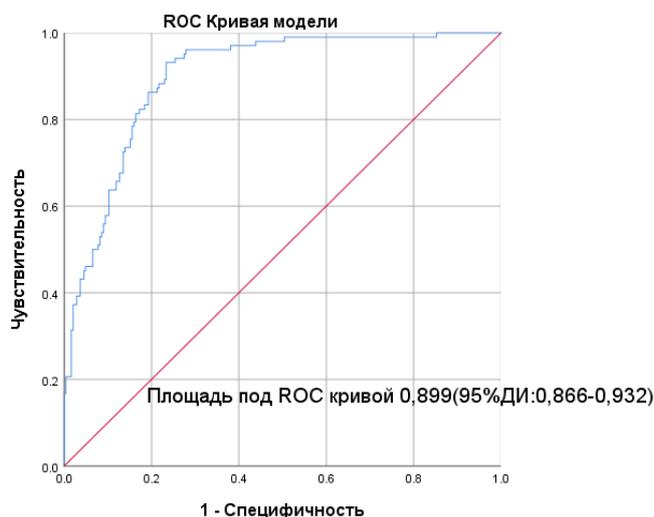


Рисунок 15–ROC кривая модели (развёрнутая модель)

Уравнение логистической регрессии модели имеет следующий вид:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где e – основание натурального логарифма ($e \approx 2,72$);

P – вероятность пароксизмальной формы ФП

$$y = -5,59 + 1,25X_1 + 1,41X_2 + 1,09X_3 + 0,74X_4 - 0,33X_5 + 0,11X_6 - 1,22X_7 + 1,49X_8 + 1,58X_9 + 0,72X_{10} - 0,04X_{11}$$

где -5.59– константа;

- X₁ – европейская национальность (0-нет, 1-да);
- X₂ – алкоголь >7 порций/неделя (0-нет, 1-да);
- X₃ – физическая активность <150 мин/неделя (0-нет, 1-да);
- X₄ – сахарный диабет (0-нет, 1-да);
- X₅ – индекс массы тела ≥ 30 (0-нет, 1-да);
- X₆ – окружность бедер (в см);
- X₇ – общий холестерин >4,9 ммоль/л (0-нет, 1-да);
- X₈ – СКФ <60 мл/мин/1,73 м² (0-нет, 1-да);
- X₉ – Переднезадний размер левого предсердия (мм);
- X₁₀ – Групповые СВЭ и/или ПТ (0-нет, 1-да);
- X₁₁ – циркадный индекс частоты сердечных сокращений

В данной части исследования мы сосредоточились на больных с пароксизмальной формой ФП, как категории пациентов, которые находятся в начале естественного течения ФП от пароксизмальной к персистирующей и постоянным формам аритмии. Мы системно проанализировали связь пароксизмальной формы ФП с клиническими ФР, данными опросников, показателями состояния СС системы по данным лабораторных и неинвазивных инструментальных методов обследования.

Базовая модель включала клинико-лабораторные показатели напрямую, связанные с пароксизмальной формой ФП, как возраст (сОШ=1,04), потребление алкоголя >7 порций в неделю (сОШ=7,63), СКФ >60 мл/мин/1,73 м² (сОШ=4,14), Европейская этничность (сОШ=3,75), ФА <150 мин в неделю (сОШ=2,79), СД (сОШ=2,59). В этом анализе мы получили менее изученную переменную ОБ, продемонстрировавшую прямую связь с пароксизмальной формой ФП (сОШ=1,13). ОХ >4,9 ммоль/л имел обратно пропорциональную связь с пароксизмальной формой ФП (сОШ=0,25).

Площадь под ROC кривой простой модели составила 0,86(95%ДИ:0,81-0,90). Характеристика модели: PPV 65,2%(95%ДИ:58,0%-71,8%), NPV 88,3%(95%ДИ:84,5%-91,3%), Ac 80,6%(95%ДИ:76,1%-84,7%).

В развернутую модель №2 мы включили данные неинвазивных инструментальных методов исследования, как ЭХОКГ, ХМ. В этой модели не присутствует возраст, появляются такие переменные, как: переднезадний размер ЛП (сОШ=4,83), наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ(сОШ=2,05). Обратную ассоциацию с пароксизмальной формой ФП продемонстрировал ЦИ ЧСС (сОШ=0,96).

Предсказательная ценность модели в отношении пароксизмальной формы ФП улучшилась незначительно. Площадь под ROC кривой модели составила 0,90(95%ДИ:0,87-0,93). Характеристика модели: PPV 62,1% (95%ДИ:56,6%-67,4%), NPV 96,4%(95%ДИ:92,8%-98,2%), Ac 81,2%(95%ДИ:76,7%-85,2%).

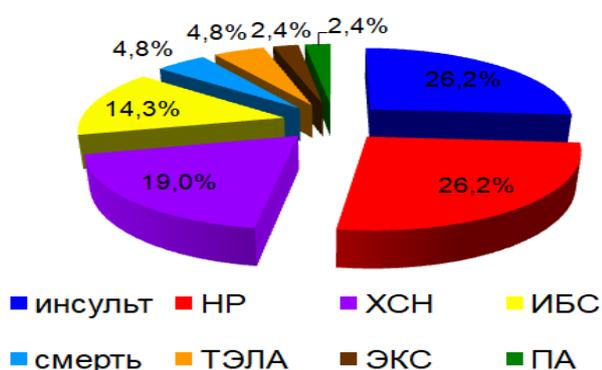
Полученные модели позволяют оценить индивидуальный риск пароксизмальной формы ФП у больных АГ.

4 РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Структура сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией

К концу исследования информация по первичной конечной точке была доступна у 332 (95,9%) больных, контакт с 14 участниками из группы без ФП был утрачен.

Среднее время наблюдения до развития СС событий в группе с пароксизмальной формой ФП составило 21(3-31) месяцев, в группе без ФП - 21,5(14-31) мес. У 37(11,4%) участников из 332, оставшихся в исследовании пациентов, произошло 42 события. Структура этих СС событий представле на рисунке 16.



ИБС – ишемическая болезнь сердца; НР - нарушения ритма; ПА – периферическая артерия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЭКС – электрокардиостимулятор

Рисунок 16– Сердечно-сосудистые события у больных АГ

У 2(0,60%) пациентов наступила смерть, вследствие ишемического и геморрагического инсультов. Всего с инсультом были госпитализированы 11 (3,3%) больных, столько же 11(3,3%) - из-за нарушений ритма, 8(2,4%) -из-за декомпенсации ХСН, 6(1,81%) - из-за нестабильной ИБС, из них 2-м было выполнено стентирование коронарной артерии. Реже встречались случаи ТЭЛА, имплантации электрокардиостимулятора и 1 пациенту выполнено бедренно-подколенное шунтирование.

У 3(1,3%) участников впервые документирована пароксизмальная форма ФП. Распределение событий в группах иллюстрирует таблица 18.

Таблица 18–Структура СС событий у больных АГ в зависимости от группы наблюдения

События	ФП(+) (n=102)	ФП (-) (n=230)	ОШ(95%ДИ)	p (χ^2) Пирсона
1	2	3	4	5
Всего пациентов, n (%)	23(22,5)	14(6,1)	4,5(2,2-9,2)	<0,001
Всего событий, n (%)	27	15		

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Смерть, n(%)	2(1,96)	-	11,5(0,60-241,0)	0,116
Инсульт/ТИА, n(%)	5(4,9)	6(2,60)	1,9(0,57-6,5)	0,289
Госпитализация из-за ИБС, n(%)	1(0,98)	5(2,17)	0,45(0,05-3,8)	0,463
Госпитализация из-за ХСН, n(%)	8()	-	46,8(2,7-813,0)	0,008
Госпитализация из-за заболевания ПА, n(%)	-	1(0,43)	0,74(0,03-18,5)	0,858
Электрокардиостимулятор, n(%)	1(0,98)	-	6,8(0,28-168,7)	0,241
ТЭЛА, n(%)	2	-	11,5(0,60-241,0)	0,116
Госпитализация из-за нарушений ритма, n(%)	8(7,8)	3	6,3(1,6-24,3)	0,007

Примечания:
 1ИБС – ишемическая болезнь сердца.
 2ПА – периферическая артерия.
 3ТИА – транзиторная ишемическая атака.
 4ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.
 5ХСН – хроническая сердечная недостаточность

СС события значимо чаще наблюдались у больных АГ и пароксизмальной формой ФП за счёт госпитализаций из-за ХСН и нарушений ритма, не купированных на догоспитальном этапе. В этой группе пациенты в 11,5 раз имели выше риск смерти и в 1,9 раз выше риск госпитализаций из-за ИИ и ТЭЛА, но различия не были статистически значимыми.

Далее мы построили кривые выживаемости Kaplan- Meier для больных АГ с и без пароксизмальной формы ФП, рисунок 17.

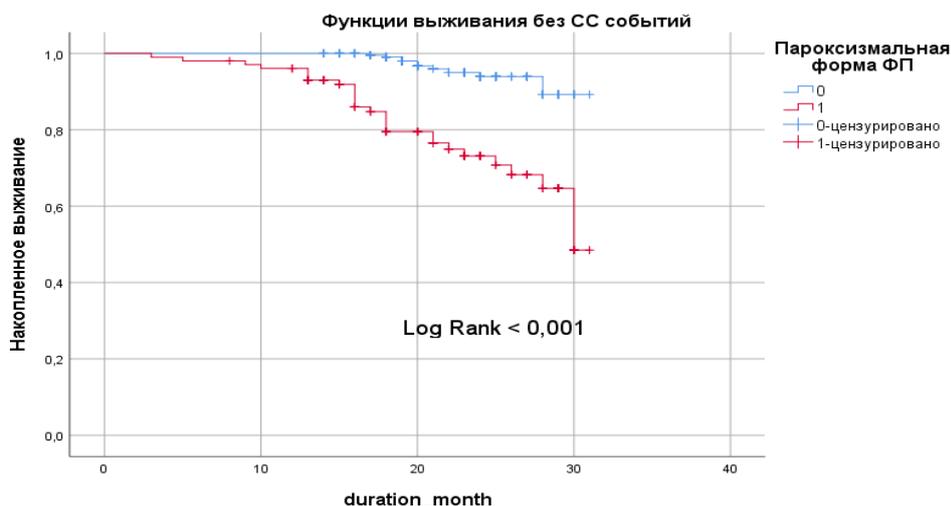


Рисунок 17– Кривые выживаемости Kaplan- Meier без СС событий в зависимости от присутствия пароксизмальной формы ФП

Как видно из рисунка кумулятивный показатель случаев наступления СС событий в группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП стал расходиться уже впервые 5 месяцев наблюдения. Достигнутый уровень значимости по

критерию long rank test<0,001, различия в исследуемых группах являются значимыми. Так как, анализ Kaplan-Meier подвержен риску воздействия конфаундеров мы уточнили роль пароксизмальной формы ФП в развитии СС событий, выполнив анализ пропорциональных рисков Cox.

4.2 Предикторы развития сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией

Для определения предикторов СС событий мы на 1 этапе выполнили одномерный анализ пропорциональных рисков Cox. В таблице 19 представлен нескорректированный ОР с 95% ДИ для переменных из клинико-лабораторного блока.

Таблица 19 – Клинические и лабораторные предикторы развития СС событий у больных АГ (одномерный анализ пропорциональных рисков Cox, нОР)

Переменные	B	Станд ошибка	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	p
1	2	3	4	5	6	7
Возраст	0,09	0,02	23,95	1,09	1,05-1,13	<0,001
Женщины				1	Reference	0,511
Мужчины	-0,23	0,35	0,43	0,79	0,40-1,58	
Азиаты				1	Reference	
Европейцы	1,22	0,34	13,06	3,39	1,75-6,56	<0,001
Не курит					Reference	
Курит	0,31	0,34	0,85	1,37	0,71-2,64	0,356
Длительность АГ, лет	0,07	0,02	9,74	1,07	1,03-1,11	0,002
Сахарный диабет нет					Reference	
Сахарный диабет есть	1,11	0,33	11,32	3,04	1,59-5,82	0,001
ФП нет					Reference	
ФП есть	1,81	0,38	23,39	6,12	2,94-12,77	<0,001
Алкоголь <7 пор/нед					Reference	
Алкоголь >7 пор/нед	0,60	0,48	1,54	1,82	0,71-4,70	0,214
ФА <150 мин/неделя				1	Reference	
ФА >150 мин/неделя	1,41	0,38	13,59	4,11	1,94-8,17	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	0,02	0,04	0,22	1,02	0,95-1,09	0,641
Окружность талии, см	0,01	0,02	0,45	1,01	0,98-1,04	0,501
Окружность бедер, см	0,02	0,02	1,88	1,02	0,99-1,06	0,171
АД<140/90 мм рт ст					Reference	
АД>140/90 мм рт ст	0,18	0,36	0,26	1,20	0,59-2,43	0,612
САД, ммртст, офисное	0,03	0,01	7,13	1,03	1,01-1,06	0,008
ДАД, мм рт ст, офисное	-0,01	0,02	0,35	0,99	0,96-1,02	0,554
ПАД, мм ртст, офисное	0,04	0,01	12,41	1,04	1,02-1,07	<0,001
ОХ>4,9 ммоль/л	-0,73	0,33	4,89	0,48	0,25-0,92	0,027
СКФ < 60 моль/л/1,73, п%	1,42	0,34	17,41	4,13	2,12-8,05	<0,001
НАДС депрессия (>11 баллов)	-0,1	0,73	0,02	0,91	0,22-3,79	0,896
НАДС, тревога (>11 баллов)	0,48	0,40	1,43	1,61	0,74-3,53	0,232

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7
СНА2DS2VASc, 1 балл ≥2 баллов	1,16	0,18	41,65	1 3,20	Reference 2,25-4,55	<0,001
Примечания: 1АГ – артериальная гипертензия. 2АД – артериальное давление. 3ДАД – диастолическое артериальное давление. 4ОХ – общий холестерин. 5ПАД – пульсовое артериальное давление. 6САД – систолическое артериальное давление. 7СКФ – скорость клубочковой фильтрации. 8ФА – физическая активность. 9ФП – фибрилляция предсердий						

В данном анализе с риском СС событий были прямо пропорционально связаны: возраст; Европейская этничность; длительный анамнез АГ; СД; пароксизмальная форма ФП; ФА<150 мин/неделю; САД; ПАД; ХБП<60 мл/мин/1,73м²; 2 и более баллов по шкале СНА₂DS₂VASc.

Обратно пропорциональная связь наблюдалась с показателем ОХ >4,9 ммоль/л.

Связь между СС событиями и данными неинвазивных инструментальных методов обследования по данным одномерного анализа представлена в таблице 20.

Таблица 20– Предикторы развития СС событий у больных АГ по данным ЭХОКГ, ХМ и СМАД (одномерный анализ пропорциональных рисков Сох, нОР)

Переменные	В	Станд ошибка	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	р
1	2	3	4	5	6	7
Переднезадний размер левого предсердия, см	1,20	0,36	11,22	3,30	1,64-6,65	0,001
ИММЛЖ, г/м ²	0,02	0,01	13,42	1,02	1,01-1,03	<0,001
ОТС ЛЖ	-1,67	3,01	0,29	0,19	0,00-81,57	0,589
РСДЛА, мм рт ст	0,06	0,019	9,93	1,062	1,02-1,10	0,002
Средняя ЧСС днем, уд/мин	-0,05	0,02	9,97	0,95	0,92-0,98	0,002
Средняя ЧСС ночью, уд/мин	-0,03	0,02	2,36	0,97	0,93-1,01	0,124
ЦИ ЧСС	-0,04	0,02	7,44	0,96	0,93-0,99	0,006
Среднее САД, день, мм рт	0,03	0,01	4,69	1,03	1,00-1,05	0,030
Среднее ДАД, день, мм рт	-0,02	0,02	1,02	0,98	0,95-1,02	0,312
Среднее САД, ночь, мм рт	0,03	0,01	8,71	1,03	1,01-1,05	0,003
Среднее ДАД ночь, мм рт ст	-0,00	0,02	0,01	0,99	0,97-1,03	0,925
Среднее ПАД, мм рт ст	0,06	0,01	15,45	1,06	1,03-1,09	<0,001
Групповые СВЭ и/или ПТ	-1,36	0,37	13,45	0,26	0,12-0,53	<0,001
ЖЭ ≥IV градации по Лаун	0,92	0,34	7,16	2,50	1,28-4,90	0,007

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7
ИАГ >15	1,15	0,54	4,61	3,15	1,11-9,00	0,032
<p>Примечания:</p> <p>1ДАД – диастолическое артериальное давление.</p> <p>2ЖЭ – желудочковая экстрасистола.</p> <p>3ИАГ– индекс апноэ/гипопноэ.</p> <p>4ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.</p> <p>5ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка.</p> <p>6ПАД – пульсовое артериальное давление.</p> <p>7ПТ – пароксизмальная тахикардия.</p> <p>8РСДЛА – расчетное систолическое давление легочной артерии.</p> <p>9САД – систолическое артериальное давление.</p> <p>10СВЭ – суправентрикулярная экстрасистола.</p> <p>11ЧСС – частота сердечных сокращений.</p> <p>12ЦИ ЧСС – циркадный индекс частоты сердечных сокращений</p>						

В данном блоке значимую прямо пропорциональную связь с СС событиями имели следующие показатели: передне-задний размер ЛП, ИММЛЖ, РСДЛА, САД в дневные и ночные часы, ПАД, ИАГ >15, наличие на ХМ ЖЭ 4 и выше градации по Лаун. Наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ имело обратную связь с риском СС событий, такая же связь наблюдалась со средней ЧСС в дневные часы и ЦИ ЧСС.

Переменные, продемонстрировавшие значимую связь с СС событиями в одномерном анализе, мы включили в множественный анализ пропорциональных рисков Сох методом последовательного исключения переменных для получения окончательной модели.

Учитывая ограниченное количество участников исследования, а также высокую корреляцию между показателями САД в дневные, САД в ночные часы и ПАД по результатам СМАД и офисными показателями АД в анализ вводились переменные САД офисное и ПАД офисное. Интегральный показатель баллы по CHA_2DS_2VASc , также не вводился в анализ, так как содержал в своем составе ряд переменных, уже введенных в анализ.

В множественном анализе пропорциональных рисков Сох участвовали следующие переменные, продемонстрировавшие значимую связь с СС событиями в одномерном анализе: возраст, этнос, длительность АГ, ФА <150 мин в неделю, пароксизмальная форма ФП, СД, САД офисное, ПАД офисное, СКФ <60мл/мин/1,73м², ОХ >4,9 ммоль/л, ЖЭ ≥4 градации по Лаун, групповые СВЭ и/или ПТ, ЦИ ЧСС, ИАГ>15, передне-задний размер ЛП, ИММЛЖ, РСДЛА. Окончательная модель представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Предикторы развития СС событий у больных АГ, многомерный анализ пропорциональных рисков Сох, метод последовательного исключения переменных, сОР.

Переменные	В	Станд ошибка	Вальд	сОР	95%ДИ для сОР	р
Возраст, лет	0,05	0,02	7,43	1,05	1,01-1,09	0,006
ИММЛЖ, г/м ²	0,01	0,01	6,21	1,01	1,00-1,02	0,013
ФА < 150 мин/неделю	1,16	0,40	8,39	3,18	1,45-6,94	0,004
Фибрилляция предсердий	1,08	0,40	7,12	2,93	1,33-6,46	0,008
Европ этничность	0,81	0,37	4,89	2,25	1,10-4,61	0,027

Примечания:
 1ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.
 2ФА – физическая активность

Характеристика полученной модели: - 2Log правдоподобие 322, 77; Хи-квадрат 66,59; степеней свободы 5; $p < 0,001$.

По результатам анализа риск СС событий у больных АГ за период наблюдения 2 года увеличивался с возрастом сОР=1,05(95%ДИ:1,01-1,09 на каждый год), с ИММЛЖ сОР=1,01(95%ДИ:1,00-1,02 на каждый г/м²). Участники с АГ и ФА < 150 мин в неделю сОР=3,18(95%ДИ:1,45-6,94), пароксизмальной формой ФП сОР=2,93(1,33-6,46) и, указавшие на принадлежность к Европейскому этносу, сОР=2,25(95%ДИ:1,10-4,61), тоже, имели более высокий риск развития СС событий.

Для определения точки отсечения для непрерывных переменных возраст и ИММЛЖ были построены графики ROC-кривой. ROC-кривая для переменной возраст представлена на рисунке 18.

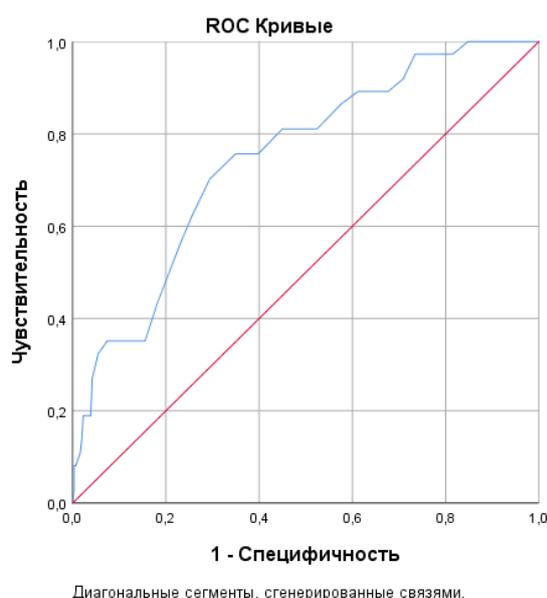


Рисунок 18–ROC кривая для переменной возраст, площадь под кривой 0,75%(95%ДИ:0,67%-0,83%)

Для возраста точкой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности (cut-off point) стала отметка в 65 лет.

ROC кривая для переменной ИММЛЖ представлена на рисунке 19.

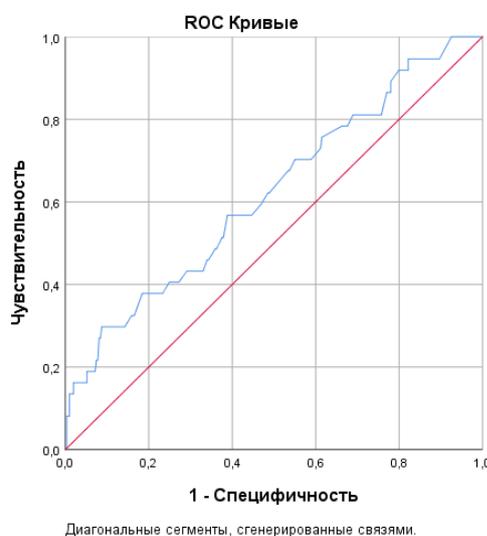


Рисунок 19 – ROC кривая для переменной ИММЛЖ, площадь под ROC кривой 0,62(95%ДИ:0,52%-0,72%)

Для ИММЛЖ точкой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности (cut-off point) стала отметка – 148 г/м².

Таким образом, при длительности наблюдения 2 года в структуре СС событий в когорте больных АГ с исходно сохраненной систолической функцией ЛЖ преобладали: инсульт/ТИА 26,2%, нарушения ритма, не купированные на догоспитальном этапе 26,2%, госпитализации из-за ХСН 19,0% и ИБС 14,3%.

СС события в группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП наступали значимо чаще и быстрее по сравнению с группой без ФП, long rank test < 0,001.

Пароксизмальная форма ФП ускоряла наступление СС событий в 3 раза, наряду с возрастом 65 лет и старше, ФА < 150 мин/неделя, принадлежностью к Европейскому этносу и ИММЛЖ ≥ 148 г/м².

