

На правах рукописи

ИОНИН ВАЛЕРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ:
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ,
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2024

Работа выполнена на кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Баранова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Сайганов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор университета, кафедра госпитальной терапии и кардиологии им М.С. Кушаковского, заведующий кафедрой.

Чумакова Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования, профессор кафедры.

Напалков Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра факультетской терапии №1, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.050.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.lspbgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Беляева Ольга Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых часто встречающихся нарушений ритма сердца, распространенность которого у взрослых составляет от 2 до 4% (Hindricks G. et al., 2021; Joglar J.A. et al., 2023). Данная аритмия является важной медико-социальной проблемой, поскольку способствует увеличению числа госпитализаций, инвалидизации, смертности, снижению когнитивной функции и качества жизни пациентов, а также увеличению экономических затрат на лечение больных (Кобалава Ж.Д. с соавт., 2019; Ардашев А.В. с соавт., 2021; Joglar J.A. et al., 2023). Выделяют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска ФП, к немодифицируемым факторам относятся: возраст старше 65 лет, мужской пол и наследственная предрасположенность. Опубликованы данные, согласно которым отягощенная наследственность по ФП повышает риск развития этой аритмии у родственников первой степени родства на 21,4% (Pastori D. et al., 2020). Исследование с участием более 1 миллиона человек выявило 142 независимых варианта в 111 локусах, соответствующих 151 гену-кандидату, потенциально участвующих в патогенезе ФП (Nielsen J.V. et al., 2018). Вместе с тем, генетические предикторы ФП и других сердечно-сосудистых заболеваний могут сочетаться, осложняя выбор генов-кандидатов при данной аритмии.

Среди модифицируемых факторов риска ФП наибольшее значение имеют артериальная гипертензия (АГ) и ожирение (Hindricks G. et al., 2021; Joglar J.A. et al., 2023; Mancía G. et al., 2023). При ФП часто встречаются и другие компоненты метаболического синдрома (МС) – нарушения углеводного и липидного обмена, а ожирение нередко сочетается с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) (Rafaqat S. et al., 2021; Lin C.H. et al., 2022). По данным эпидемиологических исследований наличие МС значительно увеличивает риск развития ФП (Ahn H.J. et al., 2021). Распространенность МС и его компонентов в России высока, что может способствовать росту заболеваемости ФП в российской популяции (Ротарь О.П. с соавт., 2012). АГ и ожирение вызывают ремоделирование сердца, хроническое субклиническое воспаление и фиброз миокарда. В последнее время активно изучается роль биомаркеров фиброза и воспаления в развитии ФП, в том числе при метаболических нарушениях (Hijazi Z. et al., 2018; Georgakopoulos C. et al., 2019). Однако значение провоспалительных и профиброгенных субстанций при ФП в сочетании с МС не определено.

Существует мнение, что ФП может возникать также вследствие активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В частности, повышенная концентрация альдостерона в крови стимулирует развитие фиброза и увеличивает риск развития ФП (Tsai C.H. et al., 2021). Активность РААС может определяться носительством определенных генотипов генов, оперирующих в этой системе (Tsai C.T. et al., 2004). Ранее установлена связь Т аллеля rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) с риском ФП (Павлова О.С. с соавт., 2016; Wang X. et al., 2019; Gouissem I. et al., 2022). Вместе с тем, распределение генотипов и встречаемость аллелей rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы у пациентов с ФП и МС, в том числе в Северо-Западном регионе России, не изучена. Ангиотензин II и альдостерон увеличивают экспрессию трансформирующего фактора роста-бета1 (TGF-beta1) – ключевого фактора сигнального каскада фиброгенеза в миокарде предсердий (Lichtman M.K. et al., 2016). Существуют данные, свидетельствующие о том, что носительство аллеля G(+915) гена трансформирующего фактора роста-бета1 (*TGFBI*) ассоциировано с повышенной секрецией TGF-beta1 и кардиоваскулярными нарушениями (Wang Y. et al., 2010, Barsova R.M. et al., 2012). Связь вариантов гена *TGFBI* и ФП изучена недостаточно, а при анализе данных генетических исследований необходимо учитывать возможную популяционную вариабельность (Zheng W.X., 2013). Современные рекомендации по ведению больных с ФП определяют стратегию лечения, а выбор тактики зависит от наличия коморбидной патологии у больного, то есть требует персонализированного подхода. Можно полагать, что наличие ожирения, неконтролируемой АГ, сахарного диабета (СД) могут определять недостаточную эффективность антиаритмической терапии (ААТ) и радиочастотной аблации (РЧА), вместе с

тем, проведенные в последние годы исследования не выявили предикторы эффективности антиаритмической терапии (Mohanty S. et al., 2012; Joglar J.A. et al., 2023).

Исходя из этого, комплексное изучение клинико-морфометрических и молекулярно-генетических предикторов развития и прогрессирования ФП у пациентов с МС актуально, а определение факторов риска прогрессирования аритмии и прогнозирования отсутствия эффекта от медикаментозной и интервенционной терапии может иметь большое значение для кардиологии.

Степень разработанности темы исследования

В поисковой системе National Library of Medicine (PubMed®) по запросу «фибрилляция предсердий и метаболический синдром» представлено 502 публикации, включая 35 клинических исследований и 7 мета-анализов по данной проблеме, а наибольшее число статей опубликовано после 2019 года. При поиске в российской электронной системе публикаций eLibrary.ru по ключевому слову «фибрилляция предсердий» за все время опубликовано 4196 статей, а при включении в поиск термина «метаболический синдром» выявлено лишь 256 работ, посвященных данной теме. Ранее исследовалась роль факторов риска и отдельных компонентов метаболического синдрома в развитии фибрилляции предсердий, в том числе провоспалительных и профиброгенных маркеров. Однако, до настоящего времени нет четкого представления о патогенетических механизмах формирования фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме.