4.3 Анализ выживаемости без прогрессирования пароксизмальной формы ФП

Следующей задачей исследования было определить частоту и предикторы трансформации пароксизмальной формы ФП у больных АГ в персистирующую и постоянные формы.

Прогрессирование ФП было документировано у 19 (18,6%) из 102 (100%), включенных в исследование участников с пароксизмальной формой ФП. Постоянная форма ФП развилась у 6 (5,9%) пациентов, переход в персистирующую форму ФП наблюдался у 13 (12,7%) (рисунок 20).

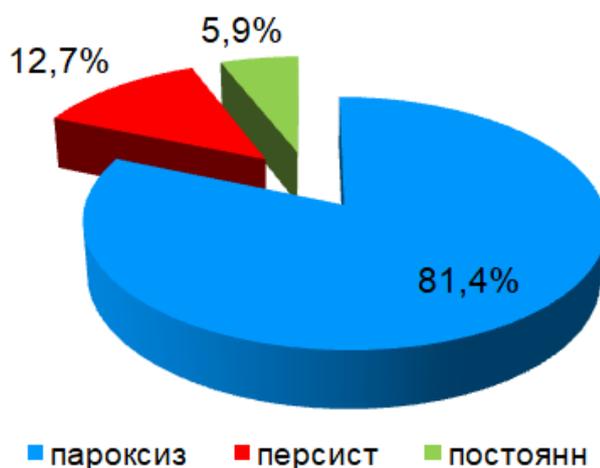


Рисунок 20– Клинические формы ФП через 24 месяца наблюдения

Анализ показателей выживаемости без прогрессирования ФП у данной когорты пациентов был выполнен с помощью множительного непараметрического метода Kaplan-Meier. В анализе оценивалась доля пациентов, у которых в течение всего времени наблюдения конечного события (прогрессирование ФП) не произошло, таблица 22.

Таблица 22– Оценка выживаемости. Накопленная доля участников без прогрессирования ФП

Момент времени, мес	Число достигших интервала	Количество событий	Доля выживших	Накопленная доля выживших без события	Стандар ошибка
1	2	3	4	5	6
0	102	0	1,00	1,00	0,00
3	102	1	0,99	0,99	0,01
6	100	0	1,00	0,99	0,01
9	99	1	0,99	0,98	0,01
12	98	3	0,97	0,95	0,02
15	84	2	0,97	0,92	0,03
18	67	2	0,97	0,89	0,03
21	56	2	0,96	0,86	0,04
24	36	4	0,87	0,74	0,06
27	21	2	0,87	0,64	0,09
30	7	2	0,56	0,36	0,16

Медиана выживаемости не определялась, ввиду того, что доля лиц с прогрессированием ФП была меньше половины числа участников исследования. Среднее время дожития составило 27,4(95%ДИ:26,2-28,6) месяцев. Выживаемость без прогрессирования ФП через 12 месяцев была 97%, через 24 месяца - 87%. Скорость прогрессирования ФП увеличивалась с длительностью наблюдения, рисунок 21.

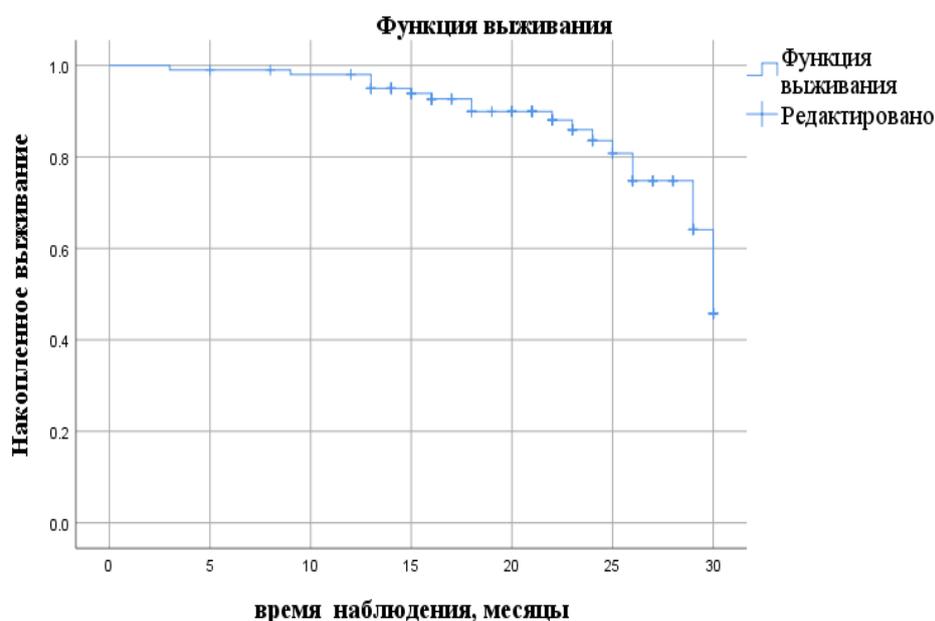


Рисунок 21– Кривая выживаемости Kaplan- Meier без прогрессирования фибрилляции предсердий

4.4 Предикторы прогрессирования пароксизмальной формы ФП

С целью определения предикторов прогрессирования аритмии мы рассмотрели характеристики участников исследования с прогрессированием (n=19) и без прогрессирования пароксизмальной формы ФП (n=83).

Клинико-лабораторные показатели участников исследования в этих группах на момент включения в исследование представлены в таблице 23.

Таблица 23– Клинико-лабораторные показатели в группах с прогрессированием и без прогрессирования ФП

Переменные	Вся группа (102)	С прогресс ФП (N=19)	Без прогресс ФП(N=83)	p
1	2	3	4	5
Возраст, лет, Me(Q1;Q3)	64,0(59,0;70,0)	69,0(65,0;78,0)	64,0(57,0;68,0)	<0,001 ²
Мужчины, n (%)	39(38,2)	5(26,3)	34(41,0)	0,236 ¹
Азиатская этничность, n(%)	49(48,0)	6(31,6)	43(51,8)	0,111 ¹
Образование, n (%)				
Ниже высшего	60(58,8)	15(78,9)	45(54,2)	0,048 ¹
Высшее	42(41,2)	4(21,1)	38(45,8)	
Замужем/женат, n(%)	74(72,5)	10(52,6)	64(86,5)	0,031 ¹
Длительность АГ, лет, Me(Q1;Q3)	12(7;20)	19(12;25)	11(7;16)	<0,001 ²
Курение, n (%)	41(40,2)	7(36,8)	34(41,0)	0,741 ¹
Сахарный диабет, n (%)	34(33,3)	13(68,4)	21(25,3)	<0,001 ¹
Алкоголь > 7 порций/неделя, n(%)	18(17,6)	2(10,5)	16(19,3)	0,569 ¹

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
ФА<150 мин/неделя, n(%)	59(57,8)	15(78,9)	44(53,0)	0,039 ¹
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1;Q3)	29,7(28,2;33,4)	34,2(30,4;40,2)	29,1(28,0;31,6)	<0,001 ²
Окружность талии, см	99,0(94,0;107,0)	111,0(99,0;114,0)	98,0(93,0;103,0)	0,002 ²
АО, см, Me(Q1;Q3)	72(70,6)	16(84,2)	56(67,5)	0,149 ¹
Окружность бедер, см, Me(Q1;Q3)	109(104,0;117,0)	118,0(110,0;129,0)	108,0(104,0;113,0)	<0,001 ²
АД<140/90, n(%)	41(40,2)	6(31,6)	35(42,2)	0,396 ¹
САД, ммртст, Me(Q1;Q3)	142(136;154)	152(136;164)	140(135;152)	0,035 ²
ДАД, мм ртст, Me(Q1;Q3)	88(82;93)	85(82;92)	88(82;93)	0,707 ²
ПАД, мм ртст, Me(Q1;Q3)	55(48;62)	60(53;74)	52(48;61)	0,002 ²
Глюкоза, моль/л, Me(Q1;Q3)	5,8(5,2;6,3)	6,3(5,8;7,6)	5,6(5,1;6,2)	<0,001 ²
Общий холестерин, ммоль/л, Me(Q1;Q3)	4,8(4,4;5,8)	4,7(4,3;5,8)	4,9(4,4;5,8)	0,932 ²
Креатинин, ммоль/л, Me(Q1;Q3)	86,2(75,0;94,7)	92,6(86,4;103,0)	81,3(74,1;94,0)	0,003 ²
СКФ<60 мм/л/1,73, n%	25(24,5)	13(68,4)	12(14,5)	<0,001 ¹
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы, Me(Q1;Q3)	3(2;4)	5(4;6)	2(2;3)	<0,001 ²
HADS тревога (>11 баллов), n(%)	23(22,5)	3(15,8)	20(24,1)	0,434 ¹
HADS депрессия, (>11 баллов), n(%)	8(7,8)	4(21,1)	4(1,8)	0,057 ¹
Антикоагулянтная терапия, n%	57(55,9)	15(78,9)	42(50,6)	0,025 ¹
Антиаритмическая терапия, n%	33(32,4)	6(31,6)	27(32,5)	0,936 ¹
Катеторная аблация, n%	22(21,6)	1(5,3)	21(25,3)	0,108 ¹
Приверженность к ГТ терапии 4 балла по Мориски –Грину, n%	19(18,6)	3(15,8)	16(19,3)	0,725 ¹

Примечания:

1¹– X² Пирсона.

2²–U - критерий Манн-Уитни.

3АГ – артериальная гипертензия.

4АО – абдоминальное ожирение.

5АД – артериальное давление.

6ГТ – гипотензивная терапия.

7ДАД – диастолическое артериальное давление.

8ПАД – пульсовое артериальное давление.

9САД – систолическое артериальное давление.

10СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

11ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности.

12ХБП – хроническая болезнь почек.

13ФА – физическая активность

В исследуемых группах участники были сопоставимы по полу и этносу. Пациенты, у которых отмечалось прогрессирование ФП, были старше 69,0(65,0;78,0) и 64,0(57,0;68,0) лет, $p<0,001$, имели более длительный анамнез АГ 19(12;25) и 11(7;16), $p<0,001$ и реже имели высшее образование (21,2 и 45,8%, $p=0,048$) и полную семью (52,6 и 86,5%, $p=0,031$).

В группе с прогрессированием ФП чаще встречались СД (68,4 и 25,3%, $p<0,001$), ХБП С3а стадии (68,4 и 14,5%, $p<0,001$), общее ожирение (ИМТ 34,2 и 29,1, $p<0,001$), низкая ФА (78,9 и 53%, $p=0,039$). В этой группе наблюдалось более высокое офисное САД 152(136;164) и 140(135;152) ммртст. ($p=0,035$) и ПАД 60(53;74) мм ртст. и 52(48;61) ммртст. ($p=0,002$).

Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc в группе прогрессирования ФП оказался $3,6\pm 0,9$, по сравнению с $2,3\pm 1,1$ в группе без прогрессирования ФП ($p<0,001$).

Не было выявлено различий между группами по частоте назначения антиаритмических препаратов, приверженности к гипотензивным препаратам. Участники в группе прогрессирования ФП чаще получали терапию антикоагулянтами 78,9% и 50,6% ($p=0,025$). КА выполнялась 25,3% пациентам без прогрессирования ФП, тогда как группе прогрессирования её перенесли 5,3% больных, $p=0,108$.

По результатам ЭХОКГ в обеих группах обнаружена концентрическая гипертрофия ЛЖ. У пациентов с прогрессированием ФП был исходно больший переднезадний размер ЛП 4,9(4,4;5,1) и 4,4(4,1;4,7), $p<0,001$ более высокий уровень РСДЛА 32(28;36) и 27(25;31), $p=0,001$. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 24.

Таблица 24– Показатели ЭХОКГ в группах с прогрессированием и без прогрессирования ФП

Переменные	Всего с ФП (n=102)	С прогрессировФП (n=19)	Без прогрессиров ФП(n=83)	Р
1	2	3	4	5
ЛП, переднезадний размер, см, Ме(Q1;Q3)	4,5(4,1;4,8)	4,9(4,4;5,1)	4,4(4,1;4,7)	$<0,001^1$
КДРЛЖ, см, Ме(Q1;Q3)	5,1(4,7;5,4)	5,3(5,1;5,6)	5,0(4,7;5,4)	0,036 ¹
КСРЛЖ, см, Ме(Q1;Q3)	3,2(3,0;3,6)	3,3(3,1;3,6)	3,1(2,9;3,6)	0,234 ¹
МЖПд, см, Ме(Q1;Q3)	1,2(1,1;1,3)	1,3(1,1;1,4)	1,2(1,1;1,3)	0,054 ¹
ЗСЛЖд, см, Ме(Q1;Q3)	1,1(1,1;1,2)	1,2(1,1;1,3)	1,1(1,0;1,2)	0,220 ¹
ОТС ЛЖ, Ме(Q1;Q3)	0,44(0,41;0,48)	0,44(0,41;0,50)	0,43(0,40;0,48)	0,880 ¹
ИММЛЖ, г/м ² , Ме(Q1;Q3)	124(114;140)	130(121;149)	123(111;140)	0,152 ¹
ФВ ЛЖ, %, Ме(Q1;Q3)	57(55;58)	55(53;57)	57(56;58)	0,076 ¹
РСДЛА, ммртст, Ме(Q1;Q3)	28(25;33)	32(28;36)	27(25;31)	0,001 ¹

<p>Примечания:</p> <p>1¹–U– критерия Манн-Уитни.</p> <p>2ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка в диастолу.</p> <p>3ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.</p> <p>4КДР –конечный диастолический размер.</p> <p>5КСР– конечный систолический размер.</p> <p>6ЛЖ – левый желудочек.</p> <p>7ЛП – левое предсердие.</p> <p>8МЖП – межжелудочковая перегородка в диастолу.</p> <p>9ОТС ЛЖ– относительная толщина стенки левого желудочка.</p> <p>10ПЖ – правый желудочек.</p> <p>11РСДЛА – расчетное систолическое давление легочной артерии.</p> <p>12ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка.</p> <p>13ФП – фибрилляция предсердий</p>

Из данных ХМ и СМАД выяснилось, что участники с прогрессированием ФП имели более высокое САД в дневные часы 143(132;148) и 134(127;139) ммртст, $p=0,044$ и ПАД 61(53;66) и 53(48;58) ммртст, $p=0,001$, у них чаще встречались групповые СВЭ и/или ПТ 94,7% и 60,2% ($p=0,004$). Результаты анализа представлены в таблице 25.

Таблица25–Сравнение исследуемых групп по данным ХМ и СМАД

Переменные	Пациенты с ФП (N=102)	Пациенты с прогрессир ФП (n=19)	Пациенты без прогрессир ФП(N=83)	p
1	2	3	4	5
Среднее ЧСС, днем, уд/мин, Ме (Q1;Q3)	68(63;75)	70(59;78)	68(63;74)	0,603 ²
Среднее ЧСС, ночь, уд/мин, Ме(Q1;Q3)	56(52;64)	57(52;65)	56(52;64)	0,579 ²
ЦИ ЧСС, Ме (Q1;Q3)	119(112;125)	116(111;127)	119(112;124)	0,682 ²
ИАГ \geq 15, n (%)	6(5,9)	1(5,7)	5(6,0)	0,227 ¹
Групповые СВЭ и/или ПТ, n (%)	68(66,7)	18(94,7)	50(60,2)	0,004 ¹
ЖЭ>IV градации по Лаун, n (%)	59(57,8)	14(73,7)	45(54,2)	0,121 ¹
Среднее САД, день, мм рт ст, Ме(Q1;Q3)	134(127;143)	143(132;148)	134(127;139)	0,044 ²
Среднее ДАД, день, мм рт ст, Ме(Q1;Q3)	80(75;87)	82(68;88)	79(75;87)	0,824 ²
Среднее САД, ночь, мм рт ст, Ме(Q1;Q3)	124(118;133)	134(118;141)	124(118;132)	0,087 ²
Среднее ДАД, ночь, мм рт ст, Ме(Q1;Q3)	71(66;77)	72(63;79)	70(66;76)	0,979 ²
Среднее ПАД, мм рт ст, Ме(Q1;Q3)	54(48;60)	61(53;66)	53(48;58)	0,011 ²

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
Патологич ночной профиль АД, n (%)	66(64,7)	10(52,6)	56(67,5)	0,222 ¹
Примечания: 1 ¹ – X ² Пирсона. 2 ² –U - критерия Манн-Уитни. 3АД – артериальное давление. 4ДАД – диастолическое артериальное давление. 5ЖЭ – желудочковые экстрасистолы. 6ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ. 7ПАД – пульсовое артериальное давление. 8ПТ – предсердная тахикардия. 9САД – систолическое артериальное давление. 10ФП – фибрилляция предсердий. 11ЧСС – частота сердечных сокращений. 12ЦИ – циркадный индекс				

Потенциальные предикторы, связанные с прогрессированием ФП, мы разделили на 5 групп: 1) социально-демографические ФР; 2) клинко-лабораторные ФР; 3) данные ЭХОКГ; 4) данные ХМ и СМАД; 5) факторы, связанные с вмешательством: антиаритмическая терапия, КА, приверженность к гипотензивной терапии. На первом этапе значимые переменные в каждом блоке были определены в анализе пропорциональных рисков Сох без коррекции на вмешивающиеся факторы.

Результаты анализа связи социально-демографических факторов с прогрессированием пароксизмальной формы ФП представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Связь между прогрессированием пароксизмальной формы ФП и социальными факторами, одномерный анализ пропорциональных рисков Сох, нОР

Переменные	B	Станд ошибка	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	p
Возраст	0,82	0,025	10,84	1,09	1,03-1,14	0,001
Мужчины				1	Reference	
Женщины	-0,73	0,52	1,95	0,48	0,17-1,34	0,162
Азиаты				1	Reference	
Европейцы	0,70	0,49	2,00	2,01	0,76-5,30	0,158
Ниже высшего				1	Reference	
Высшее образование	-0,99	0,563	3,066	0,37	0,12-1,13	0,080
Замужем/женат				1	Reference	
Одинокие	1,04	0,464	5,076	2,84	1,15-7,05	0,024

Анализ показал, что риск прогрессирования ФП увеличивается с возрастом, а также у лиц с неполной семьей и обратно пропорционально был связан с уровнем образования, но статистическая значимость не была достигнута, p=0,080.

Клинические и лабораторные показатели, введенные в одномерный анализ пропорциональных рисков Сох, представлены в таблице 27.

Таблица 27– Оценка связи между прогрессированием ФП и клинико-лабораторными показателями, одномерный анализ пропорциональных рисков Сох, нОР

Переменные	В	Станд ошибка	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	р
Курение	0,35	0,63	0,32	1,43	0,41-4,91	0,575
Алкоголь <7 пор/нед					Reference	
Алкоголь >7 пор/нед	-0,61	0,75	0,68	0,54	0,13-2,35	0,543
ФА >150 мин/неделя				1	Reference	
ФА <150 мин/неделя	1,22	0,564	4,661	3,38	1,12-10,22	0,031
Длительность гипертензии, лет	0,08	0,0128	7,825	1,08	1,02-1,14	0,005
Сахарный диабет	1,35	0,497	7,348	3,85	1,45-10,20	0,007
ИМТ, кг/м ²	0,22	0,055	16,346	1,25	1,12-1,39	<0,001
Окружность талии, см	0,08	0,023	12,661	1,09	1,04-1,14	<0,001
Окружность бедер, см	0,08	0,021	15,980	1,09	1,04-1,13	<0,001
АД<140/90 мм рт ст					Reference	
АД>140/90 мм рт ст	0,35	0,50	0,52	1,43	0,54-3,76	0,474
САД, ммртст	0,04	0,016	6,412	1,04	1,01-1,07	0,011
ДАД, мм рт ст	-0,02	0,03	0,57	0,98	0,92-1,04	0,452
ПАД, мм ртст	0,05	0,015	10,155	1,05	1,02-1,08	0,001
СКФ < 60 моль/л/1,73	1,79	0,495	12,059	5,99	2,27-15,80	<0,001
НАДС депрессия>11 баллов	1,68	0,59	8,12	5,37	1,69-17,07	0,004
НАДС, тревога>11 баллов	-0,41	0,63	0,43	0,66	0,19-2,28	0,512
СНА ₂ DS ₂ VASc, 1 балл				1	Reference	
СНА ₂ DS ₂ VASc, ≥2 бал	2,42	1,031	5,508	11,25	1,49-84,89	0,019
Примечания: 1АД – артериальноедавление. 2ДАД – диастолическое артериальное давление. 3ИМТ – индекс массы тела. 4ПАД – пульсовое артериальное давление. 5САД – систолическое артериальное давление. 6СКФ – скорость клубочковой фильтрации. 7ФА – физическая активность						

В данном блоке наиболее значимыми предикторами прогрессирования ФП были: показатель шкалы СНА₂DS₂VASc≥2 баллов, низкая ФА<150 минут/неделя, СД, ИМТ, ОТ, ОБ, длительность АГ, офисное САД и ПАД, СКФ<60 мл/мин/1,73м² и клинически выраженная депрессия по шкале НАДС.

В следующем блоке были введены параметры ЭХОКГ, данные представлены в таблице 28.

Таблица 28–Оценка связи между прогрессированием фибрилляции предсердий и показателями ЭХОКГ, одномерный анализ пропорциональных рисков Соx, нОР

Переменные	В	Станд ошибка	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	р
ЛП, передне-задний размер, см	2,214	0,580	14,565	9,16	2,94-28,55	<0,001
ИММЛЖ	0,01	0,01	1,18	1,01	0,99-1,02	0,277
ОТС ЛЖ	-1,67	3,01	0,29	0,19	0,00-81,57	0,589
РСДЛА, мм рт ст	0,06	0,019	9,93	1,062	1,02-1,10	0,002
Примечания: 1 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка. 2 ЛП – левое предсердие. 3 ОТС ЛЖ– относительная толщина стенки левого желудочка. 4 РСДЛА – расчетное систолическое давление легочной артерии						

По результатам анализа риск прогрессирования ФП увеличивался с увеличением передне-заднего размера ЛП нОР=9,16(95%ДИ:2,94-28,55) и РСДЛА нОР=1,06(95%ДИ:1,02-1,10).

Далее мы проанализировали прогностическую ценность показателей ХМ и СМАД, таблица 29.

Таблица 29 –Оценка связи между прогрессированием ФП и показателями ХМ и СМАД. Одномерный анализ пропорциональных рисков Соx, нОР

Переменные	В	Станд ошибка	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	р
Средняя ЧСС днем, уд/мин	0,03	0,03	1,70	1,03	0,98-1,08	0,192
Средняя ЧСС ночью, уд/мин	0,02	0,02	0,76	1,02	0,97-1,07	0,384
Среднее САД, день, мм рт ст	0,04	0,02	4,75	1,04	1,00-1,07	0,029
Среднее ДАД, день, мм рт ст	-0,04	0,03	1,54	0,96	0,91-1,02	0,215
Среднее САД, ночь, мм рт ст	0,03	0,01	4,06	1,03	1,00-1,06	0,040
Среднее ДАД ночь, мм рт ст	-0,01	0,02	0,05	0,99	0,95-1,04	0,828
Среднее ПАД, мм рт ст	0,08	0,02	14,36	1,08	1,04-1,12	<0,001
Групповые СВЭ и/или ПТ, нет есть	2,25	1,03	4,78	1 9,47	Reference 1,26-71,06	0,029
ЖЭ ≥IV градации по Лаун, нет есть	1,07	0,53	4,12	1 2,93	Reference 1,04-8,25	0,042
ИАГ >15 ИАГ <15	1,73	0,46	14,18	1 5,66	Reference 2,30-13,94	<0,001
Примечания: 1 ДАД – диастолическое артериальное давление. 2 ЖЭ – желудочковая экстрасистола. 3 ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ. 4 ПАД – пульсовое артериальное давление. 5 ПТ – предсердная тахикардия. 6 САД – систолическое артериальное давление. 7 СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы. 8ЦИ – циркадный индекс. 9 ЧСС – частота сердечных сокращений						

Наиболее значимыми предикторами в этом блоке были: среднее САД в дневные и ночные часы, среднее ПАД, наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ, наличие ЖЭ 4 и выше градации по Лаун и ИАГ >15.

Связь прогрессирования ФП с медицинскими вмешательствами представлено в таблице 30.

Таблица 30 – Оценка связи между прогрессированием ФП и показателями лечения, одномерный анализ пропорциональных рисков Сох, нОР

Переменные	B	Станд ошиб	Вальд	нОР	95%ДИ для нОР	p
Опросник Мориски-Грина >4 баллов по шкале <4 баллов по шкале	0,13	0,63	0,04	1 1,13	Reference 0,33-3,92	0,843
Катеторная абляция Не выполнена Выполнена	-1,69	1,03	2,70	1 0,19	Reference 0,03-1,39	0,100
Антиаритмическая терапия Назначена Не назначена	0,16	0,50	0,10	1 1,17	Reference 0,44-3,08	0,755

Из медицинских вмешательств только КА значительно уменьшала прогрессирование ФП, но статистическая достоверность в данной выборке не была получена.

На следующем этапе мы выполнили множественный анализ пропорциональных рисков Сох. В анализ были введены переменные, показавшие статистическую значимость с прогнозируемым показателем в одномерных анализах.

В исследуемой когорте пациентов с ФП наблюдалась высокая корреляция между переменными ИМТ, ОТ и ОБ, поэтому в дальнейшем анализе участвовала только одна переменная ИМТ. Такая же высокая корреляция наблюдалась между показателями САД и ПАД при офисном и суточном измерении АД, поэтому в анализ вводилась только одна переменная – офисное ПАД.

Таким образом, в окончательном множественном анализе пропорциональных рисков Сох участвовало 12 переменных: возраст, длительность АГ, СД, ФА<150 мин/неделя, ИМТ, ПАД офисное, СКФ <60 мл/мин/1,73м², ЖЭ ≥4 градации по Лаун, СВЭ групповые и/или ПТ, передне-задний размер ЛП, РСДЛА, и клинически выраженная депрессия по шкале HADS. Окончательная модель была получена методом последовательного исключения переменных. На 2 шаге была исключена переменная HADS депрессия, на 3 шаге - ЖЭ ≥4 градации по Лаун, на 4 шаге –длительность АГ, на 5- СКФ <60 мл/мин/1,73м², на 6- ИМТ, на 7-РСДЛА. Окончательная модель была создана на 8 шаге и представлена в таблице 31.

Таблица 31– Оценка связи прогрессирования ФПс клиничко-лабораторными и неинвазивными инструментальными методами исследования, многомерный анализ пропорциональных рисков Сох, сОР

Переменные	В	Станд ошибка	Вальд	сОР	95%ДИ для сОР	р
Возраст, лет	0,23	0,05	18,78	1,25	1,13-1,39	<0,001
СВЭ групповые и/или ПТ	5,19	1,51	11,85	17,42	9,35-44,51	0,001
ЛП(передне-задний размер), см	2,47	0,77	10,34	11,81	2,62-53,19	0,001
Сахарный диабет	1,73	0,72	5,86	5,66	1,39-23,00	0,016
ФА<150 мин/неделю	1,65	0,70	5,67	5,23	1,34-20,37	0,017

Примечания:
 1 ЛП – левое предсердие.
 2СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы.
 3 ФА – физическая активность

Среди изучаемых показателей риск прогрессирования пароксизмальной формы ФП был прямо пропорционально связан с возрастом сОР=1,25(95%ДИ: 1,13-1,39), передне-задним размером ЛП сОР=11,8(95%ДИ:2,62-53,19), наличием на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ сОР=17,42(9,35-44,51), СД сОР=5,66(95%ДИ:1,39-23,00) и низкой ФА < 150 мин/неделя сОР=5,23(95%ДИ:1,34-20,37).

Характеристика модели: -2 Log правдоподобие 98,455, Хи-квадрат 31,395, степеней свободы 6, р<0,001.

Возраст и переднезадний размер ЛП были введены в анализ как непрерывные переменные. Для определения точки отсечения, разделяющей участников с прогрессированием и без прогрессирования ФП для этих переменных были построены графики ROC - кривой. ROC- кривая возраста представлена на рисунке 22.

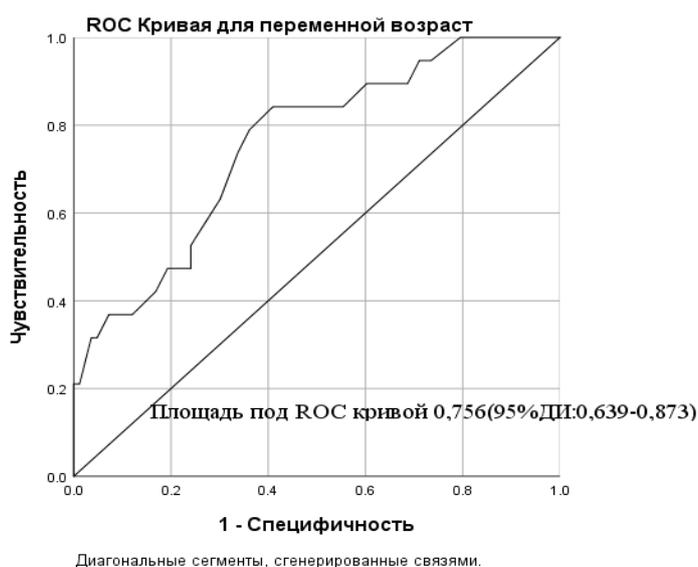


Рисунок 22–ROC кривая возраста у больных АГ и пароксизмальной формой ФП

Для возраста точкой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности (cut-off point) стала отметка в 65 лет.

ROC-кривая переднезаднего размера ЛП представлена на рисунке 23.

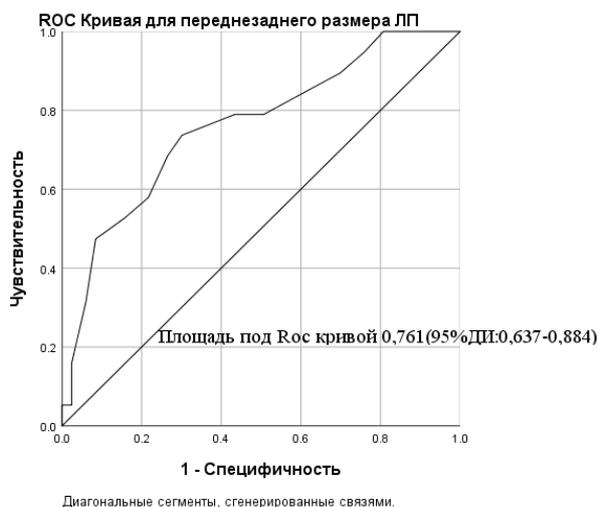


Рисунок 23–ROC-кривая переднезаднего размера ЛП у больных с АГ и пароксизмальной формой ФП

Для переднезаднего размера ЛП точкой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности (cut-off point) стала отметка 4,6 см. Показатели чувствительности и специфичности для каждой переменной представлены в таблице 32.

Таблица 32– Пороговые значения для переменных возраст, переднезадний размер левого предсердия и окружность бедер

Параметр	Площадь под ROC-кривой	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Возраст	0,76	65 лет	84%	60%
Переднезадний размер левого предсердия	0,76	4,6 см	74%	70%

В этой части исследования мы определили, что предикторами прогрессирования пароксизмальной формы ФП у больных АГ являются: возраст, передне-задний размер ЛП, документирование на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ, СД и ФА <150 мин в неделю. Для непрерывных переменных были определены пороговые значения на основе максимальной суммы показателей чувствительности и специфичности. При увеличении возраста более 65 лет (Se 74% и Sp 63%), увеличении переднезаднего размера ЛП более 4,6см (Se 74% и Sp 70%), можно прогнозировать прогрессирование пароксизмальной формы ФП в персистирующую и постоянные формы при длительности наблюдения 2 года.

5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем поперечном исследовании частота встречаемости различных форм ФП у больных АГ по обращаемости в городские поликлиники составила 4,7% (95%ДИ: 3,6-6,1). При сочетании АГ и ХБП (СКФ<60 ммоль/мин/1,73м²) ФП имели 28,1% участников, в возрасте 70 лет и старше -24%, при сочетании АГ и СД -11%. Клинические формы ФП были распределены следующим образом: пароксизмальная форма ФП 62,3%, впервые выявленная ФП 15,1%, постоянная 13,2%, персистирующую форма ФП 9,4%.

Выраженные симптомы аритмии, соответствующие критериям EHRA III и IV класса, испытывали 54,7% участников. Умеренные и слабые симптомы (EHRA IIa и IIb) наблюдались у 37,7%, а бессимптомное течение (EHRA I) было у 7,6% участников с ФП. Средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc в группе ФП составил 3(2-4) балла, из них ≥ 2 баллов имели 83% участников, а 28,3% лиц с ФП перенесли в прошлом ИИ/ТИА.

Результаты многомерного ЛРА указали на наличие статистически значимой связи ФП с возрастом 70 лет и старше сОШ=12,04(95%ДИ:3,26-44,42), СКФ<60мл/мин/1,73м² сОШ=5,64(95%ДИ:2,24-14,19), курением сОШ=4,74(95%ДИ:2,33-9,64), АО 88/102 сОШ=2,99(95%ДИ:1,40-6,42), СД сОШ=2,97(95%ДИ:1,48-5,99), Европейским этносом сОШ=2,90(95%ДИ:1,54-5,46) и АД $\geq 140/90$ мм рт ст сОШ=2,88(95%ДИ:1,40-5,96).

Площадь под ROC кривой составила 0,87(95%ДИ:0,83-0,91), что соответствует очень хорошему качеству статистической модели.

Наилучшая прогностическая ценность модели получена для точки разделения 0,043: Ac 72,7%(95%ДИ:69,7%-75,5%), Se 88,7%(95%ДИ:77,0%-95,7%), Sp 71,7%(95%ДИ:68,6%-74,7%), PPV 15,9%(95%ДИ:14,1%-18%), NPV 99,1%(95%ДИ:98,0%-99,6%).

В исследовании ECHOES ФП имели 3,9%(95%ДИ:2,0-5,8%) больных с АГ [237]. В исследовании из Азии Krittayaphong R., et al показали, что ФП встречается у 3,46%(95%ДИ:3,16-3,79) больных АГ [238]. Более высокие показатели 4,7% (95%ДИ: 3,6-6,1) в нашей выборке мы объясняем документированием случаев ФП, как по ЭКГ, так и по ХМ, тогда как в представленных исследованиях ФП регистрировали только по результатам ЭКГ. Более длительная регистрация ЭКГ увеличивает шанс обнаружить ФП [239]. По данным Российских авторов, пароксизмальная форма ФП была обнаружена у 19,7% больных АГ при суточном мониторинге ЭКГ [240].

Кроме того, прямое сравнение результатов затрудняет не совсем идентичные категории пациентов с АГ в представленных исследованиях.

Частота документированных случаев ФП у больных с АГ 4,7%, полученная в нашем исследовании, сопоставима с частотой ФП у больных с легкой формой ХСН 5% [241]. С другой стороны у больных с ФП АГ встречается в 67-90% случаях, что значительно больше, чем при ХСН 22-42%, СД 20-24%, ожирение 20-35%, ХОБЛ 10-18%, ХБП 11-22%, ИИ/ТИА 6,7-27% [242].

Средний возраст пациентов с ФП и АГ в нашей выборке составил 63 года. Наблюдалось увеличение случаев ФП с каждым десятилетием жизни. По сравнению с возрастной категорией 40-49 лет, в возрастной категории 50-59 лет ОШ=1,16(95% ДИ:0,36-3,74), 60-69 лет ОШ=2,37 (95%ДИ: 0,76-7,36) и, особенно, в категории 70 лет и старше сОШ=12,04(95%ДИ:3,26-44,42) случаев ФП было больше. Для этой категории возраста была получена статистическая достоверность.

ЕОК рекомендует проводить оппортунистический скрининг на ФП с 65 лет, а систематический скрининг с 75 лет [243]. Развитие ФП у больных АГ происходит в более раннем возрасте, чем в общей популяции и связывается с преждевременным старением сосудов [244]. В метаанализе Petryszyn P., et al обсуждается эффективность скрининга на ФП с 40 лет, при этом авторы указывают, что определение популяции скрининга является более важной задачей, чем выбор технического средства для регистрации сердечного ритма [245]. По нашему мнению, у пациентов с АГ следует обсуждать проведение скрининга на ФП в более раннем возрасте и с учётом имеющихся факторов риска ФП.

Мужской пол является известным ФР развития ФП, однако, в нашем поперечном исследовании больных с АГ наблюдались гендерные особенности ФП. В возрастных категориях 40-49, 50-59 лет преобладали мужчины, а в категориях возраста 60-69 лет, 70 лет и старше было больше женщин. Данный факт мы объясняем особенностями нашей выборки, в которой критерием исключения было наличие клинических проявлений ИБС.

Известно, что риск ИБС у мужчин увеличивается с возраста 55 лет, у женщин – с 60 лет [219, р.2331]. У мужчин ИМ манифестирует на 9 лет раньше, чем у женщин [246]. В регистрах больных с ФП наблюдаются гендерные различия, так у мужчин чаще встречается ИБС, тогда как у женщин чаще документируют АГ и СД [247]. Возможно, поэтому в старших возрастных категориях мы наблюдали больше женщин с ФП, а в более молодых – мужчин сФП.

В исследовательской выборке №1 было 50,9% пациентов, которые указали на принадлежность к Европейскому этносу. Европейский этнос был ассоциирован с ФП ОШ=2,90 (95%ДИ 1,54-5,46). Среди лиц с АГ без ФП представители Европейской этничности составили 24,1%, этот показатель оказался несколько выше, чем 18,9%, которое было получено в эпидемиологическом исследовании по распространенности хронических неинфекционных заболеваний, которое было проведено в нашей области [37, с.166]. Ассоциация ФП с Европейским этносом признается, как Азиатскими, так и Европейскими экспертами по ФП [248]. Ученые объясняют это генетической предрасположенностью, специфическим полиморфизмом [249], обычаями, особенностями потребления пищи, а ряд исследователей и с чувствительностью методов, используемых для регистрации ФП [250].

Среди наших участников с ФП СД имели 30,9%, тогда как в группе без ФП - 12,1%. СД был ассоциирован с ФП ОШ=2,97 (95%ДИ 1,48-5,99).

Согласно эпидемиологическому исследованию, известный СД имели 9,7%, а впервые установленный диагноз СД 5,6% жителей нашей области [176,р.517]. СД является состоянием, ассоциированным, как с АГ, так и ФП [251].

Среди пациентов с АГ и ФП курили 39,6%, тогда как среди пациентов с АГ без ФП 18% ($p < 0,001$). В общей популяции городских жителей Казахстана, как показали исследователи из Караганды, курят 26,3% [252]. Сильная связь курения и ФП ОШ=4,74 (95%ДИ:2,33-9,64) присутствовала в исследовательской выборке №1, но мы не наблюдали связь курения и ФП в выборке №2. Не все авторы наблюдают связь курения и ФП. Курение не было предиктором ФП в исследовании Danish Diet, Cancer, and Health Study [143,р. 489], было слабым ФР в исследовании CHARGE–AF [190, р. 4]. Принимая во внимание существующие противоречия, было спланировано проспективное исследование ARIC. После 16 лет наблюдения Chamberlain A.M., et al показали, что курение связано с риском ФП, независимо от пола и расы. Риск ФП у продолжающих курить ОР=2,05 (95%ДИ:1,71-2,47), у куривших в прошлом ОР=1,58 (95%ДИ:1,35-1,85) был выше по сравнению с никогда не курившими [183 р. 1160]. В выборке №1 курение и СД с увеличением возраста оказывали более выраженное влияние на развитие ФП, поэтому мы подчеркиваем, что важно раньше отказываться от курения, активно выявлять и эффективно лечить СД [253].

ХБП со СКФ < 60 мл/мин/1,73м² встречалась у 17% участников выборки 1 и была значимо связана с ФП=ОШ 5,64(95%ДИ:2,24-14,19). В шкалах для оценки риска развития ФП СКФ не представлена. Однако, положительная связь нарушения функции почек и ФП подтверждена в целом ряде исследований [254, 255], а расчет СКФ у больных АГ является рутинной процедурой.

В нашем поперечном исследовании из критериев ожирения с ФП ассоциировалось АО 88/102 ОШ=2,99(95%ДИ:1,40-6,42). АО у больных АГ является наиболее распространенным компонентом метаболического синдрома [256] и вносит значимый вклад в развитие ФП [257].

В исследовании Cardio-Sis trial при 2-х летнем наблюдении ФП возникала реже в группе с более строгим контролем САД < 130 мм. рт. ст. по сравнению с группой, где САД < 140 мм рт ст ОР=0,46(95%ДИ 0,22-0,98) [258]. В нашей выборке участники с САД $> 140/90$ мм. рт. ст. имели ФП чаще ОШ=2,88(95%ДИ1,40-5,96), по сравнению, с лицами, чей уровень САД был $< 140/90$ мм рт ст.

Полученная нами модель имеет PPV 15,9%(95%ДИ:14,1%-18%), NPV 99,1% (95%ДИ:98,0%-99,6%), Ac 72,7% (69,7%-75,5%). Статистическая модель содержит переменные, получаемые при стандартном клиническом обследовании пациента с АГ: возраст, этнос, курение, СД, СКФ, АО, достижение АД $< 140/90$ мм. рт. ст., что позволяет рассчитать индивидуальный риск развития ФП на уровне врача общей практики без дополнительных затрат, но с другой стороны нельзя не отметить низкую PPV теста 15,9%.

Традиционно врачи при принятии клинических решений и информировании пациентов об индивидуальном риске для здоровья используют шкалы риска [259]. Оценка риска развития и прогрессирования ФП, к сожалению, не является приоритетной в условиях ГП, несмотря на растущее количество пациентов с ФП и связанных с ФП неблагоприятных исходов.

До 40% пациентов с ФП могут иметь бессимптомные эпизоды аритмии. [260]. Больных АГ можно отнести к категории высокого риска ФП, своевременное обнаружение у них этой аритмии позволит назначить эффективное лечение и предупредить случаи смерти, заболеваемости и инвалидности [261,262].

Калькулятор, полученный нами на основе представленной модели, может дополнить электронную медицинскую карту пациента с АГ. Формула модели показывает вклад различных факторов в формирование риска развития ФП у конкретного пациента с АГ, что позволит создать индивидуальную программу профилактики ФП, а при динамическом наблюдении имеется возможность перерасчета суммарного риска с учетом, изменившихся поведенческих и биомедицинских ФР.

У лиц с АГ и высоким индивидуальным риском ФП необходимо проводить первичную профилактику, достигая целевых значений по всем модифицируемым ФР ФП [263]. Кроме того, у этой категории пациентов важен регулярный мониторинг ритма с помощью ЭКГ, пальпации пульса, а также с использованием современных гаджетов для документирования бессимптомной и пароксизмальной ФП [264,265]. Эффективность скрининга на ФП доказана в ряде исследований [266]. Ресурсы здравоохранения сильно различаются между странами и системами здравоохранения, поэтому условия скрининга на ФП должны быть специфичными как для страны, так и системы здравоохранения [267].

Пароксизмальная форма ФП у больных АГ не является доброкачественным состоянием [268]. Для улучшения прогностической ценности, полученной нами ранее модели, мы включили в анализ новые ФР, как потребление алкоголя, ФА, уровень тревоги и депрессии и показатели неинвазивных методов исследования, как ЭХОКГ, ХМ, СМАД, которые широко доступны в условиях ГП. Другой особенностью было создание пошаговых моделей. В «простую модель» мы включили клинические показатели и результаты лабораторного обследования. «Развернутую модель» мы дополнили показателями состояния здоровья, полученными после проведения неинвазивных инструментальных методов обследования, согласно протоколу диагностики и лечения АГ [269].

Согласно «простой модели» пароксизмальная форма ФП имела значимую связь с возрастом, алкоголем >7 порций в неделю, СКФ <60 мл/мин/1,73м², Европейской этничностью, ФА < 150 мин/неделю, СД, ОБ, уровнем ОХ >4,9 ммоль/л.

У больных АГ описаны этнические различия при таких состояниях, как инсульт, ХСН, ИБС, ФП [270]. В нашем исследовании мы наблюдали связь

пароксизмальной формы ФП с Европейским этносом ОШ=3,75 (95%ДИ: 1,95-7,21). Эта связь была более сильной, чем в первой части исследования ОШ=2,90 (95%ДИ:1,54-5,46). Однако, надо признать, что связь этноса и ФП прослеживается не во всех наших анализах [271].

Согласно данным Dewland T.A., et al риск ФП для представителей Азиатского этноса ОР=0,78 (95%ДИ: 0,77-0,79) меньше, чем для представителей с Европейской родословной. Повышенный риск ФП для представителей Европейского этноса был наиболее выражен при отсутствии СС заболеваний [272].

В нашем исследовании ФА<150 мин/неделя имела прямую связь с ФП ОШ=2,79(95%ДИ:1,50-5,19). Предыдущие исследования показали, что отсутствие ФА является причиной 9% преждевременной смертности в мире. Наоборот, присутствие регулярной ФА способствует увеличению ожидаемой продолжительности жизни [273]. В нашей выборке №2 у 46,5% участников ФА была <150 мин в неделю. Доказано, что регулярная ФА снижает САД на 6,19 мм рт ст, гликированный гемоглобин - на 0,48%, жировую массу – на 2,33 кг [274], оказывает благоприятное влияние на ремоделирование сердца [275], ассоциируется с более низкой частотой ФП [276].

Morseth B., et al показали J-образную зависимость между ФА и ФП. ФА умеренной интенсивности по сравнению с низкой активностью уменьшала риск ФП ОР=0,81(95%ДИ:0,68-0,97). ФА высокой интенсивности уменьшала риск ФП, но не достоверно ОР=0,97(95%ДИ:0,77-1,22). При очень высокой ФА риск развития ФП увеличивался, но не достоверно ОР=1,37(95%ДИ:0,77-2,43) [174,р. 2307].

Исследователи отмечают, что даже при одинаковом уровне ФА, риск смерти у лиц с СС заболеваниями снижается на 14%, тогда как у лиц без СС заболеваний только на 7%, ($p<0,001$) [277]. ФА отводится ведущая роль в профилактике ФП, так как с гиподинамией связаны ожирение, АГ, СД, дислипидемия, атеросклероз, а также структура и функция предсердий [278].

В нашем исследовании прослеживалась связь между приемом >7 порций алкоголя и ФП. Эти результаты согласуются с результатами метаанализа, проведенного Kodama S., et al, в котором наблюдался линейный прирост риска развития ФП на каждые 10 г. алкоголя в день ОШ=1,08(95%ДИ:1,05-1,10, $p<0,001$) [169,р. 427].