Несмотря на наличие клинических рекомендаций по фибрилляции предсердий, ожирению, артериальной гипертензии, нарушениям липидного и углеводного обменов, не вполне определены подходы к персонализированному ведению больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом.

Согласно информации, представленной в базе данных RUSeq, частота аллеля T rs1799998 варианта гена *CYP11B2* в общей популяции Европейской части России составляет 0,47, а аллельная частота для варианта rs1800471 гена *TGFBI* не установлена. Аллельная частота rs1799998 варианта гена *CYP11B2* и rs1800471 варианта гена *TGFBI* у больных с ФП в сочетании с метаболическим синдромом в российской популяции не изучена. Исследований, посвященных изучению роли генов *CYP11B2* и *TGFBI* в развитии фиброза миокарда и оценке прогностического значения этих генов у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом, ранее не проводилось.

Таким образом, работ, посвященных комплексному изучению молекулярно-генетических механизмов, клинических и морфометрических особенностей формирования и прогрессирования фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом, не найдено.

Цель исследования

Определить молекулярно-генетические предикторы развития, прогрессирования фибрилляции предсердий и разработать персонализированный подход к лечению фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом.

Задачи исследования

1. Изучить встречаемость фибрилляции предсердий, компонентов метаболического синдрома, других факторов риска данной аритмии и проанализировать терапию на амбулаторном этапе лечения пациентов г. Санкт-Петербурга.

2. Установить особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом и определить прогностическую роль эпикардальной жировой ткани, показателей, характеризующих сосудистую жесткость и нарушений дыхания во сне, в развитии данной аритмии.

3. Установить распределение генотипов и аллельную частоту генов альдостеронсинтазы (rs1799998 вариант) и трансформирующего фактора роста-бета1 (rs1800471 вариант); определить концентрацию альдостерона и TGF-beta1 у больных с фибрилляцией предсердий с метаболическим синдромом, без метаболического синдрома, в группе сравнения; выявить молекулярно-генетические предикторы развития,

прогрессирования фибрилляции предсердий и отсутствия эффективности медикаментозной терапии и интервенционного лечения.

4. Определить концентрацию провоспалительных и профиброгенных биомаркеров, циркулирующих в крови больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом, и установить влияние этих факторов на ремоделирование сердечно-сосудистой системы, прогрессирование фибрилляции предсердий и эффективность лечения.

5. Оценить степень выраженности и распространенность фиброза миокарда левого предсердия и установить факторы, влияющие на его формирование у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом.

6. Выявить предикторы развития, прогрессирования фибрилляции предсердий, риска сердечно-сосудистых осложнений, определить возможные причины отсутствия эффекта антиаритмической фармакотерапии и радиочастотной абляции устьев легочных вен и разработать алгоритм персонализированного выбора лечения пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом.

Научная новизна исследования

На основании комплексного изучения патогенетических механизмов развития и прогрессирования фибрилляции предсердий, впервые установлены предикторы высокого риска развития этой аритмии у пациентов с метаболическим синдромом – высокие значения интерлейкина-6, галектина-3 и N-концевого предшественника коллагена III типа в крови.

У больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом впервые установлено распределение генотипов и встречаемость аллелей rs1800471 варианта гена *TGFBI* и rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы в Северо-Западном регионе Российской Федерации и доказано, что у пациентов с метаболическим синдромом – носителей GG(+915) генотипа rs1800471 варианта гена *TGFBI* риск фибрилляции предсердий в 2,4 раза выше, чем у носителей других генотипов этого гена.

Впервые показано, что наличие G аллеля rs1800471 варианта гена *TGFBI* у пациентов с метаболическим синдромом ассоциировано с высокой концентрацией в крови трансформирующего фактора роста-бета1, что у этих больных повышает риск первого пароксизма фибрилляции предсердий. На основании полученных данных впервые доказано, что у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом носительство генотипа (-344)TT и аллеля T rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы ассоциировано с увеличением концентрации альдостерона в крови и повышением риска диффузного фиброза миокарда левого предсердия, отсутствием эффекта от антиаритмической фармакотерапии и рецидивами фибрилляции предсердий в течение года после радиочастотной абляции устьев легочных вен.

У больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом впервые установлено, что наиболее значимыми маркерами, увеличивающими риск диффузного фиброза миокарда левого предсердия, являются высокие концентрации галектина-3 и альдостерона. У пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом в сочетании с обструктивными нарушениями дыхания во сне маркерами диффузного фиброза миокарда левого предсердия являются высокие концентрации в крови ростового фактора дифференцировки-15, галектина-3 и N-концевых предшественников коллагена I, III типов. Впервые предложена формула оценки степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом, включающая концентрацию в крови ростового фактора дифференцировки-15, толщину эпикардальной жировой ткани и индекс апноэ/гипопноэ во сне.

Установлен ранее неизвестный фактор риска трансформации пароксизмальной фибрилляции предсердий в персистирующую или постоянную форму у пациентов с метаболическим синдромом – высокая концентрация в крови N-концевого предшественника коллагена III типа. Получены новые данные о предикторах развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта или нефатального инсульта у пациентов с фибрилляцией

предсердий в сочетании с метаболическим синдромом – увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани и концентрации в крови ростового фактора дифференцировки-15.