В отношении переменных, связанных с ожирением: ОТ, ИМТ, ОБ мы наблюдали разные ассоциации с ФП: переменная ОТ была напрямую связана с ФП в одномерном анализе. ИМТ имел обратную ассоциацию с ФП в одномерном ЛРА, но в окончательную модель не вошел. Только ОБ была напрямую связана с пароксизмальной формой ФП. Описание связи ОБ и ФП мы нашли в исследовании Verdecchia P., et al. Авторы рассмотрели связь впервые выявленной ФП с ИМТ, ОТ, ОБ в 5 категориях в зависимости от степени тяжести ожирения. В нескорректированном анализе риск ФП увеличивался с увеличением категорий ИМТ, ОТ и ОБ. Однако после коррекции на потенциальные конфаундеры риск ФП сохранился только для ИМТ > 31,5 кг/м²

ОР=1,41 (95%ДИ: 1,22-1,64) и ОТ в наибольшей категории ОР=1,36(95%ДИ: 1,16-1,63). Только ОБ во всех 4 категориях, по сравнению с первой, была напрямую связана с риском развития впервые выявленной ФП [279]. В исследовании высказано предположение, что триггером является высокий уровень лептина, который продуцируется подкожным жиром. Лептин способствует повышению АД и ЧСС [280], но его роль в развитии ФП не установлена и требует дальнейших исследований.

Мы не обнаружили связь пароксизмальной формы ФП с ИМТ в многомерном анализе. Ряд экспертов указывает, что ИМТ не может рассматриваться в качестве единственного критерия ожирения. Данный показатель обладает ограниченной способностью дифференцировать жировую ткань от безжировой [281,282]. У ряда лиц с нормальным ИМТ имеется метаболический синдром, а у отдельных лиц с высоким ИМТ такой синдром отсутствует [283]. В когортном исследовании Feng T., et al показали, что текущий ИМТ несильно связан с риском ФП, тогда как ожирение с более раннего возраста и увеличение веса в течение жизни оказывали кумулятивное влияние на риск ФП, а снижение ИМТ этот риск ослабляло [284].

Роль СД в развитии ФП у больных АГ без ИБС была проанализирована в исследовании Alves-Cabrato L., et al. За период наблюдения 4,3 года частота новых случаев ФП у пациентов с СД составила 13,3 на 1000 человека лет, тогда как в группе без СД этот показатель составил 10,4 на 1000 человека-лет. СД скромно увеличивал риск впервые выявленной ФП ОР=1,11(95%ДИ:1,06-1,16) [285]. В нашем исследовании ассоциация СД с ФП, также, была более скромной, по сравнению с другими анализируемыми ФР.

ХБП <60 мл/мин/1,73м² имела связь с ФП ОШ=4,14(95%ДИ:1,70-10,06), как и у больных с АГ из исследовательской выборки №1. Следует подчеркнуть, что присутствие ХБП у больных с ФП увеличивает риск инсульта и кровотечений [286,287], поэтому присутствие этой переменной в нашей модели представляется нам очень важной.

На 2 шаге после добавления в модель данных, полученных в ходе неинвазивных инструментальных методов обследования, возраст утратил связь с наличием ФП. Сохранили связь с ФП принадлежность к Европейскому этносу, прием алкоголя >7 порций/неделя, ФА <150 мин/неделя, СД, ОБ, СКФ<60 мл/мин/1,73м², ОХ>4,9ммоль/л. Появились новые переменные, связанные с ФП: переднезадний размер ЛП, наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ и ЦИ ЧСС.

Наличие ФП сильно коррелирует со степенью фиброза и количеством воспалительных клеток в предсердиях, которые увеличиваются с возрастом. Однако, данный факт не нашел подтверждения в работе Platonov P., et al. Ученые показали, что степень фиброза и количество эпикардальной жировой ткани тесно коррелирует с размером ЛП и не всегда связаны с возрастом [288].

Ремоделирование ЛП прогрессирует вместе с эволюционированием клинической формы ФП от коротких пароксизмов к постоянной форме ФП.

В нашем исследовании переднезадний размер ЛП был связан с ФП, что мы объясняем более длительным анамнезом АГ ($p < 0,001$) и более выраженной гипертрофией ЛЖ ($p = 0,020$), в группе пациентов АГ и пароксизмальной формой ФП, по сравнению с группой без ФП.

В исследовании Petre I., et al у больных АГ увеличение переднезаднего размера ЛП ($p = 0,02$) и индексированного объема ЛП ($< 0,001$) были предикторами развития ФП. Однако, параметры, связанные с деформацией ЛП, были прогностически более точными [289].

Обратная связь между высоким уровнем ОХ $\geq 4,9$ ммоль/л и наличием ФП была для нас неожиданной, но при анализе литературы мы нашли большое количество исследований с подобной ассоциацией. Ученые заявляют о существовании «парадокса холестерина». В исследовании ARIC было обнаружено, что более высокий ОХ и ХСЛПНП связаны с низким риском ФП, тогда как для ХСЛПВП и триглицеридов такая связь не была обнаружена [290]. В исследовании Iguchi Y., et al гиперхолестеринемия ОР=0,75(95% ДИ:0,58-0,96) уменьшала риск ФП [291].

Российские авторы сообщили об обратной ассоциации ОХ с риском ФП при 13 летнем наблюдении за когортой лиц с исходным возрастом 45-69 лет ОР=0,77(95%ДИ:0,65-0,91) [292].

Изменения в ЛП, которые наблюдаются у больных АГ, способствуют возникновению и поддержанию ФП [293, 294]. Среди неинвазивных электрофизиологических предикторов ФП хорошо изучена роль удлиненного интервал PQ [295] и прогностическая ценность волны Р [296]. Мы обнаружили связь между ФП и наличием на ХМ групповых СВЭ и эпизодов ПТ. Это согласуется с данными, полученными Cabrera S., et al. Ученые предложили модель для прогнозирования риска ФП, которая включала присутствие СВЭ на ХМ. Авторы оценили количество СВЭ к общему количеству комплексов за 24 часа мониторинга. Точкой отсечки в этом исследовании было 0,2%. Присутствие данного показателя увеличивало риск ФП ОР=3,33 (95%ДИ: 1,49-7,33) [297].

Обращало внимание, что САД и ДАД в нашей выборке не были связаны с риском пароксизмальной формы ФП. Имеется ряд исследований, в которых показано, что структурные изменения сердца не могут быть объяснены только адаптацией организма к повышению АД. Наряду с АД ряд метаболических факторов способствуют увеличению фиброза в миокарде с усилением его жесткости с прогрессированием ДДЛЖ и развитием дилатации ЛП [298]. В нашем исследовании больные с ФП в сравнении с участниками без аритмии имели худшие метаболические и ЭХОКГ показатели. С другой стороны данный факт согласуется с результатами, полученными при объединенном анализе исследований AFFIRM и AF-SHF. В этом анализе САД было связано с риском и рецидивами ФП у больных с ФВ левого желудочка $\leq 40\%$, но не у пациентов с СНсФВ [299].

Площадь под ROC кривой нашей окончательной модели составила 0,90%(95%ДИ 0,87-0,93), что соответствует отличному качеству модели.

Наилучшая характеристика модели: Se 93,1%(95%ДИ:86,4%-97,2%), Sp 76,2%(95%ДИ:70,4%-81,4%), Ac 81,2%(95%ДИ:76,7%-85,2%) получена для точки разделения 0,212. PPV теста 62,1%(95%ДИ:56,6%-67,4%), т.е. из 100 пациентов с высоким риском ФП у 62% будет обнаружена ФП. NPV теста 96,4%(95%ДИ:92,8%-98,2%), т.е.из 100 пациентов с низким риском, 96,4% не будут иметь пароксизмальную форму ФП. Характеристика этой модели значительно лучше, чем у модели из первой части нашего исследования.

Данную модель, также, удобно использовать в виде калькулятора для определения индивидуального риска пароксизмальной формы ФП у больных АГ. Своевременное обнаружение пароксизмальной формы ФП у лиц высокого риска позволит назначить мероприятия по её профилактике, а в случае отсутствия высокого риска избавит от необоснованных диагностических и терапевтических вмешательств.

В литературе описан способ, позволяющий предсказать возможность возникновения ФП у больных АГ на основании анализа крови. Сущность способа заключается в следующем: определяют содержание интерлейкина-6, интерлейкина-18 и интерлейкина-10 в сыворотке крови пациента методом твердофазного иммуноферментного анализа. Далее рассчитывается коэффициент К по оригинальной формуле. При величине К более 3 прогнозируют развитие ФП [300]. Однако, определение интерлейкина не входит в перечень обследования больных АГ [301].

В другом исследовании описан способ оценки риска развития пароксизмальной формы ФП на основании регистрации стандартной ЭКГ и измерения времени проведения возбуждения по предсердиям, с помощью электрода, установленного в пищеводе [302]. Регистрация чреспищеводной ЭКГ не является стандартным методом обследования пациента с АГ в условиях ГП, что затрудняет широкое использование представленной способа.

Снижение риска СС заболеваний, улучшение прогноза и качества жизни, сохранение трудоспособности, нормальное социальное функционирование являются приоритетными задачами у больных АГ и ФП.

В нашем исследовании при длительности наблюдения 2 года в структуре СС событий преобладали: инсульт/ТИА 26,2%, нарушения ритма, не купированные на догоспитальном этапе 26,2%, госпитализации из-за ХСН 19,0% и ИБС 14,3%. У 2(4,8%) больных наблюдался летальный исход из-за геморрагического и ишемического инсульта.

СС события в группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП происходили значимо чаще и быстрее по сравнению с группой без ФП, long rank test<0,001. Участники с пароксизмальной формой имели в 40 раз выше риск госпитализации из-за ХСН и в 6 раз из-за нарушений ритма не купированных на догоспитальном этапе. В этой группе в 11,5 раз был выше риск смерти и в 1,9 раз выше риск госпитализаций из-за ИИ и ТЭЛА, но различия не достигли статистической значимости.

Более высокий риск СС событий имели пациенты в возрасте 65 лет и старше и с ИММЛЖ ≥ 148 г/м². Пароксизмальная форма ФП и ФА <150 мин/неделя увеличивали риск СС событий в 3 раза.

В исследованиях PARADIGM-HF и ATMOSPHERE пациенты с пароксизмальной формой ФП в сравнении с лицами без ФП имели более высокий риск комбинированной конечной точки ОР=1,20(95%ДИ1,09-1,32) за счет госпитализаций из-за ХСН ОР=1,34(95%ДИ1,19-1,51) и инсульта ОР=1,34(95%ДИ:1,02-1,76), тогда как участники с персистирующей и постоянной формами ФП такого риска комбинированной конечной точки не имели ОР=0,94(95%ДИ:0,87-1,02) [303].

В исследовании RealiseAF за период наблюдения 12 месяцев 1/3 пациентов с ФП потребовали госпитализации. Наиболее частыми причинами госпитализации у лиц с персистирующей и постоянной формой ФП были декомпенсация ХСН, ИИ и острый коронарный синдром. Необходимость в использовании антиаритмических препаратов и их проаритмическое действие были причинами госпитализаций в группе пароксизмальной ФП [304].

Barsukov A.V., et al продемонстрировали, связь между гипертрофией ЛЖ по ИММЛЖ и увеличением СС событий, сердечных аритмий и внезапной сердечной смерти. В этом исследовании риск СС событий, как и в нашем исследовании, увеличивался с ИММЛЖ >148 г/м²[305].

В исследовании EORP–AF пациенты, выполняющие регулярные физические нагрузки, имели более низкий риск СС смерти, ТЭО, кровотечений, независимо от пола, ФП, возраста и высокого риска ИИ [306].

У больных с пароксизмальной формой ФП увеличение риска СС событий ученые связывают, как с более выраженным ремоделированием ЛП, так и вследствие большей встречаемости ФР и коморбидных состояний, по сравнению с пациентами без этой аритмии[307].

СС события в нашем исследовании ассоциировались с Европейским этносом. Мы думаем, что результаты нашего исследования в этой части надо рассматривать с осторожностью. Мы не включали в анализ вмещающиеся факторы, как этнические различия в пищевых привычках, образе жизни и ряд других. Однако, необходимость учета этнической принадлежности при оценке риска СС событий подчеркивается многими исследователями. Кроме того, в ряде случаев учет этнической принадлежности изменял силу связи между ФР и СС событиями [308,309].

Пароксизмальная форма ФП склонна к рецидивированию и со временем трансформируется в персистирующую и постоянную форму. Прогрессирование ФП может быть как маркером более тяжелого заболевания сердца, так и сама может приводить к неблагоприятным исходам. В систематическом обзоре и метаанализе продемонстрировано, что более стабильные формы ФП, по сравнению с пароксизмальной формой ФП связаны с большим риском ТЭО ОР=1,384(95%ДИ1,191-1,608, $p<0,001$) и смерти 1,217(95%ДИ:1,085-1,365, $p<0,001$). Авторы метанализа подчеркивают, что необходимы новые методы лечения для предотвращения трансформации пароксизмальной формы ФП в

более устойчивые формы, а также в модели оценки риска ТЭО необходимо интегрировать тип ФП [310].

При выборе тактики ведения больных с пароксизмальной формой ФП важным является возможность прогнозирования индивидуального риска трансформации пароксизмальной формы ФП в персистирующую и постоянную формы. Длительное сохранение синусового ритма улучшает прогноз и клинический статус пациентов с ФП [311].

За период наблюдения 24 месяца у 19 (18,6%) участников с пароксизмальной формой ФП документировано прогрессирование ФП. У 6(5,9%) пациентов развилась постоянная форма ФП, у 13(12,7%) наблюдался переход в персистирующую форму. В первый год наблюдения накопленная доля участников без прогрессирования составила 97%, во второй год наблюдения – 87%.

Известно, что частота прогрессирования зависит от категории обследованных пациентов. Например, у пациентов с ФП в возрасте менее 60 лет с минимальными структурными изменениями сердца за 7,2 (2,7;10) лет наблюдения частота прогрессирования ФП составила 2% в год [312].

Наши результаты соотносятся с данными регистров больных с ФП. В регистре CARAF частота прогрессирования ФП в первый год составила 8,6%, затем отмечался устойчивый рост до 24,3% через 5 лет и 36,3% через 10 лет наблюдения [213, р. 801]. В итальянском регистре через 5 лет наблюдения у 22,6% лиц с впервые выявленной ФП документировали прогрессирование аритмии [217,р.1501].

Согласно результатам, полученным в систематическом обзоре и метаанализе, частота прогрессирования ФП в Европейских регистрах составила 8,2% (95%ДИ:6,7-9,8), в исследованиях из Северной Америки - 8,4% (95%ДИ: 5,9-10,9), в исследованиях из Азии - 6,6%(95%ДИ5,5-7,6)[313].

В выполненном нами многомерном анализе, с риском прогрессирования ФП были связаны: возраст с ОР=1,25(95%Д:1,13-1,39 на каждый год); наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ сОР=17,42(95%ДИ:9,35-44,51); увеличение переднезаднего размера ЛП сОР=11,81(95%ДИ:2,62-53,19); СД сОР=5,66(95%ДИ:1,39-23,00) и ФА<150 мин/неделю сОР=5,23(95% ДИ:1,34-20,37).

Возраст является доказанным предиктором прогрессирования ФП. Пациенты с постоянной и персистирующей формой ФП старше пациентов с пароксизмальной формой [314]. Такие же результаты получены в нашем исследовании. Средний возраст участников с пароксизмальной формой ФП составил 64(57;68) лет, а с прогрессированием ФП 69(65;78) лет, $p<0,001$.

В возрасте 60 лет и старше ежегодно 1% миокарда предсердий замещается соединительной тканью. Увеличение апоптоза и фиброза в предсердиях, их дилатация, снижение сократительной способности, жировая и амилоидная инфильтрация, нарушение проведения способствуют переходу пароксизмальной формы ФП в более стабильные формы [315,316].

У амбулаторных больных, направленных на ХМ, увеличение количества предсердных экстрасистол (≥ 4 /час), ассоциировалось с возрастом ОШ=1,03(95%ДИ:1,002-1,059) и диаметром ЛП ОШ=1,065(95%ДИ:1,001-1,134) [317]. Воспроизводимость повышенной предсердной эктопической активности на ХМ была продемонстрирована в исследовании Larsen BS., et al [318]. Патологическая предсердная эктопическая активность является маркером более тяжелой АГ, СД, недостаточной ФА, дислипидемии [319] и связана со значительным ремоделированием предсердий, как органа – мишени [318,р.238]. Связь предсердной эктопической активности с прогрессированием ФП представлена в ряде работ, в том числе с использованием многомерной статистики [320].

Увеличение размера ЛП признается наиболее информативным предиктором для прогрессирования ФП. Размеры ЛП у больных АГ с пароксизмальной формой ФП могут не отличаться по сравнению с контрольной группой без ФП [271, с.41]. Но у больных с более стабильными формами ФП увеличение размера ЛП является значимым и отражает аритмогенное и гипертоническое ремоделирование миокарда при АГ.

В исследовании EORP–AF доля лиц с прогрессированием ФП постепенно снижалась с увеличением категории ФА с 17,7% у пациентов гиподинамией до 6,8% у пациентов с ФА выше средней, хотя статистическая значимость не была получена ($p=0,306$) [306,р.537].

В нашем исследовании присутствие низкой ФА значимо увеличивала риск прогрессирования ФП после коррекции на все потенциальные конфаундеры $OR=5,23(95\%ДИ:1,34-20,37)$. Надо отметить, что участники в EORP-AF, как и в нашем исследовании оценивали свой уровень ФА самостоятельно. Наши пациенты из категории с низкой ФА <150 мин/неделю были физически менее активны, чем участники из EORP-AF, где критерием гиподинамии была ФА <3 часов в неделю [306,р.536].

Роль СД, как предиктора рецидива и прогрессирования ФП противоречива и недостаточно изучена [321]. В нашем исследовании СД был связан с прогрессированием ФП в многомерном анализе $OR=5,66(95\%ДИ:1,39-23,00)$. Российские авторы, также пришли к заключению, что прогрессирование ФП у больных АГ связано с коморбидными заболеваниями, как СД [322].

Особенностью нашей работы является то, что мы получили предикторы прогрессирования ФП у больных АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка с учетом суммарного влияния целого ряда переменных, доступных в условиях ГП. Данные предикторы мы рекомендуем использовать для оценки индивидуального суммарного риска прогрессирования ФП у больных АГ и контролировать модифицируемые ФР, как размер ЛП, количество групповых предсердных экстрасистол и эпизодов ПТ, СД и низкая ФА.

АГ является значимым и потенциально модифицируемым фактором риска ФП. АГ и ФП имеет, как ряд общих ФР, так и общие патофизиологические механизмы. При лечении больных с АГ следует уделять

внимание первичной и вторичной профилактике ФП. Предупреждение развития ФП представляется особенно актуальным, так как в условиях увеличения доли населения пожилого и старческого возраста и широкой распространенности кардиометаболических ФР прогнозируется возрастание числа больных с АГ и ФП. Стратификация пациентов в зависимости от риска прогрессирования ФП позволит совместно клиницисту и пациенту принимать более обоснованное решение о тактике контроля ритма или контроля ЧСС.

Коррекция всех модифицируемых ФР является важной задачей в профилактике ФП [323]. Внедрение практических рекомендаций по профилактике развития и прогрессирования ФП может значительно снизить частоту неблагоприятных СС событий и приведет к значительной экономической выгоде[324].

Критическая оценка и ограничения выполненного исследования

Ограничения исследования связаны с поперечным дизайном в I части исследования. Выборка не может быть репрезентативной для всей популяции лиц с АГ, что ограничивает обобщаемость результатов. Некоторые случаи ФП могли быть пропущены из-за бессимптомного и пароксизмального течения аритмии.

Ряд, использованных ФР, как употребление алкоголя, физическая активность, приверженность к гипотензивному лечению носили субъективный характер, но с другой стороны для каждого из них определены четкие критерии, которые использовались в систематических обзорах и РКИ.

Для оценки состояния ЛП мы измеряли переднезадний размер, данный показатель широко применяется на практике, но признаются его ограничения по сравнению с измерением объема ЛП и определением индексированного объема ЛП.

Мы не анализировали генетические факторы, ассоциированные с ФП, но с другой стороны в возрасте 40 лет и старше роль наследственных факторов не является столь значимой.

Среди анализируемых показателей не было биомаркеров воспаления, повреждения, оксидативного стресса, фиброза, нейрогуморальной активности, роль которых в развитии и прогрессирование является областью активных исследований, но применение их в условиях ГП в настоящее время технически невозможно.

К преимуществам исследования можно отнести, что мы создали модели на основе методов исследования, которые входят в стандартный протокол диагностики и лечения АГ. Все результаты получены в многомерных анализах с коррекцией на потенциальные конфаундеры. Для каждой статистической модели представлены характеристики с вычислением Se, Sp, Ac, PPV и NPV.

При изменении показателей немодифицируемых и модифицируемых факторов индивидуальный риск развития ФП для каждого пациента с АГ может быть пересчитан с помощью предложенных калькуляторов.

Калькуляторы, предложенные в исследовании, следует использовать для популяции пациентов, идентичных исследованной, а именно, пациенты с АГ в возрасте 40 лет и старше, без клинических проявлений ИБС.

Дизайн во второй части исследования является проспективным, в котором прогрессирование ФП и случаи СС событий были специально спланированными конечными точками исследования.

Предикторы развития и прогрессирования пароксизмальной формы ФП у больных АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка рассмотрены не как отдельные факторы, а представлены как сочетание наиболее неблагоприятных признаков.

Результаты исследования позволяют формировать более эффективную тактику первичной и вторичной профилактики ФП у больных АГ в условиях ГП.

Результаты, полученные в поперечном исследовании, требуют подтверждения в более крупных клинических исследованиях с проспективным наблюдением больных, чтобы четко определить предикторы развития ФП у больных АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число больных с ФП увеличивается во всем мире. Пациенты с ФП характеризуются высокой частотой госпитализаций, инвалидности, деменции, низким качеством жизни и плохим прогнозом, обусловленным высоким риском смерти, ИИ, ХСН и ТЭО, коронарных событий.

Для снижения возрастающего социального и экономического бремени ФП на здравоохранение всех стран мира, независимо от уровня дохода, раннее выявление лиц с ФП, контроль уровней кардиометаболических ФР, которые привели к развитию ФП и/или осложнили её течение признается мировым медицинским сообществом наиболее оптимальным подходом.

Данный подход требует активных профилактических мероприятий, проводимых, как на популяционном уровне, так и в ежедневной клинической практике.

Вероятность обнаружить ФП увеличивается с возрастом пациента, длительностью регистрации ЭКГ, а также в большей степени это связано с обследуемой популяцией. АГ является самым распространенным ФР развития и прогрессирования ФП, поэтому наибольшее число больных с ФП будет наблюдаться в этой группе пациентов.

У пациентов до 40 лет значительную роль в развитии ФП имеют наследственные факторы. В возрасте после 40 лет увеличивается риск развития АГ, так и риск развития ФП. Известно, что с присоединением ИБС у больных АГ развивается систолическая дисфункция левого желудочка, тогда как, патогенетической основой для развития ФП у больных АГ является гипертрофия ЛЖ и ДДЛЖ с формированием СНсФВ. Для этой многочисленной категории пациентов на сегодняшнем уровне развития медицины отсутствуют эффективные методы лечения для улучшения прогноза.

Для службы ПМСП, которой отводится центральная роль в профилактике СС заболеваний у больных АГ, необходимы простые схемы для стратификации риска развития и прогрессирования ФП с учетом региональных особенностей ФР и уровня развития здравоохранения. Использование таких схем позволит четко информировать пациентов и их семьи о прогнозе, более адекватно назначать обследование и лечение, рационально использовать ограниченные ресурсы системы здравоохранения.

Мы поставили целью оценить частоту встречаемости различных форм ФП и возможность прогнозирования риска развития и прогрессирования пароксизмальной формы ФП у больных артериальной гипертензией в условиях ГП.

Сложностью при создании моделей было то, что врач в условиях ГП располагает ограниченным набором клинических, лабораторных и неинвазивных инструментальных методов обследования больных АГ.

Для решения поставленных цели и задач мы сформировали 2 исследовательские выборки.

В выборку №1 включались последовательные пациенты с АГ, которые обратились в ГП и соответствовали критериям исследования. В данной выборке мы определили частоту встречаемости ФП по обращаемости в ГП и факторы, ассоциированные с ней. Среди переменных, включенных в анализ, были клинические и лабораторные показатели и ЭКГ, используемые врачом общей практики.

В выборку №2 включались последовательные пациенты с АГ, в том числе с пароксизмальной формой ФП, которые были направлены или обратились самостоятельно в приемный покой или диагностическое отделение МЦ ЗКМУ. Среди переменных, включенных в анализ были: клинические, биохимические показатели, ЭКГ, ЭХОКГ, ХМ, СМАД, самооценка уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, самооценка уровня приверженности к гипотензивному лечению по опроснику Мориски-Грина. Данная когорта пациентов была прослежена проспективно. Через 24 месяца оценивались первичная конечная точка исследования: СС смерть и СС события, потребовавшие госпитализации, и вторичная конечная точка: прогрессирование пароксизмальной формы ФП в персистирующую, длительно-персистирующую и постоянную формы.

Частота встречаемости ФП у больных АГ по обращаемости в ГП составила 4,7% (95% ДИ 3,6-6,1). Наиболее часто ФП выявлялась среди участников с ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²) 28,1%, а также в возрастной категории 70-79 лет 24% и у больных СД 11%.

Пароксизмальная форма встречалась у 62,3%, постоянная у 13,2%, персистирующая у 9,4% и впервые выявленная у 15,1% больных с ФП.

Выраженные симптомы аритмии, соответствующие критериям EHRA III и IV класса испытывали 54,7% участников, умеренные и слабые симптомы (EHRA IIa и IIb) наблюдалось у 37,7%, бессимптомное течение (EHRA I) 7,6% участников с ФП. В группе с ФП средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc был 3(2-4), доля лиц с баллом ≥ 2 составила 83%. Высокий риск кровотечения по шкале HASBLED ≥ 3 балла имели 15,1% больных с ФП. ТИА/ИИ были в анамнезе у 28,3% участников с ФП.

В множественном ЛРА методом последовательного исключения переменных мы определили независимые факторы, ассоциированные с ФП: возраст ≥ 70 лет сОШ=12,04(95%ДИ:3,26-44,42); СКФ < 60мл/мин/1,73м² сОШ=5,64(95%ДИ:2,24-14,19); курение сОШ=4,74(95%ДИ:2,33-9,64); АО сОШ=2,99(95%ДИ:1,40-6,42); СД сОШ=2,97(95%ДИ:1,48-5,99); Европейский этнос сОШ=2,90(95%ДИ:1,54-5,46) и АД ≥ 140/90 мм Hg сОШ=2,88(95%ДИ:1,40-5,96).

Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R² Nagelkerke 0,291. Площадь под ROC кривой модели составила 0,87 (95%ДИ 0,83-0,91), что соответствует очень хорошему качеству модели.

Наилучшую прогностическую ценность модели имела точка разделения 0,043: Se 88,7%(95%ДИ:77,0%-95,7%), Sp 71,7%(95%ДИ:68,6%-74,7%), Ac 72,7%(95%ДИ:69,7%-75,5%), PPV 15,9% (95%ДИ:14,1%-18,0%), NPV 99,1%(95%ДИ:98,0%-99,6%).

Полученную модель удобно использовать в виде калькулятора. Калькулятор предполагает заполнение всех требуемых полей внесением соответствующих значений переменных. Если после расчетов P (вероятность) приобрело значение $\geq 0,043$, то индивидуальный риск развития ФП у данного пациента оценивается как высокий.

Факторы, ассоциированные с пароксизмальной формой ФП, мы определили на выборке №2, у больных АГ, направленных на госпитализацию и дообследование в МЦ ЗКМУ.

Всем участникам исследования были выполнены лабораторные и неинвазивные инструментальные методы обследования, пациенты заполняли опросники самооценки уровня тревоги и депрессии HADS и приверженности к лечению (антигипертензивному) Мориски-Грина.

Пациенты с пароксизмальной формой ФП находятся в начале естественного течения ФП от пароксизмальной к более стабильным формам ФП. Документирование данной формы аритмии является трудной задачей из-за редких и коротких эпизодов аритмии, часто со спонтанным восстановлением синусового ритма.

Мы системно проанализировали связь пароксизмальной формы ФП с рядом новых клинических ФР, как ФА <150 мин/неделя, алкоголь ≥ 7 порций/неделя, уровень тревоги и депрессии по шкале HADS (>11 баллов), приверженность к лечению гипотензивными препаратами (4 балла по опроснику Мориски-Грина), уровень образования, семейный статус, так и с показателями состояния здоровья на основе лабораторных и неинвазивных инструментальных методов обследования (ЭХОКГ, ХМ и СМАД).

На 1 этапе факторы, ассоциированные с пароксизмальной формой ФП, мы изучали в одномерном ЛРА, переменные, продемонстрировавшие статистически значимую связь с пароксизмальной формой ФП, вводились в пошаговый множественный ЛРА. На 1 шаге (простая модель) были включены клинические ФР, данные опросников и лабораторные показатели, такие как возраст, пол, этнос, курение, алкоголь >7 порций/неделя, ФА <150 мин/неделя, СД, длительность АГ, ОБ, АД $\geq 140/90$ мм Hg, СКФ <60 мл/мин/1,73м², HADS тревога >11 баллов, показавшие связь с пароксизмальной формой ФП в одномерном анализе.

На данном шаге следующие переменные были связаны с пароксизмальной формой ФП: возраст сОШ=1,04(95%ДИ:1,00-1,08), алкоголь >7 порций/неделя сОШ=7,63(95%ДИ:2,63-22,14), СКФ <60 мл/мин/1,73м² сОШ=4,14(95%ДИ:1,70-10,06), Европейская этничность сОШ=3,75 (95%ДИ:1,95-7,21), ФА <150 мин/неделю сОШ=2,79(95%ДИ:1,50-5,19), СД сОШ=2,59(95%ДИ:1,29-5,22), ОБ сОШ=1,13(95%ДИ:1,06-1,20), ОХ $>4,9$ ммоль/л сОШ=0,25(95%ДИ:0,13-0,47%).

Мера определенности полученной модели по критерию псевдо R² Nagelkerke 0,453. Площадь под ROC кривой модели составила 0,86(95%ДИ:0,81-0,90), что соответствует очень хорошему качеству модели.

Наилучшая прогностическая ценность модели была получена для точки разделения 0,314: Se 73,5%(95%ДИ:63,9%-81,8%), Sp 83,6%(95%ДИ:78,4%-88,0%), Ac 80,6%(95%ДИ:76,1%-84,7%), PPV 65,2%(95%ДИ:58,0%-71,8%), NPV 88,3%(95%ДИ:84,5%-91,3%).

На следующем этапе мы ввели переменные, ставшие доступные для анализа после проведения инструментальных методов обследования. Данные переменные имели статистическую связь с ФП в одномерном анализе: наличие на ХМ ЖЭ 4 и выше градации по Лаун, наличие групповых СВЭ и/или ПТ, переднезадний размер ЛП, ИММЛЖ и ЦИ ЧСС.

В скорректированном анализе связь с ФП сохранили СКФ<60 мл/мин/1,73м² с ОШ=4,43(95%ДИ:1,68-11,71), потребление алкоголя >7 порций в неделю сОШ=4,08(95%ДИ:1,38-12,09), Европейская этничность сОШ=3,47(95%ДИ:1,74-6,95), ФА<150 мин/неделю сОШ=2,96(95%ДИ:1,52-5,78), СД сОШ=2,13(95%ДИ:1,02-4,45), ОБ сОШ=1,12(95%ДИ:1,04-1,20). В анализе появились новые переменные: переднезадний размер ЛП сОШ=4,83(95%ДИ:2,05-11,39), наличие на ХМ групповых СВЭ и/или ПТ сОШ=2,05(95%ДИ:1,07-3,93), ОХ>4,9ммоль/л сОШ=0,30(95%ДИ:0,15-0,58) и ЦИ ЧСС сОШ=0,96(95%ДИ:0,93-0,99).

Мера определенности полученной модели псевдо R² Nagelkerke 0,539. Площадь под ROC кривой модели 0,90 (95%ДИ: 0,87-0,93), что соответствует отличному качеству модели.

Наилучшая прогностическая ценность получена для точки разделения 0,212: Se 93,1%(95%ДИ:86,4%-97,2%), Sp 76,2%(95%ДИ:70,4%-81,4%), Ac 81,2%(95%ДИ:76,7%-85,2%), PPV 62,1%(95%ДИ:56,6%-67,4%), NPV 96,4%(95%ДИ:92,8%-98,2%).

С помощью полученной модели можно рассчитать индивидуальный риск развития пароксизмальной формы ФП у больных АГ.

Участники выборки №2 наблюдались проспективно 24 месяца. К концу исследования информация по первичной конечной точке была доступна у 332(95,9%) пациентов. У 37 (11,4%) участников произошло 42 события. В структуре СС событий преобладали инсульт (26,2%), нарушения ритма (26,2%), ХСН (19,0%), на долю ИБС пришлось 14,3% событий, на тромбоз эмболию легочной артерии 4,8% и 2,4% на имплантацию ЭКС из-за брадиаритмии и заболевание периферических артерий.

У 2(0,60%) пациентов наступила смерть, вследствие ишемического и геморрагического инсультов, 2(0,60%) выполнено стентирование коронарной артерии, 1(0,30%) имплантация кардиостимулятора и 1(0,30%) выполнено бедренно-подколенное шунтирование. У 3(1,3%) участников впервые документирована пароксизмальная форма ФП.

СС события в группе больных АГ с пароксизмальной формой ФП наступали значимо чаще и быстрее по сравнению с группой без ФП, long rank test<0,001 за счет госпитализаций из-за ХСН и нарушений ритма, не купированных на догоспитальном этапе. Участники в группе с пароксизмальной формой ФП имели в 11,5 выше риск смерти и в 1,9 раз выше

риск госпитализаций из-за ИИ и ТЭЛА, но статистически значимые различия мы не получили.

В многомерный анализ пропорциональных рисков Сох были введены переменные, показавшие статистически значимую связь с развитием СС событий в одномерном анализе: возраст, национальность, ФА <150 мин в неделю, ИММЛЖ, пароксизмальная форма ФП, СД, САД, ПАД, ОХ >4,9 ммоль/л, ЖЭ ≥ 4 градации по Лаун, групповые СВЭ и/или ПТ, ЦИ ЧСС, ИАГ >15, переднезадний размер ЛП, СКФ <60мл/мин/1,73м². Модель была получена методом последовательного исключения на 11 шаге. Риск СС событий увеличивали: возраст сОР=1,05(95%ДИ:1,01-1,09 на каждый год), гипертрофия ЛЖ по ИММЛЖ сОР=1,01(95%ДИ:1,00-1,02 на каждый 1г/м²), ФА <150 мин в неделю сОР=3,18(95%ДИ:1,45-6,94), пароксизмальная форма ФП сОР=2,93(95%ДИ:1,33-6,46) и Европейский этнос сОР=2,25(95%ДИ:1,10-4,61).

Характеристика полученной модели: - 2Log правдоподобие 322, 77; Хи-квадрат=66,59; степеней свободы 5; p<0,001.

Для возраста точкой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности (cut-off point) стала отметка в 65 лет, для ИММЛЖ -148 г/м².

Следующей задачей исследования было определить предикторы прогрессирования пароксизмальной формы ФП в более стабильные персистирующую, длительно-персистирующую и постоянную формы.

Среди участников с ФП выбывших из исследования не было. За 24 месяца наблюдения прогрессирование пароксизмальной формы ФП было документировано у 19 (18,6%) пациентов. У 6(5,9%) пациентов развилась постоянная форма ФП, у 13 (12,7%) наблюдался переход в персистирующую форму ФП.

Потенциальные предикторы, связанные с прогрессированием ФП, мы разделили на 5 групп: 1) социально-демографические ФР; 2) клиничко-лабораторные ФР; 3) данные ЭХОКГ; 4) данные ХМ и СМАД; 5) факторы, связанные с вмешательством: антиаритмическая терапия, КА, приверженность к гипотензивной терапии. Значимые переменные в каждом блоке были определены в регрессионном анализе пропорциональных рисков Сох без коррекции на вмешивающиеся факторы.

Для получения окончательной модели все значимые переменные из каждого блока были введены в множественный анализ пропорциональных рисков Сох. Отбор переменных для окончательной модели проводился методом последовательного исключения.

Окончательная модель содержала следующие предикторы прогрессирования ФП: возраст сОР=1,25 (95%ДИ:1,13-1,39 на каждый год), наличие на ХМ групповых СВЭ и ПТ сОР=17,42 (95%ДИ:9,35-44,51), переднезадний размер ЛП сОР=11,81 (95%ДИ:2,62-53,19), СД сОР=5,66 (95%ДИ:1,39-23,00) и ФА <150 мин в неделю сОР=5,23 (95%ДИ:1,34-20,37).

Характеристика модели: -2 LL 98,455, Хи-квадрат=31,395, степеней свободы 5, p<0,001.

Для возраста точкой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности стала отметка в 65 лет, для переднезаднего размера ЛП - отметка 4,6 см.

После завершения исследования мы сделали следующие **выводы**:

1. Частота встречаемости различных форм ФП у больных АГ по обращаемости в городские поликлиники составила 4,7%(95%ДИ:3,6-6,1). Наиболее частота ФП встречалась у лиц с АГ и ХБП 28,1%, в возрасте 70 лет и старше 24%, у больных сахарным диабетом 11%. Возраст 70 лет и старше (сОШ=12,04), СКФ <60 мл/мин/1,73м² (сОШ=5,64), курение (сОШ=4,74), абдоминальное ожирение 88/102 (сОШ=2,99), сахарный диабет (сОШ=2,97), Европейская этничность (сОШ=2,90) и АД \geq 140/90 мм рт ст (сОШ=2,88) значимо связаны с развитием ФП. Созданная статистическая модель имеет прогностическую ценность положительного результата 16%, прогностическую ценность отрицательного результата 99%, точность 73%.

2. Пароксизмальная форма ФП у больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ имеет прямую связь с увеличением переднезаднего размера левого предсердия (сОШ=4,83), СКФ<60 мл/мин/м² (сОШ=4,43), потреблением алкоголя >7 порций в неделю (сОШ=4,08), Европейской этничностью (сОШ=3,47), физической активностью <150 мин/неделю (сОШ=2,96), сахарным диабетом (сОШ=2,10), наличием на Холтеровском мониторе групповых СВЭ и/или предсердной тахикардии (сОШ=2,05), окружностью бедер (сОШ=1,12) и обратную связь с ОХ>4,9ммоль/л (сОШ=0,30) и циркадным индексом ЧСС (сОШ=0,96). Данный сет переменных обладает прогностической ценностью положительного результата 62%, прогностической ценностью отрицательного результата 96%, точностью 81%.

3. При длительности наблюдения 24 месяца пароксизмальная форма ФП у больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ является предиктором СС событий (сОР=2,93), наряду с возрастом (сОР=1,05 на каждый год), ИММЛЖ (сОР=1,01 на каждый г/м²), низкой физической активностью <150 мин/неделю (сОР=3,18) и принадлежностью к Европейскому этносу (сОР=2,25). В структуре СС событий преобладают нарушения ритма, не купированные на догоспитальном этапе (26,2%), инсульт/ТИА (26,2%), ХСН (19%), ИБС 14,3%.

4. При длительности наблюдения 24 месяца предикторами прогрессирования пароксизмальной формы ФП у больных АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ являются: возраст (сОР=1,25), увеличение переднезаднего размера левого предсердия (сОР=11,81), наличие на Холтеровском мониторе групповых СВЭ и/или ПТ (сОР=17,42), сахарный диабет (сОР=5,66) и физическая активность <150 мин/неделю (сОР=5,23).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам с АГ в возрасте 40 лет и старше рекомендуется оценивать индивидуальный риск развития ФП.

Калькуляторы для оценки индивидуального риска ФП рекомендуется интегрировать в электронную медицинскую карту пациента АГ в возрасте 40 лет и старше. У пациентов с высоким риском ФП необходимо планировать индивидуальные профилактические мероприятия по коррекции, выявленных модифицируемых факторов и проводить регулярный скрининг на ФП. Риск развития ФП необходимо мониторировать в динамике.

У больных АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка необходимо контролировать факторы риска развития сердечно-сосудистых событий и госпитализаций, полученные в исследовании.

Больным АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка и пароксизмальной формой ФП показана коррекция потенциально модифицируемых предикторов прогрессирования аритмии, полученных в исследовании.

Разработанные модели для оценки риска развития ФП у больных с АГ можно сравнивать с уже имеющимися и будущими моделями.

Полученные в настоящем исследовании данные заслуживают внимания при планировании и реализации лечебно-профилактических мероприятий ввиду их значения для прогноза заболеваемости и смертности у лиц АГ в трудоспособном возрасте 40 лет и старше.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1Ball J., Carrington M.J., McMurray J.J., et al Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century // *Int. J. Cardiol.*–2013.–Vol.167, №5.–P. 1807-1824.

2Mahajan R., Pathak R.K., Thiyagarajah A., et al. Risk Factor Management and Atrial Fibrillation Clinics: Saving the Best for Last? // *Heart Lung Circ.* –2017. – Vol. 26, №9.– P.990-997.

3Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients With Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation // *J. Am. Heart Assoc.*–2015.–Vol. 4, №1.–P. e001486.

4Björck S., Palaszewski B., Friberg L., et al. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited: A Population-Based Study // *Stroke.* –2013. –Vol. 44, №11.–P. 3103-3108.

5Chiang C.E., Wang K.L., Lip G.Y. Stroke prevention in atrial fibrillation: An Asian perspective // *Thromb. Haemost.* –2014. –Vol. 111, №5. –P. 789-797.

6Murphy A., Banerjee A., Breithardt G. et al. The World Heart Federation Roadmap for Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Glob. Heart.* – 2017. – Vol. 12, №4. – P. 273-284.

7Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry//*Am J Med.*– 2015.–Vol. 128,№5.–P.509-518.

8Staerk L., Sherer J.A., Ko D., Benjamin E.J., Helm R.H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes //*Circ Res.*–2017.–Vol.120(9).–P.1501-1517.

9Остроумова О.Д., Черняева М.С., Головина О.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профилактике // *Кардиология.*–2018. –№58(9). –С. 76-88.

10Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R., et al 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, №21. – P. 2719-2747.

11Xiong Q., Proietti M., Senoo K., Lip G.Y. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes // *Int J Cardiol.* –2015.–Vol.191. –P. 172-177.

12Bakhai A., Darius H., De Caterina R., et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.*– 2016.– Vol. 2(4).–P.299-305.

13Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146, №12. – P. 857.

14Noseworthy P.A., Gersh B.J., Kent D.M., et al. Atrial fibrillation ablation in practice: assessing CABANA generalizability // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40(16). – P. 1257-1264.

15Dzeshka M.S., Shahid F., Shantsila A., Lip G.Y.H. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology, Pathophysiology, and Outcomes // *Am. J. Hypertens.* – 2017. – Vol. 30, №8. – P. 733-755.

16Sanchis L., Gabrielli L., Andrea R., et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16, №1. – P. 62-67.

17Zile M.R., Gottdiener J.S., Hetzel S.J., et al. Prevalence and Significance of Alterations in Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, №23. – P. 2491-2501.

18McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, №11. – P. 993-1004.

19Butler J., Fonarow G.C., Zile M.R., et al. Developing Therapies for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, №2. – P. 97-112.

20Tam M.C., Lee R., Cascino T.M., et al. Current Perspectives on Systemic Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017. – Vol. 19(2). – P. 1-18.

21Paulus W.J., Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, №4. – P. 263-271.

22Allan V., Honarbakhsh S., Casas J.P., et al. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation?: A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants // *Thromb. Haemost.* – 2017. – Vol. 117, №05. – P. 837-850.

23Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., et al. A Clinical Risk Score for Atrial Fibrillation in a Biracial Prospective Cohort (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study) // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 107, №1. – P. 85-91.

24Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Моххамеди Л.Н. Прогрессирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при выборе различной тактики лечения аритмии // *Кардиология.* – 2017. – №57(11). – С. 29-33.

25Rossello X., Dorresteijn J.A., Janssen A. et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP) // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2019. – Vol. 26, №14. – P. 1534-1544.

26Акпанова Д.М., Беркимбаев С.Ф., Мусагалиева А.Т. и др. Распространенность и основные факторы риска развития фибрилляции предсердий // *Вестник КАЗНМУ.* – 2016. – №2. – С. 70-76.

27Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, №9. –P.959-968.

28Rahimi K., Emdin C.A., MacMahon S. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management // *Circ. Res.* – 2015. – Vol. 116, №6. –P. 925-936.

29Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134, №6. – P. 441-450.

30Supiyev A., Kossumov A., Utepova L., et al. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan. A cross-sectional study // *Public Health*. – 2015. – Vol. 129, №7. – P. 948-953.

31Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, №9455. – P. 217-223.

32Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *The Lancet*. – 2015. – Vol.386(10010). – P. 2287-2323.

33Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet Lond. Engl.* – 2002. –Vol. 360(9349). – P. 1903-1913.

34Lip G.Y.H., Coca A., Kahan T., et al. Hypertension and Cardiac Arrhythmias: Executive Summary of a Consensus Document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* – 2017. – Vol.3(4). –P.235-250.

35Aringazina A., Kuandikov T., Arkhipov V. Burden of the Cardiovascular Diseases in Central Asia // *Cent. Asian J. Glob. Health*. – 2018. –Vol. 7(1). – P. 321.

36Коньсбаева К.К., Хабиева Т.Х., Утеулиев У.С. и др. Распространенность болезней системы кровообращения по г. Алматы // *Медицина Алматы*. – 2017. – №12(186). – С. 15-19.

37Уразалина С.Ж., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т и др. Сравнительный анализ распространенности хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска в различных регионах Республики Казахстан // *Астана медициналық журналы*. –2018. – №4(98).–С. 162-173.

38Emdin C.A., Callender T., Cao J., Rahimi K. et al. Effect of antihypertensive agents on risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of large-scale randomized trials // *Europace*. – 2015. – Vol. 17, №5. – P. 701-710.

39Zulkifly H., Lip G.Y.H., Lane D.A. Epidemiology of atrial fibrillation // *Int. J. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 72, №3. – P. e13070.

40Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, №8. – P. 837-847.

41Wijesurendra R.S., Casadei B. Seek and Ye Shall Find Subclinical Atrial Fibrillation in High-Risk Elderly Patients // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, №14. – P. 1284-1287.

42Sanna T., Diener H.C., Passman R.S. et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, №26. –P. 2478-2486.

43Schnabel R.B., Yin X., Gona P. et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386(9989). – P. 154-162.

44Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of Current and Future Incidence and Prevalence of Atrial Fibrillation in the U.S. Adult Population // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112, №8. – P. 1142-1147.

45Naccarelli G.V., Varker H., Lin J. et al. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Flutter in the United States // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, №11. – P. 1534-1539.

46Stefansdottir H., Aspelund T., Gudnason V. et al. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections // *EP Eur.* – 2011. – Vol. 13, №8. – P. 1110-1117.