В работе впервые установлены прогностические факторы недостаточной эффективности антиаритмической терапии у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом – давность аритмии свыше четырех лет и высокая концентрация интерлейкина-6 в крови. Доказано, что риск рецидива фибрилляции предсердий в течение года после изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной абляции у пациентов с метаболическим синдромом определяется увеличенной толщиной эпикардиальной жировой ткани, высокой концентрацией галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15 в крови, наличием (-344)ГТ и аллеля T rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы.

На основании полученных данных создан алгоритм персонализированного выбора стратегии контроля синусового ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены научные представления о патогенетических механизмах развития и прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом. Установлены молекулярно-генетические, морфометрические и клинические предикторы формирования фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме: биомаркеры фиброза (трансформирующий фактор роста-бета1, галектин-3, альдостерон, N-концевой предшественник коллагена III типа) и воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок), наличие определенных генотипов вариантов генов трансформирующего фактора роста-бета1 и альдостеронсинтазы, толщина эпикардиальной жировой ткани и степень тяжести obstructивных нарушений дыхания во сне. Выявлены молекулярно-генетические факторы, влияющие на формирование распространенного и выраженного фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Установлены предикторы неэффективности антиаритмической фармакотерапии у больных с метаболическим синдромом – длительность фибрилляции предсердий более четырех лет, увеличенный индекс объема левого предсердия, высокая концентрация интерлейкина-6 в крови и носительство генотипа (-344)ГТ и аллеля T rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы. Определены маркеры риска рецидива фибрилляции предсердий в течение года после радиочастотной изоляции устьев легочных вен у пациентов с метаболическим синдромом – высокие концентрации галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15, увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани, гомозиготное и гетерозиготное носительство аллеля T rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы.

Риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом обусловлен увеличением числа компонентов метаболического синдрома и толщины эпикардиальной жировой ткани, повышением концентрации в крови ростового фактора дифференцировки-15.

Разработан и предложен к применению алгоритм персонализированной тактики ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом. Сведения об установленных предикторах развития, прогрессирования, прогнозирования эффективности антиаритмической фармакотерапии и интервенционного лечения у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом могут быть использованы в практическом здравоохранении для оптимизации тактики ведения этих пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование было выполнено на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и включало 3 этапа.

На **первом этапе** (ретроспективное исследование) из 34 878 медицинских карт пациентов кардиологического профиля – жителей Санкт-Петербурга отобраны медицинские документы 3134 больных с ФП, у которых проведен анализ встречаемости метаболического

синдрома и его компонентов, коморбидных заболеваний, проанализирована адекватность антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

На **втором этапе** (одномоментное сравнительное исследование, проведенное по принципу «случай-контроль») обследованные были разделены на 4 группы: больные с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом (n=208), больные с фибрилляцией предсердий без метаболического синдрома (n=77), пациенты с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (n=233) и практически здоровые обследованные без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=182). Всем включенным в исследование проведено комплексное обследование, в котором, наряду с клинико-анамнестическими и физикальными данными, оценивались показатели лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований.

На **третьем этапе** (проспективное исследование) проведено наблюдение за обследованными в трех группах: наблюдение в течение 5 лет за обследованными без фибрилляции предсердий с целью выявления аритмии и факторов риска ее развития (n=550); наблюдение в течение 12-ти месяцев за пациентами с фибрилляцией предсердий после радиочастотной аблации устьев легочных вен с целью определения предикторов отсутствия эффекта и выявления факторов риска рецидива аритмии (n=135); наблюдение в течение 5 лет за пациентами с фибрилляцией предсердий с целью определения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт или нефатальный инсульт) для оптимизации персонализированного подхода к лечению (n=320).

Комплекс методов, использованных в исследовании, соответствует современному уровню обследования больных в кардиологии, а применяемые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования. Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ № 17-75-30052, НИОКТР № 223020200608-1 и НИОКТР № 123022700073-7.

Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность фибрилляции предсердий у жителей Санкт-Петербурга на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи высока и в последние годы отмечается отчетливое увеличение частоты данного нарушения ритма. Компоненты метаболического синдрома (артериальная гипертензия и ожирение) – наиболее часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с фибрилляцией предсердий. Риск развития фибрилляции предсердий в значительной степени обусловлен наличием метаболического синдрома, а прогрессирование аритмии и риск сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме возрастает с увеличением числа его компонентов, длительности метаболического синдрома, выраженности эпикардального ожирения, распространенностью и тяжестью фиброза миокарда левого предсердия.

2. Молекулярно-генетическими факторами, участвующими в патогенезе фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом являются: вариант rs1800471 гена трансформирующего фактора роста-бета1, вариант rs1799998 гена альдостеронсинтазы, циркулирующие в крови маркеры воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок) и фиброза (трансформирующий фактор роста-бета1, альдостерон, ростовой фактор дифференцировки-15, галектин-3, N-концевой предшественник коллагена III типа), повышение концентрации которых ассоциировано с увеличением толщины эпикардиальной жировой ткани.

3. Предикторами отсутствия эффекта антиаритмической фармакотерапии у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом, наряду с длительностью фибрилляции предсердий и увеличением индекса объема левого предсердия, являются: гетеро- или гомозиготное носительство аллеля T rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы и повышение концентрации в крови интерлейкина-6, а увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани, повышение концентраций в крови галектина-3 и ростового фактора дифференцировки-15, наличие гетеро- или гомозиготного носительства аллеля T rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы позволяют прогнозировать риск рецидива данной аритмии в течение года после радиочастотной аблации и определяет персонализированный подход к ведению этих пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая достоверность полученных результатов и обоснованность выводов обеспечиваются использованием в исследовании современных и общепринятых методов, адекватных заявленной цели и задачам; использованием сертифицированных реагентов и оборудования; тщательным планированием дизайна исследования; использованием методов статистического анализа, соответствующих дизайну исследования; согласованностью полученных результатов и их сопоставимостью с результатами других авторов; обсуждением результатов исследований на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследований в ведущих рецензируемых научных журналах. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Международных и Российских конференциях: 28-й и 29-й Европейских встречах по Артериальной гипертензии и Кардиоваскулярной профилактике (Барселона, Испания, 2018), (Милан, Италия, 2019); 22-й Конгресс Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) (Милан, Италия, 2018); 87-й Конгресс Европейской ассоциации атеросклероза (EAS) (Маастрихт, Нидерланды, 2019); Конгресс Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) (онлайн, 2021); XIII и XIV Международный конгресс «Кардиостим» 2018, 2020 (Санкт-Петербург); Форум молодых аритмологов 2018 (Санкт-Петербург); 4-й и 5-й Международный форум антикоагулянтной и антиагрегантной терапии (ФАКТ plus) (Москва, 2019, 2020); Российский национальный конгресс кардиологов (с международным участием, 2019); «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям» 2019 (Екатеринбург); V Российская научно-практическая конференция «Клиническая сомнология» 2019 (Москва); 27-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2020); Российский национальный конгресс кардиологов (Казань, 2020); I Научно-практическая конференция терапевтов Амурской области 2021 (Благовещенск); IX-й Всероссийский съезд аритмологов (Санкт-Петербург, 2021); Региональный конгресс РКО 2022 — новые вызовы и новые достижения, посвященный 60-летию Российского кардиологического общества 2022 (Белгород); III Всероссийская конференция «Каспийские Встречи. Передовые технологии в области диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний» (Астрахань, 2022); Российский национальный конгресс кардиологов: Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет (Казань, 2022); 4-й Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2023); Санкт-Петербургский междисциплинарный Конгресс с международным участием: Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания (Санкт-Петербург, 2023); X съезд кардиологов Сибирского Федерального Округа «Сибирская кардиология 2023: новые вызовы и пути развития» (Иркутск, 2023); Российский национальный конгресс кардиологов: Российское кардиологическое общество – 60 лет на страже сердца (Москва, 2023).

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал во всех этапах выполнения научной работы: формировании цели, задач и разработке дизайна основных этапов исследования, в разработке анкет, создании базы данных, организации обследования и наблюдения за пациентами. Автором лично проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, а также анализ результатов молекулярно-генетических исследований. Научное обоснование, обобщение полученных результатов, статистическая обработка данных и публикация основных результатов, а также написание и оформление диссертации выполнены лично автором.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 19 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (из которых 13 статей опубликованы в журналах индексируемых в SCOPUS), а также 1 статья в иностранном журнале (Q1) и 2 учебно-методических пособия.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу амбулаторного консультативно-диагностического центра поликлиники № 31 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 460 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 123 таблицы и 43 рисунка. Указатель литературы включает 617 источников: 89 российских и 528 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и включало 3 этапа.

На первом этапе (ретроспективное исследование) из 34 878 медицинских карт пациентов кардиологического профиля – жителей Санкт-Петербурга отобраны медицинские документы 3134 больных с ФП, у которых проведен анализ встречаемости метаболического синдрома и его компонентов, коморбидных заболеваний, проанализирована адекватность антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

На втором этапе (одномоментное сравнительное исследование, проведенное по принципу «случай-контроль») обследованные были разделены на 4 группы: больные с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом (n=208), больные с фибрилляцией предсердий без метаболического синдрома (n=77), пациенты с метаболическим синдромом без фибрилляции предсердий (n=233) и практически здоровые обследованные без сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (n=182).

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 35 до 65 лет; МС, установленный согласно критериям Международной Федерации специалистов по сахарному диабету (IDF, 2005) при наличии 3-х и более компонентов (для пациентов с МС); ФП, документально зарегистрированная по данным 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) или 12-канального суточного мониторирования ЭКГ (для больных с ФП); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: клапанная патология (митральная недостаточность 2-й и более высокой степени, митральный стеноз, аортальная недостаточность 2-й и более высокой степени, аортальный стеноз) и врожденные пороки сердца; клинически значимая и/или подтвержденная по результатам исследований с физической нагрузкой ИБС, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда; ХСН II-IV функционального класса, ХСН с ФВ менее 50%, острая сердечная недостаточность или декомпенсация ХСН; травмы, операции и хирургические вмешательства на сердце; патология щитовидной железы, первичный альдостеронизм, синдром Иценко-Кушинга и другие эндокринные заболевания, являющиеся причиной вторичной АГ; СД, для лечения которого необходима инсулинотерапия или с уровнем гликозилированного гемоглобина более 10%; патология легких, печени и почек с нарушением их функции и развитием недостаточности данных органов; системные и острые воспалительные заболевания, а также хронические заболевания в стадии обострения; онкологические заболевания на момент включения в исследование и ранее в анамнезе; беременность и лактация у женщин; любые формы наркомании и алкоголизма; отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам, включенным во второй и третий этапы исследования, проведено комплексное обследование, в котором, наряду с клинико-anamnestическими и физикальными данными, оценивались показатели лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических исследований. Эхокардиографическое исследование проводилось трансторакально на аппарате Vivid 7 General Electric (США). Толщину эпикардальной жировой ткани (ТЭЖ) измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы в течение 3 сердечных циклов. Оценка сосудистого ремоделирования выполнялась у 760 обследованных с помощью сфигмоманометра VaSera VS-1500N (Fukuda, Япония) и апланационная тонометрия на аппарате Sphygmocor CvMS (AtCor Medical Pty. Ltd., Австралия). Всем обследованным проводился скрининг СОАС с помощью опросника STOP-BANG и при выявлении среднего или высокого риска СОАС выполнялось кардиореспираторное мониторирование во время сна (KPM) SOMNOlab 2 Polygraphy system (Loewenstein Medical, Weinmann, Германия).