47Bai Y., Wang Y.L., Shantsila A., Lip G.Y.H. et al. The Global Burden of Atrial Fibrillation and Stroke // *Chest*. – 2017. – Vol. 152, №4. – P. 810-820.

48Cubillos L., Haddad A., Kuznik A. et al. Burden of disease from atrial fibrillation in adults from seven countries in Latin America // *Int. J. Gen. Med.* – 2014. –Vol. 7 – P. 441-448.

49Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 16(6).–P.213-220.

50Oldgren J., Healey J.S., Ezekowitz M. et al. Variations in Cause and Management of Atrial Fibrillation in a Prospective Registry of 15 400 Emergency Department Patients in 46 Countries: The RE-LY Atrial Fibrillation Registry // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129, №15. – P. 1568-1576.

51Rodriguez C.J., Soliman E.Z., Alonso A. et al. Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 25, №2. – P. 71-76.

52Lau C.P., Gbadebo T.D., Connolly S.J. et al. Ethnic Differences in Atrial Fibrillation Identified Using Implanted Cardiac Devices // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 24, №4. – P. 381-387.

53Murphy N.F., Simpson C.R., Jhund P.S. et al. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fibrillation in Scotland // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, №5. – P. 606-612.

54Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* – 2006. –Vol. 27, №8. – P. 949-953.

55Chien K.L., Su T.C., Hsu H.C. et al. Atrial fibrillation prevalence, incidence and risk of stroke and all-cause death among Chinese // *Int. J. Cardiol.* – 2010. –Vol. 139, №2. – P. 173-180.

56Guo Y., Tian Y, Wang H. et al. Prevalence, Incidence, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation in China // *Chest.* – 2015. – Vol. 147, №1. – P. 109-119.

57Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke.* – 1991. – Vol. 22, №8. –P. 983-988.

58Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J. et al. Stroke recurrence: Predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study // *Neurology.* – 1997. –Vol. 48, №4. – P. 891-895.

59Lin H.J., Wolf P.A., Kelly-Hayes M. et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27, №10. –P. 1760-1764.

60Bekwelem W., Connolly S.J., Halperin J.L. et al. Extracranial Systemic Embolic Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, №9. – P. 796-803.

61Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M.G. et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, №5. – P. 484-492.

62Mamas M.A., Caldwell J.C., Chacko S. et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2009. – Vol. 11, №7. – P. 676-683.

63Kotecha D., Chudasama R., Lane D.A. et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 203. – P. 660-666.

64Gorenk B., Kudaiberdieva G. Atrial Fibrillation in Acute St-Elevation Myocardial Infarction: Clinical and Prognostic Features // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2012. – Vol. 8, №4. – P. 281-289.

65Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P. et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment–Elevation Versus Non–ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131, №21. – P. 1843-1850.

66Goto S., Ikeda Y., Shimada K. et al. One-year cardiovascular event rates in Japanese outpatients with myocardial infarction, stroke, and atrial fibrillation. - Results From the Japan Thrombosis Registry for Atrial Fibrillation, Coronary, or Cerebrovascular Events (J-TRACE) // *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* – 2011. –Vol. 75, №11. – P. 2598-2604.

67Soliman E.Z., Safford M.M., Muntner P. et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Myocardial Infarction // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174, №1. –P. 107-114.

68Violi F., Soliman E.Z., Pignatelli P. et al. Atrial Fibrillation and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Appraisal of Pathophysiologic Mechanisms // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5(5).–P. e003347.

69Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Coronary Ischemic Events after First Atrial Fibrillation: Risk and Survival // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120, №4. – P. 357-363.

70Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, №10. – P. 946-952.

71Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F. et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, №4. – P. 250-256.

72Pokorney S.D., Piccini J.P., Stevens S.R. et al. Cause of Death and Predictors of All-Cause Mortality in Anticoagulated Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: Data From ROCKET AF // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5(3).–P. e002197.

73Kalantarian S., Ruskin J.N. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline // *Cardiol. Clin.* – 2016. – Vol. 34, №2. – P. 279-285.

74Dublin S., Anderson M.L., Haneuse S.J. et al. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59, №8. – P. 1369-1375.

75de Bruijn R.F., Heeringa J., Wolters F.J. et al. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population // *JAMA Neurol.* – 2015. –Vol. 72, №11. – P. 1288-1294.

76Odutayo A., Wong C.X., Hsiao A.J. et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* – 2016. – Vol.354.–P. 1-18.

77Marijon E., Le Heuzey J.Y., Connolly S. et al. Causes of Death and Influencing Factors in Patients With Atrial Fibrillation: A Competing-Risk Analysis From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, №20. – P. 2192-2201.

78An Y., Ogawa H., Yamashita Y. et al. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry // *Eur. Heart J. - Qual. Care Clin. Outcomes.* – 2019. – Vol. 5, №1. – P. 35-42.

79Conen D., Chae C.U., Glynn R.J. et al Risk of Death and Cardiovascular Events in Initially Healthy Women With New-Onset Atrial Fibrillation // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, №20. – P. 2080-2087.

80Banerjee A., Taillandier S., Olesen J.B. et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, №6. – P. 2682-2687.

81Gumprecht J., Domek M., Lip G.Y.H. et al. Invited review: hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and implications for management // *J. Hum. Hypertens.* – 2019. – Vol. 33(12). – P. 824-836.

82Maeder M.T., Thompson B.R., Brunner-La Rocca H.P. et al. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, №11. – P. 855-863.

83Westermann D., Kasner M., Steendijk P. et al. Role of Left Ventricular Stiffness in Heart Failure With Normal Ejection Fraction // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, №16. – P. 2051-2060.

84Shah A.M., Shah S.J., Anand I.S. et al. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial // *Circ. HeartFail.* – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 104-115.

85Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – №2. – С.7-11.

86Овчинников А.Г., Потехина А.В., Ожерельева М.В., Агеев Ф.Т. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение // *Кардиология.* – 2017. – №57(S2). – С.367-382.

87Linssen G.C., Rienstra M., Jaarsma T. et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13, №10. – P. 1111-1120.

88Овчинников А.Г., Ожерельева М.В., Масенко В.П., Агеев Ф.Т. Структурно-функциональные особенности течения компенсированного гипертонического сердца и факторы его неблагоприятного прогноза // *Сердце.* – 2017. – №16(3). – С.185-196.

89Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left Atrial Size // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, №12. – P. 2357-2363.

90 Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 3, №5. – P. 425-435.

91Moore-Morris T., Cattaneo P., Puceat M. et al. Origins of cardiac fibroblasts // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2016. – Vol. 91. – P. 1-5.

92Baum J., Duffy H.S. Fibroblasts and Myofibroblasts: What Are We Talking About? // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 57, №4. – P. 376-379.

93Yu W.C., Chen S.A., Lee S.H. et al. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97, №23. – P. 2331-2337.

94Xu J., Carretero O.A., Liao T.D. et al. Local angiotensin II aggravates cardiac remodeling in hypertension // *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, №5. – P.1328-1338.

95 Boldt A., Wetzel U., Lauschke J. et al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, №4. – P. 400-405.

96 Watson T., Karthikeyan V.J., Lip G.Y. et al. Atrial fibrillation in primary aldosteronism // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2009. – Vol. 10, №4. – P. 190-194.

97 Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45, №8. – P. 1243-1248.

98 Kurdi M., Booz G.W. New Take on the Role of Angiotensin II in Cardiac Hypertrophy and Fibrosis // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57, №6. – P. 1034-1038.

99 Burstein B., Nattel S. Atrial Fibrosis: Mechanisms and Clinical Relevance in Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, №8. – P. 802-809.

100 Ardell J.L. The cardiac neuronal hierarchy and susceptibility to arrhythmias // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8, №4. – P. 590-591.

101 Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C. et al. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114, №9. – P. 1500-1515.

102 Carnagarin R., Kiuchi M.G., Ho J.K. et al. Sympathetic Nervous System Activation and Its Modulation: Role in Atrial Fibrillation // *Front. Neurosci.* – 2019. – Vol. 12(1058). – P. 1-48.

103 Katritsis D.G., Pokushalov E., Romanov A. et al. Autonomic Denervation Added to Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, №24. – P. 2318-2325.

104 Boldt A., Scholl A., Garbade J. et al. ACE-inhibitor treatment attenuates atrial structural remodeling in patients with lone chronic atrial fibrillation // *Basic Res. Cardiol.* – 2006. – Vol. 101, №3. – P. 261-267.

105 von Lewinski D., Kockskämper J., Rüberrus S.U. et al. Direct pro-arrhythmogenic effects of angiotensin II can be suppressed by AT₁ receptor blockade in human atrial myocardium // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 10, №12. – P. 1172-1176.

106 Khatib R., Joseph P., Briel M. et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) for primary prevention of non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 165, №1. – P. 17-24.

107 Schneider M.P., Hua T.A., Böhm M. et al. Prevention of Atrial Fibrillation by Renin-Angiotensin System Inhibition // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55, №21. – P. 2299-2307.

108 Yin Y., Dalal D., Liu Z. et al. Prospective randomized study comparing amiodarone vs. amiodarone plus losartan vs. amiodarone plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, №15. – P. 1841-1846.

109Murray K.T., Rottman J.N., Arbogast P.G. et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM // *Heart Rhythm*. – 2004. – Vol. 1, №6. – P. 669-675.

110Chaugai S., Meng W.Y., Ali Sepehry A. Effects of RAAS Blockers on Atrial Fibrillation Prophylaxis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 21, №4. – P. 388-404.

111Wyse D.G., Van Gelder I.C., Ellinor P.T. et al. Lone Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, №17. – P. 1715-1723.

112Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited // *J. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 274, №5. – P. 461-468.

113Jeong J.H. Prevalence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Korean Adults Older than 40 Years // *J. Korean Med. Sci.* – 2005. – Vol. 20, №1. – P. 26-30.

114Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, №9. – P. 1042-1046.

115Borzecki A.M., Bridgers D.K., Liebschutz J.M. et al. Racial differences in the prevalence of atrial fibrillation among males // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2008. – Vol. 100, №2. – P. 237-245.

116Humphries K.H., Kerr C.R., Connolly S.J. et al. New-Onset Atrial Fibrillation: Sex Differences in Presentation, Treatment, and Outcome // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, №19. – P. 2365-2370.

117Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82, №7. – P. 2-9.

118Gaborit N., Varro A., Le Bouter S. et al. Gender-related differences in ion-channel and transporter subunit expression in non-diseased human hearts // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 49, №4. – P. 639-646.

119Rosenberg M.A., Patton K.K., Sotoodehnia N. et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, №21. – P. 2709-2717.

120Mahida S. Genetic Discoveries in Atrial Fibrillation and Implications for Clinical Practice // *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* – 2014. – Vol. 3, №2. – P. 69-75.

121Akilzhanova A., Rakhimova S., Abilova Z. et al. Sequence Alterations of I(Ks) Potassium Channel Genes in Kazakhstani Patients with Atrial Fibrillation // *Cent. Asian J. Glob. Health.* – 2014. – Vol. 3. – P.147.

122Fox C.S., Parise H., D'Agostino R.B. Sr. et al. Parental Atrial Fibrillation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Offspring // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291, №23. – P. 2851-2855.

123Arnar D.O., Thorvaldsson S., Manolio T.A. et al. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, №6. – P. 708-712.

124Hong K., Xiong Q. Genetic basis of atrial fibrillation // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29, №3. – P. 220-226.

125Tucker N.R., Clauss S., Ellinor P.T. Common variation in atrial fibrillation: navigating the path from genetic association to mechanism // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 109, №4. – P. 493-501.

126Weng L.C., Preis S.R., Hulme O.L. et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, №10. – P. 1027-1038.

127Huxley R.R., Lopez F.L., Folsom A.R. et al. Absolute and Attributable Risks of Atrial Fibrillation in Relation to Optimal and Borderline Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, №14. – P. 1501-1508.

128Pathak R.K., Middeldorp M.E., Lau D.H. et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, №21. – P. 2222-2231.

129Grundvold I., Skretteberg P.T., Liestøl K. et al. Upper Normal Blood Pressures Predict Incident Atrial Fibrillation in Healthy Middle-Aged Men: A 35-Year Follow-Up Study // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59, №2. – P. 198-204.

130Thomas M.C., Dublin S., Kaplan R.C. et al. Blood Pressure Control and Risk of Incident Atrial Fibrillation // *Am. J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 21, №10. – P. 1111-1116.

131Okin P.M., Hille D.A., Larstorp A.C. et al. Effect of Lower On-Treatment Systolic Blood Pressure on the Risk of Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66, №2. – P. 368-373.

132Tanabe Y., Kawamura Y., Sakamoto N. et al. Blood pressure control and the reduction of left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation // *Int. Heart. J.* – 2009. – Vol. 50, №4. – P. 445-456.

133Badheka A.O., Patel N.J., Grover P.M. et al. Optimal Blood Pressure in Patients With Atrial Fibrillation (from the AFFIRM Trial) // *Am. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 114, №5. – P. 727-736.

134Solomon S.D., Janardhanan R., Verma A., et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial // *The Lancet.* – 2007. – Vol. 369(9579). – P. 2079-2087.

135Шарманов Т.Ш., Балгимбеков Ш.А., Рыстигулова Ж.Б. и др. Ожирение – глобальная проблема общественного здравоохранения // *Вестник КАЗНМУ.* – 2014. – №1. – С. 440-442.

136Timmis A., Townsend N., Gale C. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017 // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, №7. – P. 508-579.

137Obesity and overweight fact sheet / World Health Organization website // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en.03.08.2018>.

138Larsson S.C., Bäck M., Rees J.M.B. et al. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41(2). – P. 221-226.

139Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M. et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, №5. – P. 397-406.

140Costantino S., Akhmedov A., Melina G. et al. Obesity-induced activation of JunD promotes myocardial lipid accumulation and metabolic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, №12. – P. 997-1008.

141Munger T.M., Dong Y.X., Masaki M. et al. Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated With Obesity in Patients With Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, №9. – P. 851-860.

142Rosengren A., Hauptman P.J., Lappas G. et al. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30, №9. – P. 1113-1120.

143Frost L., Hune L.J., Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118, №5. – P. 489-495.

144Rienstra M., Sun J.X., Lubitz S.A. et al. Plasma resistin, adiponectin, and risk of incident atrial fibrillation: The Framingham Offspring Study // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 163, №1. – P. 119-124.

145Issac T.T., Dokainish H., Lakkis N.M. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, №21. – P. 2021-2028.

146Wong C.X., Ganesan A.N., Selvanayagam J.B. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol.38, №17.–P.1294-1302.

147Al Chekatie M.O., Welles C.C., Metoyer R. et al. Pericardial Fat Is Independently Associated With Human Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, №10. – P. 784-788.

148Long M.J., Jiang C.Q., Lam T.H. et al. Atrial fibrillation and obesity among older Chinese: The Guangzhou Biobank Cohort Study // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 148, №1. – P. 48-52.

149Tsang T.S., Barnes M.E., Miyasaka Y. et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, №18. – P. 2227-2233.

150Overvad T.F., Rasmussen L.H., Skjøth F. et al. Body Mass Index and Adverse Events in Patients with Incident Atrial Fibrillation // *Am. J. Med.* – 2013. – Vol. 126, №7. – P. 9-17.

151Aune D., Sen A., Schlesinger S. et al. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies // *Eur. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 32, №3. – P. 181–192.

152Badheka A.O., Rathod A., Kizilbash M.A. et al. Influence of Obesity on Outcomes in Atrial Fibrillation: Yet Another Obesity Paradox // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, №7. – P. 646-651.

- 153Heymsfield S.B., Cefalu W.T. Does Body Mass Index Adequately Convey a Patient's Mortality Risk? // JAMA. – 2013. – Vol. 309, №1. – P. 87-88.
- 154Pathak R.K., Middeldorp M.E., Meredith M. et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 65, №20. – P. 2159-2169.
- 155Gami A.S., Pressman G., Caples S.M. et al. Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea // Circulation. – 2004. – Vol. 110, №4. –P. 364-367.
- 156Tanigawa T., Yamagishi K., Sakurai S. et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation // Heart. – 2006. – Vol. 92, №12. – P. 1854-1855.
- 157Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, №5. – P. 565-571.
- 158Lin G.M., Colangelo L.A., Lloyd-Jones D.M. et al. Association of Sleep Apnea and Snoring With Incident Atrial Fibrillation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Am. J. Epidemiol. – 2015. – Vol. 182, №1. – P. 49-57.
- 159Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 41, №3. – P. 523-538.
- 160Monahan K., Brewster J., Wang L. et al. Relation of the Severity of Obstructive Sleep Apnea in Response to Anti-Arrhythmic Drugs in Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110, №3. –P. 369-372.
- 161Ng C.Y., Liu T., Shehata M. et al. Meta-Analysis of Obstructive Sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108, №1. – P. 47-51.
- 162Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A. et al. Obstructive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation // Circulation. – 2003. – Vol. 107, №20. –P. 2589-2594.
- 163Ettinger P.O., Wu C.F. et al. Arrhythmias and the “Holiday Heart”: Alcohol-associated cardiac rhythm disorders // Am. Heart J. – 1978. – Vol. 95, №5. – P. 555-562.
- 164Mandyam M.C., Vedantham V., Scheinman M.M. et al. Alcohol and Vagal Tone as Triggers for Paroxysmal Atrial Fibrillation // Am. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110, №3. – P. 364-368.
- 165Djoussé L., Levy D., Benjamin E.J. et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, №6. – P. 710-713.
- 166Mukamal K.J., Tolstrup J.S., Friberg J. et al. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women: The Copenhagen City Heart Study // Circulation. – 2005. – Vol. 112, №12. – P. 1736-1742.

167Conen D., Tedrow U.B., Cook N.R. et al. Alcohol Consumption and Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women // JAMA. – 2008. – Vol. 300, №21. –P. 2489-96.

168Samokhvalov A.V., Irving H.M., Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2010. – Vol. 17, №6. – P. 706-712.

169Kodama S., Saito K., Tanaka S. et al. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, №4. – P. 427-436.

170Drca N., Wolk A., Jensen-Urstad M. et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men // Heart. – 2014. – Vol. 100, №13. – P. 1037-1042.

171Drca N., Wolk A., Jensen-Urstad M. et al. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women // Heart. – 2015. – Vol. 101, №20. – P. 1627-1630.

172Karjalainen J., Kujala U.M., Kaprio J. et al. Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study // BMJ. – 1998. –Vol. 316, №7147. – P. 1784-1785.

173Molina L., Mont L., Marrugat J. et al. Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study // EP Eur. – 2008. – Vol. 10, №5. – P. 618-623.

174Morseth B., Graff-Iversen S., Jacobsen B.K. et al. Physical activity, resting heart rate, and atrial fibrillation: the Tromsø Study // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, №29. – P. 2307-2313.

175Nielsen J.R., Wachtell K., Abdulla J. The Relationship Between Physical Activity and Risk of Atrial Fibrillation-A Systematic Review and Meta-Analysis // J. Atr. Fibrillation. – 2013. – Vol. 5(5).–P. 20-27.

176ДаньяроваЛ.Б., БеркинбаевС.Ф., ДжунусбековаГ.А. и др. Оценка распространенности и анализ основных факторов риска сахарного диабета 2-го типа среди жителей г. Актобе и Актюбинской области (Республика Казахстан) // Int. J. Endocrinol. –2017. – Vol. 13, №7. – P. 515-522.

177Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study // JAMA. – 1994. – Vol. 271, №11. – P. 840–844.

178Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A. Meta-Analysis of Cohort and Case–Control Studies of Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Atrial Fibrillation // Am. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 108, №1.– P. 56-62.

179Nichols G.A., Reinier K., Chugh S.S. Independent Contribution of Diabetes to Increased Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, №10. – P. 1851-1856.

180Aksnes T.A., Schmieider R.E., Kjeldsen S.E., et al. Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Development of Atrial Fibrillation and Heart Failure in High-Risk Hypertension (from the VALUE Trial) // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 101, №5. – P. 634-638.

181Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L. et al. Diabetes Mellitus, Glycemic Control, and Risk of Atrial Fibrillation // *J. Gen. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 25, №8. – P. 853-858.

182Heeringa J, Kors JA, Hofman A. et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: The Rotterdam Study // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, №6. –P. 1163-1169.

183Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R. et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Heart Rhythm.* – 2011. –Vol. 8, №8. – P. 1160-1166.

184Dixit S., Pletcher M.J., Vittinghoff E. et al. Secondhand smoke and atrial fibrillation: Data from the Health eHeart Study // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13, №1. – P. 3-9.

185Morris P.B., Ference B.A., Jahangir E. et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015.–Vol. 66, №12.–P. 1378-1391.

186 Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. // *Circulation.* – 2017. – 136(6).– P. 583-596.

187Alonso A., Norby F.L. Predicting Atrial Fibrillation and Its Complications // *Circ. J.* – 2016. – Vol. 80, №5.–P. 1061-1066.

188Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study // *The Lancet.* – 2009. – Vol. 373, №9665. – P. 739-745.

189Everett B.M., Cook N.R., Conen D. et al. Novel genetic markers improve measures of atrial fibrillation risk prediction // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, №29. – P. 2243-2251.

190Alonso A., Krijthe B.P., Aspelund T. et al. Simple Risk Model Predicts Incidence of Atrial Fibrillation in a Racially and Geographically Diverse Population: the CHARGE-AF Consortium // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2(2).–P.1-24.

191Pfister R., Brägelmann J., Michels G. et al. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2015. – Vol. 22, №7. – P. 932-939.

192Alonso A., Roetker N.S., Soliman E.Z. et al. Prediction of Atrial Fibrillation in a Racially Diverse Cohort: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5(2). –P.1-20.

193Zuo M.L., Liu S., Chan K.H. et al. The CHADS2 and CHA2DS2–VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* – 2013. – Vol. 37, №1. – P. 47-54.

194Magnani J.W., Zhu L., Lopez F. et al. P-wave indices and atrial fibrillation: Cross-cohort assessments from the Framingham Heart Study (FHS) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Am. Heart J.* – 2015. –Vol. 169, №1. – P. 53-61.

195Bekwelem W., Misialek J.R., Konety S. et al. Echocardiographic Measures of Cardiac Structure and Function Are Associated with Risk of Atrial Fibrillation in

Blacks: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // PLoS ONE.– 2014. – Vol. 9, №10.–P.1-21.

196Dewland T.A., Vittinghoff E., Mandyam M.C. et al. Atrial Ectopy as a Predictor of Incident Atrial Fibrillation: A Cohort Study // Ann. Intern. Med. – 2013. – Vol. 159, №11. – P. 721-728.

197Sinner M.F., Stepas K.A., Moser C.B. et al. B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in the prediction of atrial fibrillation risk: the CHARGE-AF Consortium of community-based cohort studies // EP Eur. –2014. –Vol. 16, №10. –P. 1426-1433.

198Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В. и др. Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией // Вестник РАМН.–2013.–№11.–С.26-29.

199Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Russian Journal of Cardiology.–2017.–№7.–P. 7-86.

200de Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression From Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, №8. –P. 725-731.

201Heijman J., Voigt N., Nattel S. et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression //Circ Res.–2014.–Vol.114(9).–P.1483-1499.

202Тарзиманова А. И. Фибрилляция предсердий: предикторы прогрессирования, эволюция клинического течения и выбор стратегии лечения: дис.... док. мед. наук: 14.01.05. –М.: Сеченовский Университет, 2018. – 260 с.

203 Proietti R., Hadjis A., AlTurki A. et al. A Systematic Review on the Progression of Paroxysmal to Persistent Atrial Fibrillation // JACC Clin. Electrophysiol. – 2015. – Vol. 1, №3. – P. 105-115.

204Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M., et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: Results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 149, №3. –P. 489-496.