Образцы плазмы и сыворотки крови, предназначенные для определения биомаркеров фиброза (TGF-beta1, галектин-3, альдостерон, GDF-15, CTGF, PINP, PIIINP) и воспаления (ФНО-альфа, ИЛ-6, СРБ, КТ-1) были центрифугированы после взятия крови и хранились в морозильной камере при температуре – 40 °С для дальнейшего определения концентрации изучаемых биомаркеров с помощью стандартных наборов иммуноферментного анализа.

В исследование генетических факторов риска ФП у пациентов с МС включено 526 обследованных, которым проведено определение вариантов rs1799998 C(-344)T гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) и вариантов rs1800471 G(+915)C гена трансформирующего фактора роста-бета1 (*TGFBI*). В данный фрагмент исследования включены 111 больных с ФП и МС, 121 пациент с МС без ФП и 66 пациентов с ФП без МС. Группу контроля составили 228 обследованных без патологии сердечно-сосудистой системы, метаболических нарушений и ФП.

Перед выполнением РЧА в условиях рентгеноперационной с использованием нефлюороскопической системы электроанатомического картирования CARTO 3 (Biosense Webster, USA) проводилась оценка фиброза левого предсердия (ЛП) у 79 пациентов. Пороговое значение напряжения 0,2-0,5 мВ трактовалось как выраженный фиброз (область низкого напряжения), участки с напряжением 0,5-0,7 как легкий/умеренный фиброз, а области с вольтажом >0,7 мВ как нефиброзный миокард (область нормального напряжения).

На третьем этапе (проспективное исследование) проведено наблюдение за обследованными в трех группах: наблюдение в течение 5 лет за обследованными без фибрилляции предсердий с целью выявления аритмии и факторов риска ее развития (n=550); наблюдение в течение 12-ти месяцев за пациентами с фибрилляцией предсердий после радиочастотной абляции устьев легочных вен с целью определения предикторов отсутствия эффекта и выявления факторов риска рецидива аритмии (n=135); наблюдение в течение 5 лет за пациентами с фибрилляцией предсердий с целью определения комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт или нефатальный инсульт) для оптимизации персонализированного подхода к лечению (n=320).

Статистический анализ

Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова (для больших выборок) и Шапиро-Уилка (для малых выборок). В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M)±стандартное отклонение (σ). Для сравнения в независимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильных интервалов (25%-75%), а для сравнения в независимых группах таких показателей использован непараметрический U-тест Манна-Уитни. Множественные сравнения в группах (более двух) в параметрической статистике проводились с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а для

непараметрической статистики – критерий Краскала-Уоллиса. При этом учитывалась поправка Бонферрони. Сравнение частотных величин проводилось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. При оценке значимости коэффициента корреляции использованы критерии Пирсона (r) при нормальном распределении и Спирмана (Rho) при ненормальном распределении показателей. Также использовались методы линейного однофакторного и многофакторного регрессионного анализов при оценке влияния факторов на количественные переменные для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным с расчетом отношения шансов (ОШ). Для расчета влияния независимых переменных (предикторов) на зависимую переменную (событие) с бинарным значением (0 или 1) использовался метод логистической регрессии. Расчет относительного риска (ОР) также проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Для определения точки разделения параметров и порогового значения показателей строилась характеристическая кривая (ROC), площадь под которой (AUC) представлена в виде ее значения \pm стандартное отклонение и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения AnalystSoft Inc., StatPlus:mac (версия 8.0.4.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Первый этап исследования включал ретроспективный анализ данных пациентов с ФП был выполнен в когорте пациентов амбулаторного ($n=1822$) и стационарного ($n=1312$) этапов оказания медицинской помощи на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Для получения данных была использована электронная медицинская документация и архив историй болезней в период с 2014 по 2018 годы. При ретроспективном анализе изучено 24 215 обращений пациентов к кардиологам амбулаторного отделения поликлиники г. Санкт-Петербурга в период с 2014 по 2018 годы. С помощью программы электронного ведения медицинской документации отобрана когорта пациентов ($n=1883$) с указанием ФП в диагнозе. У 61/1883 (3,2%) пациентов с предварительным диагнозом ФП при обследовании данная аритмия не была зарегистрирована. В итоговый ретроспективный анализ были включены только данные больных с подтвержденной ФП ($n=1822$). Встречаемость ФП при обращении к кардиологам амбулаторно-поликлинического отделения в период с 2014 по 2018 годы составила 1822/24215 (7,5%). При анализе встречаемости ФП в практике кардиолога амбулаторного отделения поликлиники в течение 5-летнего периода был выявлен рост числа обращений к кардиологу пациентов с ФП по отношению к общему числу обратившихся, что представлено на рисунке 1.

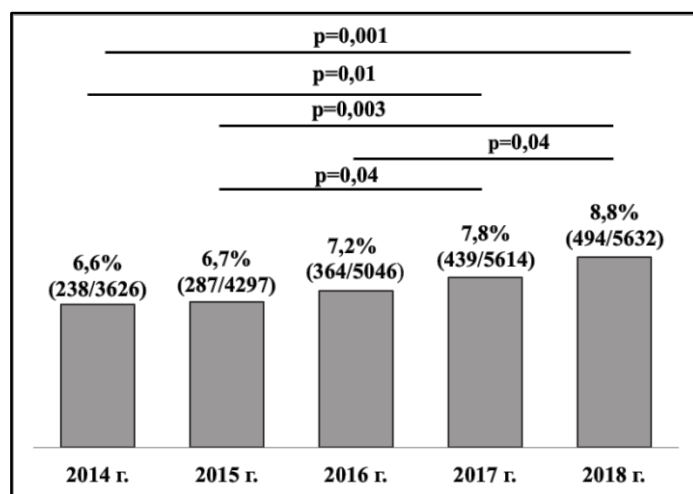


Рисунок 1 – Встречаемость фибрилляции предсердий у пациентов, обратившихся на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи к кардиологу в период с 2014 по 2018 гг.

Доля пациентов с ФП на амбулаторном приеме у кардиолога в течение 5-летнего периода с 2014 по 2018 годы увеличилась в 1,3 раза (238/3626 (6,6%) в 2014 г. и 494/5632 (8,8%) в 2018 г.; $p=0,001$). Выявлены различия по частоте ФП среди мужчин и женщин изученной когорты пациентов. Среди амбулаторных пациентов с ФП преобладали женщины – 1072/1822 (58,8%), а аритмия у мужчин наблюдалась реже – у 750/1822 (41,2%); $p=0,00001$). Следовательно, частота ФП у женщин в амбулаторной практике кардиолога была выше в 2 раза, чем у мужчин (ОШ=2,04; 95% ДИ 1,79-2,33, $p=0,00001$). При анализе возраста пациентов с ФП было выявлено, что преобладали пациенты пожилого 782/1822 (42,9%) и старческого 684/1822 (37,5%) возраста. Число пациентов молодого и среднего возраста составило 47/1822 (2,6%) и 276/1822 (15,2%) соответственно, а долгожителей – 33/1822 (1,8%). Средний возраст пациентов с ФП на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи – $69,8 \pm 11,7$ лет.

При анализе гендерных различий установлено, что встречаемость ФП у женщин 60 лет и старше выше, чем у мужчин (947/1499 (63,2%) и 552/1434 (38,5%); $p=0,00001$), а среди пациентов с ФП моложе 60 лет чаще встречались мужчины, чем женщины (198/323 (61,3%) и 125/323 (38,7%); $p=0,00001$). Установлено, что в когорте амбулаторных пациентов в возрасте до 60 лет мужчины имели в 2,5 раза более высокую вероятность ФП, чем женщины (ОШ=2,51; 95% ДИ 1,83-3,44, $p=0,00001$). В то же время среди пациентов обследованной когорты в возрасте 60 лет и старше женщины имели более высокую вероятность ФП, чем мужчины (ОШ=2,94; 95% ДИ 2,543,41, $p=0,00001$). Большинство амбулаторных пациентов имели неклапанную форму ФП 1783/1822 (97,9%), а ФП в сочетании с митральным стенозом или протезированием митрального клапана встречалась у 39/1822 (2,1%) пациентов.

В ретроспективный анализ данных пациентов с ФП были включены пациенты, госпитализированные в клинику терапии факультетской ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. По данным ретроспективного анализа 10 663 историй болезней пациентов, госпитализированных в период с 2014 по 2018 годы в терапевтическое, кардиологическое и эндокринологическое отделения клиники, ФП встречалась у 1312/10663 (12,3%) пациентов. Доли пациентов с ФП по отношению к общему числу госпитализированных пациентов в каждый исследуемый год различались и составили: в 2014 году – 206/2132 (9,7%), в 2015 году – 280/2332 (12,0%), в 2016 году – 206/2132 (9,7%), в 2017 году – 283/2088 (13,6%), а в 2018 году – 213/1679 (12,7%). Следовательно, доля пациентов с ФП, госпитализированных в клинику в течение анализируемого 5-летнего периода с 2014 по 2018 годы увеличилась в 1,4 раза (206/2132 (9,7%) в 2014 г. и 283/2088 (13,6%) в 2018 г.; $p=0,004$). Средний возраст госпитализированных пациентов с ФП составил $69,7 \pm 10,5$ лет. У госпитализированных больных с ФП патология митрального клапана (механический протез клапана, митральный стеноз средней или тяжелой степени) встречалась у 46/1312 (3,5%) больных, неклапанная форма ФП отмечена у большинства пациентов – 96,5%. При сравнении основных данных пациентов с ФП, получавших медицинскую помощь на амбулаторном и госпитальном этапах, установлено, что встречаемость ФП у госпитализированных в стационар пациентов выше, чем у пациентов, обращающихся за помощью на амбулаторном этапе (1312/10663 (12,3%) и 1822/24215 (7,5%), соответственно; $p=0,0001$).