205Ruigómez A., Johansson S., Wallander M.A. et al. Predictors and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in general practice in the UK // BMC Cardiovasc. Disord. – 2005. – Vol. 5(20). –P.1-18.

206Nieuwlaat R., Prins M.H., Le Heuzey J.Y. et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, №9. – P. 1181-1189.

207Potpara T.S., Stankovic G.R., Beleslin B.D. et al. A 12-Year Follow-up Study of Patients With Newly Diagnosed Lone Atrial Fibrillation // Chest. – 2012. – Vol. 141, №2. – P. 339-347.

208Lubitz S.A., Moser C., Sullivan L. et al. Atrial Fibrillation Patterns and Risks of Subsequent Stroke, Heart Failure, or Death in the Community // J. Am. Heart Assoc. – 2013. – Vol. 2, №5. –P. e000126.

209Senoo K., Suzuki S., Otsuka T. et al. Progression to the Persistent Form in Asymptomatic Paroxysmal Atrial Fibrillation // Circ. J. – 2014. – Vol. 78, №5. –P. 1121-1126.

210Scaglione M., Gallo C., Battaglia A. et al. Long-term progression from paroxysmal to permanent atrial fibrillation following transcatheter ablation in a large single-center experience // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11, №5. – P. 777-782.

211De Sisti A., Leclercq J.F., Halimi F. et al. Evaluation of Time Course and Predicting Factors of Progression of Paroxysmal or Persistent Atrial Fibrillation to Permanent Atrial Fibrillation// Pacing Clin. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 37, №3. – P. 345-355.

212Im S.I., Chun K.J., Park S.J. et al. Long-term Prognosis of Paroxysmal Atrial Fibrillation and Predictors for Progression to Persistent or Chronic Atrial Fibrillation in the Korean Population // J. Korean Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, №7. – P. 895-902.

213Holmqvist F., Kim S., Steinberg B.A. et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm // Heart. – 2015. – Vol. 101, №11. – P. 894-899.

214Padfield G.J., Steinberg C., Swampillai J. et al. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, №6. – P. 801-807.

215Jongnarangsin K., Suwanagool A., Chugh A. et al. Effect of Catheter Ablation on Progression of Paroxysmal Atrial Fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 23, №1. – P. 9-14.

216Takigawa M., Takahashi A., Kuwahara T. et al. Long-Term Follow-Up After Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Incidence of Recurrence and Progression of Atrial Fibrillation // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7, №2. – P. 267-273.

217Pappone C., Radinovic A., Manguso F. et al. Atrial fibrillation progression and management: A 5-year prospective follow-up study // Heart Rhythm. – 2008. – Vol. 5, №11. – P. 1501-1507.

218Erkuner Ö., Nieuwlaat R. et al. Effect of Systemic Hypertension With Versus Without Left Ventricular Hypertrophy on the Progression of Atrial Fibrillation (from the Euro Heart Survey) // Am J Cardiol. –2018. – Vol. 122(4). –P.578-583.

219Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association

for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37(29). – P.2315-2381.

220Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья // <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/>.20.08.2018.

221Voskoboinik A., Prabhu S., Ling L.H. et al. Alcohol and Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – Vol. 68, №23. – P. 2567-2576.

222Global Guideline for Type 2 Diabetes / International Diabetes Federation Guideline Development Group// *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 104, №1. – P. 1-52.

223Wynn G.J., Todd D.M., Webber M. et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification // *Europace*. – 2014. – Vol. 16, №7. – P. 965-972.

224Lip G.Y.H. et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach // *Chest*. – 2010. – Vol. 137, №2. – P. 263-272.

225Verbeke F., Lindley E., Van Bortel L. et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Non-dialysis-dependent Chronic Kidney Disease: an endorsement with some caveats for real-life application // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29, №3. – P. 490-496.

226Lévy S., Camm A.J., Saksena S. et al. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation. A collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europace*. – 2003. – Vol. 5, №2. –P. 119-122.

227O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, №9. –P. 1731-1768.

228Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report / European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI); American Society of Echocardiography (ASE) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. – 2015. – Vol.16, №6.–P.577-605.

229Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence // *Med. Care*. – 1986. – Vol. 24, №1. – P. 67-74.

230Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67, №6. – P. 361-370.

231Olsson I., Mykletun A., Dahl A.A. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice // *BMC Psychiatry*. – 2005. – Vol. 5, №1. –P. 1-7.

232Bewick V., Cheek L., Ball J. Statistics review 14: Logistic regression // *Crit. Care*. – 2005. – Vol. 9, №1. –P. 112-118.

233Bursac Z., Gauss C.H., Williams D.K., Hosmer D.W. Purposeful selection of variables in logistic regression // *Source Code Biol. Med.* –2008. – Vol. 3(17). –P. 1-16.

234Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // *Наука и Здравоохранение.* –2017.–№4. –С. 5-26.

235Bewick V., Cheek L., Ball J. Statistics review 13: Receiver operating characteristic curves // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8, №6. – P. 508-512.

236Rao S.R., Schoenfeld D.A. Survival Methods // *Circulation.* – 2007. –Vol. 115, №1. –P. 109-113.

237Davis R.C., Hobbs F.D., Kenkre J.E. et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study // *Europace.* – 2012. – Vol. 14, №11. – P. 1553-1559.

238 Krittayaphong R., Rangsin R., Thinkhamrop B. et al. Prevalence and associating factors of atrial fibrillation in patients with hypertension: a nation-wide study // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2016. – Vol. 16(57). –P.1-19.

239Philippsen T.J., Christensen L.S., Hansen M.G. et al. Detection of Subclinical Atrial Fibrillation in High-Risk Patients Using an Insertable Cardiac Monitor // *JACC Clin. Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 3, №13. – P. 1557-1564.

240Еременко Е.Ю. Оценка роли гипертрофии левого желудочка в развитии суправентрикулярных нарушений ритма сердца у пациентов артериальной гипертензией: автореф. ...канд. мед. наук:14.01.05. – СПб., 2011.–23с.–ИНВ.№4842627.

241Maisel W.H., Stevenson L.W. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy // *Am J Cardiol.* –2003. – Vol.91(6A). –P. 2D-8D.

242Nguyen T.N., Hilmer S.N., Cumming R.G. Review of epidemiology and management of atrial fibrillation in developing countries // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167, №6. – P. 2412-2420.

243Mairesse G.H., Moran P., Van Gelder I.C. et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) // *EP Eur.* – 2017. – Vol. 19, №10. – P. 1589-1623.

244Harvey A., Montezano A.C., Touyz R.M. Vascular biology of ageing- Implications in hypertension // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2015. – Vol. 83. – P. 112-121.

245Petryszyn P., Niewinski P., Staniak A. et al. Effectiveness of screening for atrial fibrillation and its determinants. A meta-analysis // *PLOS ONE.*– 2019. –Vol. 14(3). – P.1-24.

246Anand S.S., Islam S., Rosengren A. et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29, №7. – P. 932-940.

247Dagres N., Nieuwlaat R., Vardas P.E. et al. Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, №5. –P. 572-577.

248Chiang C.E., Zhang S., Tse H.F. et al. Atrial fibrillation management in Asia: From the Asian expert forum on atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 164, №1. – P. 21-32.

249Kalstø S.M., Siland J.E., Rienstra M., Christophersen I.E. et al Atrial Fibrillation Genetics Update: Toward Clinical Implementation // *Front. Cardiovasc. Med.* –2019. – Vol. 6(127). –P. 1-47.

250Prineas R.J., Soliman E.Z., Howard G. et al. The Sensitivity of the Method Used to Detect Atrial Fibrillation in Population Studies Affects Group-Specific Prevalence Estimates: Ethnic and Regional Distribution of Atrial Fibrillation in the REGARDS Study // *J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19, №4. –P. 177-181.

251Pallisgaard J.L., Schjerning A.M., Lindhardt T.B. et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, №6. –P. 621-627.

252Turgunova L., Laryushina E., Amirkhanova D. et al. Prevalence of modifiable risk factors of chronic non infection diseases among urban and rural residents of Karaganda region // *Georgian Med. News.* – 2016. – №252. –P. 32-36.

253Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З. и др. Распространенность фибрилляции предсердий и ассоциированные факторы у больных артериальной гипертензией в условиях первичной медико-санитарной помощи // *Наука и здравоохранение.* – 2019. –Т.21, №2. –С. 44-54.

254Laukkanen J.A., Zaccardi F., Karppi J. et al. Reduced kidney function is a risk factor for atrial fibrillation: Kidney function and atrial fibrillation // *Nephrology.* – 2016. – Vol. 21, №8. –P. 717-720.

255Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. et al. Chronic Kidney Disease Is Associated With the Incidence of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, №25. – P. 2946-2953.

256Sadykova A., Shalkharova Z.S., Shalkharova Z.N. et al. Metabolic syndrome and its components in southern Kazakhstan: a cross-sectional study // *Int. Health.* – 2018. – Vol. 10, №4. – P. 268-276.

257Abed H.S., Samuel C.S., Lau D.H. et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10, №1. –P. 90-100.

258 Verdecchia P., Staessen J.A., Angeli F. et al. Cardio-Sis Investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension(cardio-sis):an open-label randomised trial//*Lancet.*–2009.–Vol.374.–P.525-533.

259Белялов Ф.И. Шкалы прогноза сердечно-сосудистых заболеваний // *Архивъ Внутренней Медицины.* –2015. –№5. –С. 19-21.

260Ballatore A., Matta M., Saglietto A. et al. Subclinical and Asymptomatic Atrial Fibrillation: Current Evidence and Unsolved Questions in Clinical Practice // *Medicina (Mex.)*. – 2019. – Vol. 55(8). – P.1-32.

261Lip G.Y.H. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14, №11. –P. 627-628.

262Галимжанов А.М.Комментарии к Европейским рекомендациям по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий 2016 года: новейшие аспекты для практикующего врача//Наука иЗдравоохранение.–2017.–№1.–С.74-86.

263 Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З. и др. Модифицируемые факторы риска, ассоциированные с фибрилляцией предсердий // *West Kazakhstan Medical Journal.*–2019. –№61(1). – С.56-64.

264Tlegenova Zh., Kudaiberdieva G., Zholdin B., Abdrakhmanov A.Screening for atrial fibrillation [in Russian] // *J Clin Med Kaz.* –2018. –Vol. 1(47). –С.8-24.

265Бердников С.В., Бердникова О.А. Перспективные технологии скрининга нарушений ритма сердца: фокус на мобильные ЭКГ-устройства// *Российский кардиологический журнал.* –2018.–№12. –С.92-97.

266Fitzmaurice D.A., Hobbs F.D., Jowett S. et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335(7616). – P. 1-17.

267Freedman B., Camm J., Calkins H. et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration//*Circulation.* –2017.–Vol.135(19).–P.1851-1867.

268Kotecha D., Lam C.S., Van Veldhuisen D.J. et al.Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins// *JAmCollCardiol.*–2016.–Vol. 68(20). –P. 2217-2228.

269Артериальная гипертензия: клинический протокол диагностики и лечения: утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 3 октября 2019 года,№74 // <https://diseases.medelement.com/disease/.25.10.2019>.

270van den Borne V.-J., Agyemang C. Ethnicity and hypertension // In book: *ESC CardioMed* // ed. G.Lip. – Oxford: Oxford University Press, 2018. –P. 2895-2898.

271Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З. и др. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка // *Кардиология.* –2019. – №59(5S). –С.37-46.

272Dewland T.A., Olgin J.E., Vittinghoff E., Marcus G.M. Incident Atrial Fibrillation Among Asians, Hispanics, Blacks, and Whites // *Circulation.* –2013. –Vol. 128, №23. –P. 2470-2477.

273Lee I.M., Shiroma E.J., Lobelo F. et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 380, №9838. – P. 219-229.

274Strasser B., Siebert U., Schobersberger W. Resistance Training in the Treatment of the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Resistance Training on Metabolic Clustering in Patients with Abnormal Glucose Metabolism // *Sports Med.* – 2010. – Vol. 40, №5. – P. 397-415.

275Wilson M.G., Ellison G.M., Cable N.T. Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise // *Heart.* – 2015. – Vol. 101, №10. – P. 758-765.

276Mozaffarian D., Furberg C.D., Psaty B.M., Siscovick D. Physical Activity and Incidence of Atrial Fibrillation in Older Adults: The Cardiovascular Health Study // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, №8. – P. 800-807.

277Jeong S.W., Kim S.H., Kang S.H. et al. Mortality reduction with physical activity in patients with and without cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, №43. – P. 3547-3555.

278Löllgen H., Böckenhoff A., Knapp G. Physical Activity and All-cause Mortality: An Updated Meta-analysis with Different Intensity Categories // *Int. J. Sports Med.* – 2009. – Vol. 30, №3. – P. 213-224.

279Verdecchia P., Dagenais G., Healey J. et al. Blood pressure and other determinants of new-onset atrial fibrillation in patients at high cardiovascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease studies // *J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, №5. – P. 1004-1014.

280Correia M.L., Morgan D.A., Sivitz W.I. et al. Leptin Acts in the Central Nervous System to Produce Dose-Dependent Changes in Arterial Pressure // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37, №3. – P. 936-942.

281Blundell J.E., Dulloo A.G., Salvador J. et al. Beyond BMI - Phenotyping the Obesities // *Obes. Facts.* – 2014. – Vol. 7, №5. – P. 322-328.

282Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска// *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* –2019.–Т.18, №1. –С.161-167.

283Primeau V., Coderre L., Karelis A.D. et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy // *Int. J. Obes.* – 2011. – Vol. 35, №7. – P. 971-981.

284Feng T., Vegard M., Strand L.B. Weight and weight change and risk of atrial fibrillation: the HUNT study // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, №34. –P. 2859-2866.

285Alves-Cabratosa L., García-Gil M., Comas-Cufí M. et al. Diabetes and new-onset atrial fibrillation in a hypertensive population // *Ann. Med.* – 2016. –Vol. 48, №3. –P. 119-127.

286Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. Stroke and Bleeding in Atrial Fibrillation with Chronic Kidney Disease // *N. Engl. J. Med.* –2012. – Vol. 367, №7. –P. 625-635.

287Мелехов А.В., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Алексеева Е.М. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере

Московского регистра в период 2009-2015 гг. // Сердце. –2017. –Т.16,№1(93).–С. 73-80.

288Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho S.Y. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 58, №21. – P. 2225-2232.

289Petre I., Onciul S., Iancovici S. et al. Left Atrial Strain for Predicting Atrial Fibrillation Onset in Hypertensive Patients//High Blood Press Cardiovasc Prev.–2019.–Vol.26(4).–P.331-337.

290Lopez F.L., Agarwal S.K., Maclehose R.F. et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study//Circ Arrhythm Electrophysiol.–2012.–Vol.5(1).–P. 155-162.

291Iguchi Y., Kimura K., Shibasaki K. et al. Annual Incidence of Atrial Fibrillation and Related Factors in Adults // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 106, №8. – P. 1129-1133.

292Shapkina M. et al. Predictors of 13-year risk of incident atrial fibrillation in Russian population sample of middle and elderly age // European Journal of Preventive Cardiology. – 2019.–Vol. 26, №S1. – P. S93.

293Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S. et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 7, №10. – P. 1475-1481.

294Gupta D.K., Shah A.M., Giugliano R.P. et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 // Eur. Heart J. – 2014. –Vol. 35, №22. – P. 1457-1465.

295Nielsen J.B., Pietersen A., Graff C. et al. Risk of atrial fibrillation as a function of the electrocardiographic PR interval: Results from the Copenhagen ECG Study // Heart Rhythm. – 2013. – Vol. 10, №9. – P. 1249-1256.

296Cortez D., Baturova M., Lindgren A. et al. Atrial time and voltage dispersion are both needed to predict new-onset atrial fibrillation in ischemic stroke patients // BMC Cardiovasc. Disord. – 2017. – Vol. 17(1). –P. 1-21.

297Cabrera S., Vallès E., Benito B. et al. Simple predictors for new onset atrial fibrillation // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 221. –P. 515-520.

298Nyman K., Granér M., Pentikäinen M.O. et al. Metabolic syndrome associates with left atrial dysfunction // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2018. –Vol. 28, №7. – P. 727-734.

299Tremblay-Gravel M., White M., Roy D. et al. Blood Pressure and Atrial Fibrillation: A Combined AF-CHF and AFFIRM Analysis: Blood Pressure and Atrial Fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2015. –Vol. 26, №5. –P. 509-514.

300Пат. 2634246 РФ. Способ прогнозирования развития жизнеопасных предсердных аритмий у пациентов с гипертонической болезнью//В.М. Митрохин В.М., А.Г. Камкин, В.Е. Казанский и др.; опубли. 24.10.17, Бюл. №30. – 10с.

301Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.* –2018. –Vol. 36, №10. –P. 1953-2041.

302Пат. 229060 РФ. Способ прогнозирования возникновения пароксизмальной фибрилляции предсердий/ Б.А. Татарский, И.В. Воробьев; опубл. 27.12.06, Бюл.№36.–8с.

303Mogensen U.M., Jhund P.S., Abraham W.T. et al. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, №20. – P. 2490-2500.

304Chiang C.E., Naditch-Brûlé L., Murin J. et al. Distribution and Risk Profile of Paroxysmal, Persistent, and Permanent Atrial Fibrillation in Routine Clinical Practice: Insight From the Real-Life Global Survey Evaluating Patients With Atrial Fibrillation International Registry // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2012. – Vol. 5, №4. – P. 632-639.

305Barsukov A.V., Glukhovskoi D.V., Zobnina M.P. et al. Left ventricular hypertrophy as a marker of adverse cardiovascular risk in persons of various age groups//*Adv Gerontol.* –2014.– Vol.27, №4.–P.763-770.

306Proietti M., Boriani G., Laroche C. et al. Self-reported physical activity and major adverse events in patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) General Registry // *Europace.* –2016.–Vol.19, №4.–P.535-543.

307Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.W. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES // *Eur. HeartJ.* – 2015. –Vol. 36, №5. –P. 281-288.

308Gijssberts C.M., Seneviratna A., deCarvalho L.P. et al. Ethnicity Modifies Associations between Cardiovascular Risk Factors and Disease Severity in Parallel Dutch and Singapore Coronary Cohorts // *PLoS One.*– 2015.–Vol. №10(7).– P. e0132278.

309Kanchi R., Perlman S.E., Chernov C., et al. Gender and Race Disparities in Cardiovascular Disease Risk Factors among New York City Adults: New York City Health and Nutrition Examination Survey (NYC HANES) 2013-2014 // *J Urban Health.* –2018. –Vol. 95, №6. –P.801-812.

310Ganesan A.N., Chew D.P., Hartshorne T. et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis // *Eur. HeartJ.* – 2016. –Vol. 37, №20. –P. 1591-1602.

311January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* –2019. –Vol. 140, №2.–P.125-151.

312De With R.R., Marcos E.G., Van Gelder I.C. et al. Atrial fibrillation progression and outcome in patients with young-onset atrial fibrillation // EP Eur. –2018. –Vol. 20, №11. –P. 1750-1757.

313Blum S., Aeschbacher S., Meyre P. et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation progression: A systematic review and meta-analysis // Heart Rhythm. – 2019. – Vol. 16, №4. – P. 502-510.

314Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. –Vol. 50, №22. –P. 2156-2161.

315Boyd A.C., Schiller N.B., Leung D. et al. Atrial Dilation and Altered Function Are Mediated by Age and Diastolic Function But Not Before the Eighth Decade // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2011. –Vol. 4, №3. –P. 234-242.

316McGann C., Akoum N., Patel A. et al. Atrial Fibrillation Ablation Outcome Is Predicted by Left Atrial Remodeling on MRI // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 23-30.

317Ribeiro W.N., Yamada A.T., Grupi C.J., et al. Premature atrial and ventricular complexes in outpatients referred from a primary care facility // PLoS One. –2018.– Vol.13, №9. –P. e0204246.

318Larsen B.S., Kumarathurai P., Falkenberg J. et al. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation // J Am Coll Cardiol. –2015.–Vol.66(3).–P. 232-241.

319D. Conen, M. Adam, F. Roche, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors // Circulation. – 2012. –Vol.126, №19.–P.2302-2308.

320Иванов С.Ю., Бондаренко Б.Б. Возможность прогнозирования трансформации пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную форму у больных ишемической болезнью сердца на фоне консервативного лечения // Трансляционная медицина.–2017.– №4(3).–С.5-11

321Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice // Arch Cardiovasc Dis. – 2015. – Vol. 108, №4. –P. 269-276.

322Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А. Особенности течения и прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и экстракардиальной патологией // Сибирский научный медицинский журнал.–2019.–№39(2).–С.86-91.

323Abed H.S., Wittert G.A., Leong D.P. et al. Effect of Weight Reduction and Cardiometabolic Risk Factor Management on Symptom Burden and Severity in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Clinical Trial // JAMA. –2013. –Vol. 310(19). –P. 2050-2060.

324Zimetbaum P., Reynolds M.R., Ho K.K. et al. Impact of a practice guideline for patients with atrial fibrillation on medical resource utilization and costs // Am. J. Cardiol. – 2003.– Vol. 92, №6. – P. 677-681.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт внедрения в практику здравоохранения

СОГЛАСОВАНО
Руководитель
Управления здравоохранения
Актюбинской области

« 17 » 10



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по НКР
ЗГМУ имени Марата Оспанова

Г.А. Смагулова
10 2019 г



АКТ № 50

внедрения научно-исследовательской работы

ГКП «Городская поликлиника №3» на ПХВ ГУ «УЗ Актюбинской области»
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Прогнозирование фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией в условиях ПМСП»

Работа включена из диссертационного исследования «Распространенность и структура факторов риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией», утвержденного протоколом Ученого совета №3 (730) от 25 октября 2016 г.

Форма внедрения шкала вероятности наличия фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией

Ответственный за внедрение и исполнитель докторант по специальности «6 D 110100 – Медицина», кардиолог Ж.Ш. Тлегенова, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 Б.К. Жолдин

Эффективность внедрения лечебно – диагностическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение Предлагаемый метод прогнозирования позволит на основе демографических показателей, клинического осмотра, антропометрических измерений, результатов биохимического исследования выделить среди больных артериальной гипертензией группу лиц с индивидуальным высоким риском фибрилляции предсердий и рекомендовать им скрининг на фибрилляцию предсердий с использованием мониторинга ЭКГ и альтернативных методов документирования фибрилляции предсердий. Своевременное обнаружение ФП позволит назначить эффективное лечение для предупреждения грозных осложнений, как ишемический инсульт, ХСН, внемозговые ТЭО, смерть. Шкала создана на основе теста со следующими характеристиками: чувствительность 15,1%, специфичность 99,3%, прогностическая ценность отрицательного результата 95,1%, прогностическая ценность положительного результата 57,1%, отношение правдоподобия для положительного теста 21,5, отношение правдоподобия для отрицательного результата 1,18, точность 94,5%. Площадь под ROC кривой 88% (95%ДИ:84-92).

Срок внедрения 2019 г

Председатель комиссии:

Руководитель ГП №3

Члены комиссии:

Руководитель кафедры внутренних болезней №2

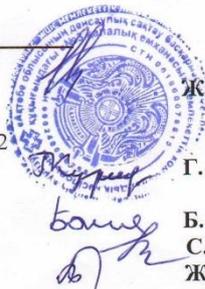
ЗКМУ имени Марата Оспанова

Профессор кафедры внутренних болезней № 2

ЗКМУ имени Марата Оспанова

Кардиолог ГП № 3

Докторант



Ж.К. Нармухамедов

Г. Л. Курманалина

Б. К. Жолдин

С.К. Шарафутдинова

Ж.Ш. Тлегенова

Н ПРО БКМУ 605-03-19. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.