Профилактика инсульта и системных тромбоэмболий является важнейшей задачей при лечении пациентов с ФП. При ретроспективном анализе полученных данных пациентов амбулаторного этапа оказания медицинской помощи выявлено, что у 209/1822 (11,5%) пациентов были указания в анамнезе на ранее перенесенный ишемический инсульт и/или ТИА. Частота тромбоэмболий была выше у пациентов 60 лет и старше, чем у больных моложе 60 лет (12,4% и 7,1% соответственно; $p=0,009$). У пациентов с неклапанной формой ФП в когорте амбулаторных больных средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc составил $3,7 \pm 1,8$. У 91/1783 (5,1%) пациентов с неклапанной формой ФП число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc было равно 0, то есть риск инсульта у них был низким и антикоагулянтная терапия (АКТ) не была показана. Число мужчин с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc и женщин с 2 баллами (включая женский пол) составило 198/1783 (11,1%). Число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc 2 и более у мужчин и 3 и более у женщин было у 1494/1783 (83,8%) пациентов с неклапанной формой ФП. При

анализе полученных данных установлено, что антикоагулянтная терапия (АКТ) проводилась в 1275/1822 (69,9%) случаев. Установлено, что более половины пациентов (109/205 (53,1%) с 1 баллом (мужчины) и 2 баллами (женщины) по шкале CHA₂DS₂VASc получали АКТ. При ретроспективной оценке данных пациентов амбулаторного этапа наблюдения и лечения было установлено, что среди пациентов с ФП, перенёсших в анамнезе инсульт или ТИА, у 28/209 (13,4%) больных не была назначена АКТ, среди них в 15/28 (53,6%) случаев был диагностирован ишемический инсульт, в 9/28 (32,1%) – ТИА, а у 4/28 (14,3%) пациентов верифицирован геморрагический инсульт. Риск кровотечений по шкале HAS-BLED составил 2,0±1,1 балла. Высокий риск кровотечений (3 и более баллов) имели 495/1822 (27,2%) пациентов. У пациентов с ФП и наличием показаний АКТ не была назначена 392/1525 (25,7%) пациентов, большинству из них (278/1525 (18,2%) была рекомендована антиагрегантная терапия, а 114/1525 (7,5%) больных не получали антитромботическую терапию. АКТ проводилась с применением ПОАК у 87,4% больных (1114/1275), а варфарина – у 12,6% пациентов (161/1275). В период с 2014 по 2018 год на амбулаторном этапе лечения ривароксабан использовался в 52,6% случаев (586/1114), апиксабан – у 34,1% пациентов (380/1114), а дабигатрана этексилат – у 13,3% больных с ФП (148/1114).

В инструкции для каждого ПОАК указаны 2 режима дозирования с указанием показаний для снижения дозы. Анализ частоты назначения ПОАК в полной и сниженной дозе, в том числе с учетом показаний для снижения, показал следующее. Ривароксабан в дозе 20 мг в сутки получали 370/586 (63,1%) пациентов, сниженную дозу 15 мг в сутки 180/586 (30,7%) пациентов. Следует отметить, что у 160/586 (27,3%) больных сниженная доза ривароксабана 15 мг в сутки была назначена необоснованно. Кроме того, 34/586 (5,8%) пациентов получали ривароксабан однократно в дозе 10 мг в сутки, и 2/586 (0,3%) пациентов – 2,5 мг 2 раза в сутки, несмотря на то, что данные дозы не зарегистрированы для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП. Следовательно, (196/586) 33,4% пациентов с ФП и высоким риском инсульта получали необоснованно сниженные дозы ривароксабана. Апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в день принимали 198/380 (52,1%) пациентов, в сниженной дозе 2,5 мг 2 раза в сутки – 182/380 (47,9%). Наличие 2-х и более факторов с показанием к снижению дозы наблюдалось только у 18/380 (4,7%) и в 164/380 (43,2%) случаев сниженная доза апиксабана назначена необоснованно. Дабигатрана этексилат принимали 148 пациентов, из них в дозе 150 мг 2 раза в сутки – 75/148 (50,7%), в дозе 110 мг 2 раза в сутки – 49,3% (73/148). Показания к применению сниженной дозы препарата (возраст 80 и старше) выявлены у 17/148 (11,5%) пациентов. Факторы, при которых доза может быть снижена по усмотрению врача, имели 35/148 (23,7%) больных, из них 2 фактора – у 4/148 (2,7%), 1 фактор – у 31/148 (21,0%). У 14,2% пациентов (21/148) назначение сниженной дозы дабигатрана этексилата не имело оснований. Следовательно, назначение апиксабана больным с ФП в необоснованной дозе наблюдалось чаще, чем ривароксабана (164/380 (43,2%) и 196/586 (33,5%), p=0,0001) и чаще, чем дабигатрана (164/380 (43,2%) и 21/148 (14,2%), p=0,0001).

Анализ историй болезней пациентов с ФП, госпитализированных в клинику, выявил, что из 1312 больных с ФП неклапанная форма аритмии выявлена у 1261/1312 (96,1%) пациентов. Риск инсульта и системных эмболий по шкале CHA₂DS₂VASc у пациентов составил 4,7±1,5 баллов. Терапия антикоагулянтами была показана 1127/1261 (89,4%) больных с неклапанной ФП, так как они имели высокий риск инсульта. Умеренный риск ТЭО выявлен у 93/1261 (7,4%) больных с ФП. Доля пациентов, имевших низкий риск инсульта (по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин 0 баллов, а у женщин 1 балл), составила только 32/1261 (2,5%). Риск кровотечений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, у больных с неклапанной ФП составил 1,6±1,1 баллов.