Ф ПРО ЗКМУ 605-03-19. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО

Руководитель
Управления здравоохранения
Актюбинской области

« 09 » _____ 2019 г.



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по НКР
ЗКМУ имени Марата Оспанова

Г.А. Смагулова

« 09 » _____ 2019 г.



АКТ №40

внедрения научно-исследовательской работы

Медицинский Центр ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра внутренних болезней №2

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Прогнозирование вероятности пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией»

Работа включена из диссертационного исследования «Распространенность и структура факторов риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией», утвержденного протоколом Ученого совета №3 (730) от 25 октября 2016 г.

Форма внедрения лекции и практические занятия у слушателей курса профессиональной переподготовки «Кардиология», ТУ «Избранные вопросы кардиологии», резидентов-кардиологов в рамках модуля «Кардиология амбулаторно-поликлиническая, взрослая»

Ответственный за внедрение и исполнитель докторант по специальности «6 D 110100 – Медицина», кардиолог Ж.Ш. Тлегенова, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 Б.К. Жолдин

Эффективность внедрения лечебно – диагностическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение Предлагаемый метод прогнозирования позволит на основе демографических, клинических, антропометрических, биохимических, ЭХОКГ, неинвазивных электрофизиологических методов исследования, оценки депрессии и тревоги по шкале HADS выделить среди больных артериальной гипертензией группу лиц с индивидуальным высоким риском наличия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) и рекомендовать им скрининг на ФП с использованием мониторингирования ЭКГ и альтернативных методов документирования ФП. Своевременное обнаружение ФП позволит назначить эффективное лечение для предупреждения грозных осложнений, как ишемический инсульт, ХСН, внекраниальные ТЭО, смерть. Тест обладает чувствительностью 68,6%; специфичностью 85,5%; прогностической ценностью отрицательного результата 87,5%; прогностической ценностью положительного результата 79,5%; отношением правдоподобия для положительного теста 9,3; отношением правдоподобия для отрицательного результата 2,9; точностью 85,5%. Площадь под ROC кривой 0,91 (95%ДИ:0,88-0,94).

Срок внедрения _____ 2019 г.

Председатель комиссии:

Зам. Руководителя по лечебной работе
МЦ ЗКМУ имени Марата Оспанова

Члены комиссии:

Руководитель кафедры ВБ №2
ЗКМУ имени Марата Оспанова
Профессор кафедры ВБ № 2
ЗКМУ имени Марата Оспанова
Докторант PhD



И. В. Гордышева

Г. Л. Курманалина

Б. К. Жолдин
Ж.Ш. Тлегенова

Н ПРО БҚМУ 605-03-19. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-19. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО
Руководитель
Управления здравоохранения
Актюбинской области

А.А.Калиев
« 15/09/2019 г.



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по НКР
ЗКМУ имени Марата Оспанова

Г.А. Смагулова
2019 г.



АКТ № 42

внедрения научно-исследовательской работы

Медицинский Центр ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра внутренних болезней №2
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Предикторы прогрессирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией»

Работа включена из диссертационного исследования «Распространенность и структура факторов риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией», утвержденного протоколом Ученого совета №3 (730) от 25 октября 2016 г.

Форма внедрения лекции и практические занятия у слушателей курса профессиональной переподготовки «Кардиология», ТУ «Избранные вопросы кардиологии», резидентов-кардиологов в рамках модуля «Кардиология амбулаторно-поликлиническая, взрослая»

Ответственный за внедрение и исполнитель докторант по специальности «6 D 110100 – Медицина», кардиолог Ж.Ш. Тлегенова, к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 Б.К. Жолдин

Эффективность внедрения лечебно – диагностическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение Использование предикторов прогрессирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, созданных на основе клинических, эхокардиографических, неинвазивных электрофизиологических методов исследования позволит более четко информировать пациентов, их семьи о возможных рисках, более адекватно выбирать обследование и стратегию лечения, рационально использовать ограниченные ресурсы системы здравоохранения.

Срок внедрения 2019 год

Председатель комиссии:
Руководитель МЦ ЗКМУ
имени Марата Оспанова

Члены комиссии:
Руководитель кафедры ВБ №2
ЗКМУ имени Марата Оспанова
Профессор кафедры ВБ №2
ЗКМУ имени Марата Оспанова

Докторант PhD



И. В. Гордышева

Г. Л. Курманалина

Б. К. Жолдин

Ж.Ш. Тлегенова

Н ПРО БҚММУ 605-03-19. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКГМУ 605-03-19. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО
Руководитель Актюбинского
Областного управления
Здравоохранения

А.А. Калиев
2019 г.



УТВЕРЖДАЮ
Проректор по клинической и научной
работе ЗКМУ имени Марата Оспанова

Г.А. Смагулова
2019 г.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы
ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 4» Управление здравоохранения Актюбинской
области

(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения «Школа для больных с фибрилляцией предсердий».

Работа выполнена: в инициативном порядке.

Работа включена: из научно-исследовательской работы Тлегеновой Ж.Ш., выполненной в рамках программы докторантуры PhD, специальность 6D110100 «Медицина». Тема диссертации «Распространенность и структура факторов риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией» утверждена Ученым Советом ЗКГМУ имени Марата Оспанова, протокол № 3 (730) от 25 октября 2016г.

Форма внедрения Интерактивная школа для больных с фибрилляцией предсердий. Программа занятий в школе состоит из 3-х разделов: «Фибрилляция предсердий: симптомы, своевременная диагностика, самоконтроль»; «Факторы риска, способствующие развитию ФП»; « Долгосрочная терапия. Совместное принятие решений». Каждое занятие состоит из вступительной части, теоретических сведений, тренинга практических навыков. В конце занятия предусматривается время для ответов на вопросы пациентов. Длительность занятия не более 40 мин. Занятия рекомендуется проводить на базе амбулаторно-поликлинического учреждения или кардиологического/терапевтического отделения стационара. Кабинет должен быть оснащен столом, стульями на 7-10 человек, компьютером, мультимедийным оборудованием, доской, тонометром, весами, ростометром, сантиметровой лентой. Занятия могут проводить врачи- кардиологи, резиденты-кардиологи.

Ответственный за внедрение и исполнитель докторант кафедры внутренних болезней №2, кардиолог Тлегенова Ж. Ш.

Эффективность внедрения лечебно – профилактическая

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение эффективность обучения в «Школе» рекомендуется оценивать по динамике информированности пациента о своем заболевании и приверженности к медикаментозному лечению и наличию навыков по контролю своего состояния. «Школа» рекомендуется к внедрению во всех ГП г. Актобе.

Срок внедрения 2019 г

Председатель комиссии:

Руководитель ГП №4

Члены комиссии (ответственные за внедрение):

Руководитель кафедры внутренних болезней №2

ЗКГМУ имени Марата Оспанова

Профессор кафедры внутренних болезней № 2

ЗКГМУ имени Марата Оспанова

Докторант PhD



М.М. Нуртазин

Г. Л. Курманалина

Б. К. Жолдин

Ж.Ш. Тлегенова

Н ПРО БКМУ 605-03-19. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-19. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

Акт внедрения в учебный процесс

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебно-воспитательной работе
ЗКМУ им. Марата Оспанова
Л.М. Жамалиева
« 25 » 06 2019 г.



АКТ
внедрения результатов научных исследований в учебный процесс
№ 999 « 25 » 06 2019 г.

Основание: выписка из протокола № 14 от 31 мая 2019г. заседания кафедры внутренних болезней № 2, выписка из протокола № 5 от 21 июня 2019 г. заседания Академического Комитета по магистратуре и докторантуре Департамента послевузовского образования и международного сотрудничества ЗКМУ имени Марата Оспанова.

Место проведения: медицинский центр ЗКМУ имени Марата Оспанова, кафедра внутренних болезней № 2

Наименование предложения: Внедрение в учебный процесс данных обзора литературы «Модифицируемые факторы риска, ассоциированные с фибрилляцией предсердий» и результатов оригинального исследования «Распространенность фибрилляции предсердий и ассоциированные факторы у больных артериальной гипертензией в условиях первичной медико-санитарной помощи».

Работа выполнена: в рамках образовательной программы докторантуры PhD, специальность 6D110100 «Медицина» (научно-педагогическое направление), тема диссертации «Распространенность и структура факторов риска фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией».

Специальность: резидентура 6R110300 «Кардиология, в т ч детская»

Дисциплина (Модуль): Кардиология амбулаторно-поликлиническая, взрослая
Содержание внедрения: В рамках клинического разбора «Фибрилляция предсердий у больного с артериальной гипертензией» рассматриваются немодифицируемые и модифицируемые факторы риска, связанные с развитием и прогрессированием фибрилляции предсердий (ФП) у лиц с артериальной гипертензией. Приводятся целевые значения с классом рекомендаций и уровнем доказательности для каждого модифицируемого фактора риска. На примере результатов оригинального исследования демонстрируются данные реальной клинической практики учреждений ПМСП г. Актобе.

Исполнитель: докторант 3 года обучения, специальности 6D 110100, кардиолог Ж.Ш. Тлегенова
Сроки внедрения: июнь 2019 г.

Эффективность внедрения: Выявление на амбулаторно – поликлиническом этапе лиц, имеющих высокий риск развития ФП, проведение у них активных профилактических мероприятий с целью устранения модифицируемых факторов риска, а также раннее выявление бессимптомных эпизодов ФП является приоритетным направлением в борьбе с эпидемией ФП, как с медицинской, социальной, так и экономической точки зрения.

Предложения, замечания, осуществляющего внедрение: Данные, приведенные в обзоре литературы, соответствуют принципам превентивной медицины и отражают достижения современной кардиологии, что позволит адаптировать результаты к существующим образовательным технологиям в медицине. Данные оригинального исследования могут быть использованы при разработке дифференцированного подхода к профилактике фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией.

Руководитель кафедры: _____ Г.Л. Курманалина
Председатель АК: _____ Г.К. Кошмаганбетова
Руководитель ДАР: _____ С.С. Курмангалиева
Исполнитель: _____ Ж.Ш. Тлегенова

Н ПРО БҚММУ 705-50-17. Оқу процесіне ғылыми зерттеу нәтижелерін енгізу актісі. Бесінші басылым.
Ф ПРО ЗКГМУ 705-50-17. Акт внедрения результатов научных исследований в учебный процесс. Издание пятое.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Уведомление о положительном результате формальной экспертизы



2154616

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІНІҢ
"ҰЛТТЫҚ ЗИЯТКЕРЛІК МЕНШІК
ИНСТИТУТЫ"
ШАРУАШЫЛЫҚ ЖҮРГІЗУ
ҚҰҚЫҒЫНДАҒЫ РЕСПУБЛИКАЛЫҚ
МЕМЛЕКЕТТІК КӘСІПОРНЫ



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ
ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ»
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Коргалжын тас жолы, 3Б ғимараты, Нұр-Сұлтан қ. Қазақстан Республикасы,
010000
Тел: (7172) 62 15 04 62 15 91
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: kazpatent@kazpatent.kz

шоссе Коргалжин, здание 3Б, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,
010000
Тел: (7172) 62 15 04 62 15 91
<http://www.kazpatent.kz>, e-mail: kazpatent@kazpatent.kz

Хат алмасу кезінде 23.12.2019
№ 2019/0947.1 патентіне сілтеме беруді сұраймыз

Ашимова Жанат Болатбековна
ул. В.И. Пацаева 2, г. Актобе, Актобинская
область, 030019 janko.14.88@mail.ru



При пересылке просим сослаться на заявку
№ 2019/0947.1 от 23.12.2019

Шығыс №

878

Уведомление о положительном результате формальной экспертизы

Бет

Қолы

Настоящим РГП «НИИС» уведомляет заявителя о том, что формальная
экспертиза по заявке на изобретение «Способ прогнозирования возникновения
фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией» завершена.

(21) 2019/0947.1

(22) 23.12.2019

(71) Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский
университет имени Марата Оспанова» (KZ)

(72) Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна (KZ); Жолдин Бекболат (KZ); Абдрахманов
Аян Сулейменович (KZ)

Согласно пункту 7 статьи 22 Патентного закона Республики Казахстан (далее - Закон) экспертиза
заявки по существу производится при условии предоставления в экспертную организацию документа,
подтверждающего оплату экспертизы заявки по существу в течение трех месяцев с даты
направления данного уведомления.

При неоплате экспертизы по существу в указанный срок заявка считается отозванной.

В соответствии с пунктом 13 статьи 22 Закона сроки, пропущенные заявителем, могут быть
восстановлены экспертной организацией при представлении документа об оплате восстановления
пропущенного срока. Ходатайство о восстановлении срока может быть подано заявителем не
позднее двенадцати месяцев со дня истечения пропущенного срока.

Начальник управления

Д. Алимжанова

Главный эксперт

К. Искакова

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 4117 от «19» июня 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ТЛЕГЕНОВА ЖЕНИСГУЛЬ ШИМБУЛАТОВНА, ЖОЛДИН БЕКБОЛАТ , АБДРАХМАНОВ АЯН
СУЛЕЙМЕНОВИЧ

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **СКРИНИНГ НА ФИБРИЛЛЯЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ**

Дата создания объекта: **01.01.2018**



Құжат түпнұсқасының <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП  **Оспанов Е.К.**

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

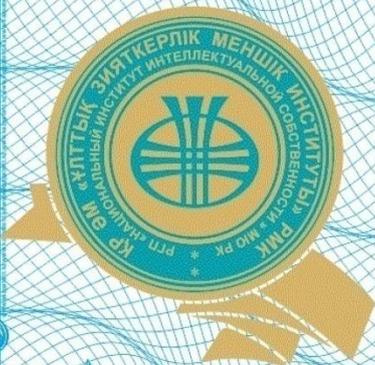
№ 5756 от «11» октября 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
**ТЛЕГЕНОВА ЖЕНИСГУЛЬ ШИМБУЛАТОВНА, ЖОЛДИН БЕКБОЛАТ , АБДРАХМАНОВ АЯН
СУЛЕЙМЕНОВИЧ**

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С
ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

Дата создания объекта: **01.04.2019**



Құжат тұлғасына қатысты <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Абулкаиров Н. А.

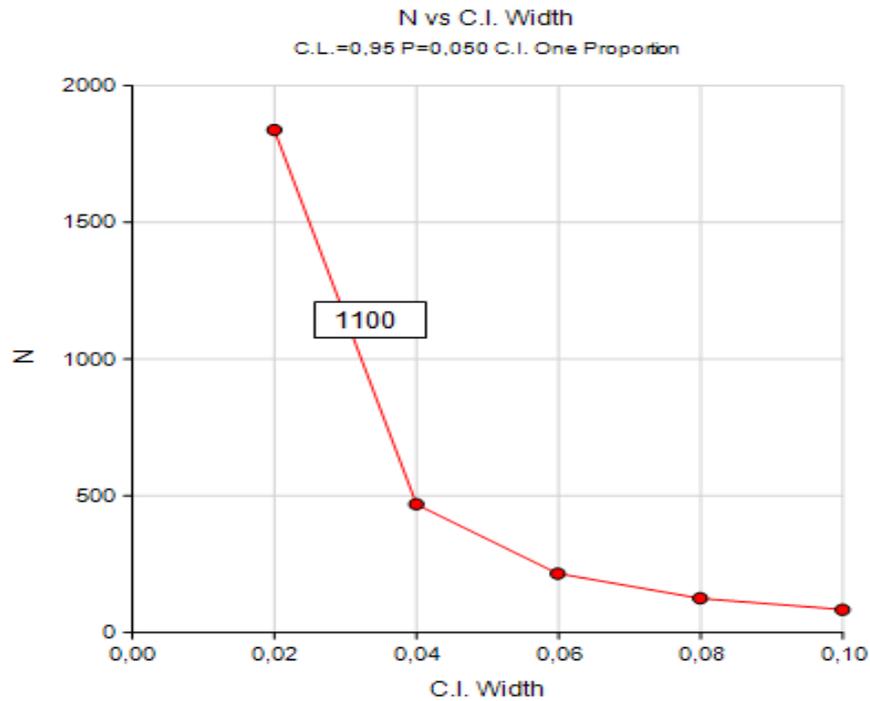
ПРИЛОЖЕНИЕ Г



Рисунок Г.1 – Общая схема исследования

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Расчет размера выборки



Confidence Intervals for One Proportion

Design Tab

Solve For: Sample Size = 1100

Confidence Interval Formula: Score (Wilson)

Interval Type: Two-Sided

Confidence Level (1 - Alpha): 0,95

Confidence Interval Width (Two-Sided): 0,03

P (Proportion): 0,05

Рисунок Д.1 – Связь между точностью оценки распространенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и размером выборки

Power	N	Pent N X=1	P0	P1	Odds Ratio	R Squared	Alpha	Beta
0,79999	26571	5	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20001
0,79997	14045	10	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20003
0,79997	9930	15	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20003
0,79998	7925	20	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20002
0,79994	6772	25	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20006
0,79988	6055	30	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20012
0,79997	5598	35	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20003
0,79993	5313	40	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20007
0,79992	5159	45	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20008
0,79993	5115	50	0,300	0,340	1,200	0,150	0,050	0,20007
0,79997	7530	5	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20003
0,79993	3986	10	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20007
0,79982	2822	15	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20018
0,79973	2255	20	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20027
0,79984	1930	25	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20016
0,79953	1727	30	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20047
0,79993	1599	35	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20007
0,79982	1519	40	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20018
0,79956	1476	45	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20044
0,79981	1465	50	0,300	0,375	1,400	0,150	0,050	0,20019
0,79980	3754	5	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20020
0,79973	1990	10	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20027
0,79978	1411	15	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20022
0,79963	1113	20	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20037
0,79938	967	25	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20062
0,79952	866	30	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20048
0,79967	803	35	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20033
0,79932	763	40	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20068
0,79914	742	45	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20086
0,79947	737	50	0,300	0,407	1,600	0,150	0,050	0,20053
0,79977	2349	5	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20023
0,79952	1247	10	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20048
0,79966	885	15	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20034
0,79942	709	20	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20058
0,79926	608	25	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20074
0,79942	545	30	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20058
0,79926	505	35	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20074
0,79903	481	40	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20097
0,79899	468	45	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20101
0,79969	465	50	0,300	0,435	1,800	0,150	0,050	0,20031
0,79979	1660	5	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20021
0,79924	882	10	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20076
0,79905	627	15	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20095
0,79942	503	20	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20058
0,79893	431	25	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20107
0,79832	387	30	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20168
0,79931	359	35	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20069
0,79880	342	40	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20120
0,79976	333	45	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20024
0,79815	330	50	0,300	0,462	2,000	0,150	0,050	0,20185

Таблица Д.1–Минимальный размер выборки для получения статистически значимых ОШ для математической модели, которая объясняет 15% вариабельности зависимой переменной фибрилляция предсердий

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Таблица Е.1 – Интерфейс калькулятора для оценки риска фибрилляции предсердий для различных клинических ситуаций у больных артериальной гипертензией

возраст ≥ 70 лет	европ. нац.	АО	курение	СД	Не эффективное лечение АГ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²		0,027119717	0
0	0	0	0	1	1	0			
возраст ≥ 70 лет	европ. нац.	АО	курение	СД	Не эффективное лечение АГ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²		0,037687891	0
1	0	0	0	0	0	0			
возраст ≥ 70 лет	европ. нац.	АО	курение	СД	Не эффективное лечение АГ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²		0,251618278	1
1	0	0	0	1	1	0			

X₁ – возраст ≥ 70 лет (0 – нет, 1 – да);

X₂ – европейская национальность (0 – нет, 1 – да);

X₃ – абдоминальное ожирение 88/102 см (0 – нет, 1 – да)

X₄ – курение (0 – нет, 1 – да);

X₅ – сахарный диабет (0 – нет, 1 – да);

X₆ – неэффективное лечение АГ, САД ≥ 140 и ДАД ≥ 90 мм рт ст (0 – нет, 1 – да);

X₇ – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (0 – нет, 1 – да)

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Характеристика тестов

Test	Disease		n	Disease		Total	
	Present			Absent	n		
Positive	True Positive	a=	<input type="text" value="47"/>	False Positive	c=	<input type="text" value="249"/>	a + c = 296
Negative	False Negative	b=	<input type="text" value="6"/>	True Negative	d=	<input type="text" value="632"/>	b + d = 638
Total			a + b = 53			c + d = 881	

Disease prevalence

If the ratio of cases in the Disease Present and Disease Absent groups does not reflect the disease prevalence, enter:

disease prevalence (%):

а

Results

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	88.68%	76.97% to 95.73%
Specificity	71.74%	68.64% to 74.69%
Positive Likelihood Ratio	3.14	2.72 to 3.62
Negative Likelihood Ratio	0.16	0.07 to 0.34
Disease prevalence (*)	5.70%	
Positive Predictive Value (*)	15.94%	14.12% to 17.95%
Negative Predictive Value (*)	99.06%	98.01% to 99.55%
Accuracy (*)	72.70%	69.72% to 75.54%

б

а –квалификационная таблица фактических и прогнозируемых частот, полученная в выборке №1(ГП); б – характеристика модели для прогнозирования фибрилляции предсердий в условиях ГП

Рисунок Ж.1 – Характеристика диагностических тестов, лист 1

Test	Disease				Total
	Present	n	Absent	n	
Positive	True Positive	a=75	False Positive	c=40	a + c = 115
Negative	False Negative	b=27	True Negative	d=204	b + d = 231
Total		a + b = 102		c + d = 244	

Disease prevalence

If the ratio of cases in the Disease Present and Disease Absent groups does not reflect the disease prevalence, enter:

В

Results

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	73.53%	63.87% to 81.78%
Specificity	83.61%	78.35% to 88.02%
Positive Likelihood Ratio	4.49	3.30 to 6.09
Negative Likelihood Ratio	0.32	0.23 to 0.44
Disease prevalence (*)	29.50%	
Positive Predictive Value (*)	65.24%	58.01% to 71.83%
Negative Predictive Value (*)	88.30%	84.46% to 91.29%
Accuracy (*)	80.63%	76.07% to 84.66%

Г

в – квалификационная таблица фактических и прогнозируемых частот, полученная на выборке №2 (простая модель); г–характеристика модели для прогнозирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (простая модель)

Рисунок Ж.1, лист 2

Test	Disease				Total
	Present	n	Absent	n	
Positive	True Positive	a=95	False Positive	c=58	a + c = 153
Negative	False Negative	b=7	True Negative	d=186	b + d = 193
Total		a + b = 102		c + d = 244	

Disease prevalence

If the ratio of cases in the Disease Present and Disease Absent groups does not reflect the disease prevalence, enter:

disease prevalence (%): 29.5

Test

Д

Results

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	93.14%	86.37% to 97.20%
Specificity	76.23%	70.38% to 81.43%
Positive Likelihood Ratio	3.92	3.11 to 4.94
Negative Likelihood Ratio	0.09	0.04 to 0.18
Disease prevalence (*)	29.50%	
Positive Predictive Value (*)	62.11%	56.55% to 67.38%
Negative Predictive Value (*)	96.37%	92.83% to 98.20%
Accuracy (*)	81.22%	76.70% to 85.19%

е

д-квалификационная таблица фактических и прогнозируемых частот, полученная на выборке №2 (развернутая модель); е-характеристика модели для прогнозирования пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (развернутая модель)

Рисунок Ж.1, лист 3

Примечания

1ГП – городские поликлиники г. Актобе.

2МЦ ЗКМУ – медицинский центр Западно-Казахстанского медицинского университета