При изучении данных пациентов на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи за этот же период времени доля больных с умеренным риском ТЭО (по шкале CHA₂DS₂VASc мужчины имели 1 балл, а женщины – 2 балла) была выше, чем у пациентов, госпитализированных в клинику (198/1783 (11,1%) и 93/1261 (7,4%), p=0,0001). Установлено, что наиболее частым единственным фактором риска ТЭО у пациентов с ФП, госпитализированных в стационар, была АГ 81/93 (87,1%), реже сосудистые заболевания – 4/93

(4,3%) или СД – 2/93 (2,2%). Анализ дополнительных факторов риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и 1 баллом по шкале CHA₂DS₂VASc у мужчин и 2 баллами у женщин, позволил установить, что наиболее распространенными факторами являются: дилатация левого предсердия – 76/93 (81,7%), ожирение – 38/93 (40,9%) и персистирующая или постоянная формы ФП – 35/93 (37,6%). Сочетание нескольких дополнительных факторов риска встречалось у 57/93 (61,3%) пациентов. Несмотря на минимальное число баллов по шкале CHA₂DS₂VASc (1 балл у мужчин и 2 балла у женщин), 48/93 (51,6%) пациентов получали АКТ до госпитализации и 67/93 (72,0%) больным была рекомендована терапия антикоагулянтами при выписке из стационара. Из числа больных с умеренным и высоким риском ТЭО лишь 665/1229 (54,1%) пациентов с ФП получали АКТ на момент госпитализации в стационар. При ретроспективной оценке риска ТЭО установлено, что терапия антикоагулянтами была показана 1127/1261 (89,4%) больных с неклапанной ФП, так как они имели высокий риск инсульта (по шкале CHA₂DS₂VASc мужчины имели 2 и более баллов, а женщины – 3 и более баллов). При этом АКТ получали 599/1127 (53,2%) больных из тех пациентов, кому это лечение было несомненно показано из-за высокого риска инсульта и 52/102 (51,0%) пациентов из тех, у кого АКТ следовало рассмотреть. Риск кровотечений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, в когорте больных с неклапанной ФП составил 1,6±1,1 балл.

До госпитализации в стационар варфарин получали 281/665 (42,3%) пациента. Международное нормализованное отношение (МНО) на момент госпитализации в целевом диапазоне (2,0–3,0) было у 111/281 (39,5%) пациентов. Чаще всего регистрировалось МНО менее целевых значений, то есть менее 2,0 – у 126/281 (44,8%), передозировка АВК со значением МНО более 3,0 наблюдалась у 39/281 (13,9%) больных, а у 5/281 (1,8%) МНО не определялось за время госпитализации. Большинство пациентов с ФП, госпитализированных в стационар, для профилактики ТЭО на амбулаторном этапе получали ПОАК – 384/665 (57,7%), при этом ривароксабан был назначен 180/384 (46,9%) пациентам, дабигатрана этексилат – 110/384 (28,6%) больным, а апиксабан – 94/384 (24,5%) пациентам. Среди пациентов, получавших ПОАК в сниженной дозе, у 68/118 (57,6%) больных доза была снижена необоснованно, чаще всего в необоснованно низкой дозе назначался апиксабан – 22/28 (78,6%). Доля больных, получавших необоснованно сниженные дозы ПОАК, от числа пациентов, получавших эти антикоагулянты, составила 68/384 (17,7%) в том числе 22/94 (23,4%) для апиксабана, 18/110 (16,4%) для дабигатрана и 28/180 (15,6%) для ривароксабана ($p>0,05$).

При изучении частоты различных форм ФП установлено, что на амбулаторном этапе лечения пациенты с пароксизмальной ФП 1185/1822 (65,1%) встречались чаще, чем с постоянной формой аритмии 465/1822 (25,5%), и чаще, чем с персистирующей ФП – у 152/1822 (8,3%) ($p=0,0001$ во всех группах сравнения). Доля пациентов с постоянной формой ФП была больше, чем с персистирующей формой аритмии ($p=0,0001$). Установлено, что бессимптомная ФП встречалась у 56/254 (22%) пациентов, II класс по EHRA – у 132/254 (52%) больных, а III класс – у 66/254 (26%). На амбулаторном приеме IV класс EHRA не встречался. Антиаритмическая терапия (ААТ) у больных ФП в нашем исследовании применялась у 64,7% больных, причём наиболее часто использовались препараты II класса. Радиочастотная абляция (РЧА) устьев легочных вен была проведена ранее у 93/1822 (5,1%) пациентов и рекомендована по результатам обращения к кардиологу 12/1822 (0,7%) больным.

Проанализировав ретроспективно клинико-anamnestические данные 431/1307 (33%) пациентов с ФП без органических заболеваний сердца, установлено, что у 208/431 (48,3%) больных встречалось ожирение, а у 51/431 (11,8%) больных с ожирением выполнялась ранее РЧА и рецидивы пароксизмов ФП у этих больных наблюдались чаще, чем у пациентов без ожирения (18/24 (75,0%) и 16/27 (59,3%), $p=0,029$). Риск рецидива ФП у пациентов с ожирением выше в 4,4 раза (ОШ=4,4, ДИ 95% 1,31-14,51, $p=0,03$). При анализе распространенности компонентов метаболического синдрома у пациентов с недостаточной эффективностью ААТ установлено, что АГ встречалась у 55,6% ($n=65$), нарушения углеводного обмена у 33,3% пациентов ($n=39$), из которых СД был установлен у 13,7% пациентов ($n=16$), ожирение у 41,0%

(n=48), снижение уровня ХС ЛПВП у 27,4% пациентов (n=32), гипертриглицеридемия у 25,6% пациентов (n=30). У 55,6% (n=65) пациентов с отсутствием эффекта ААТ встречались 3 и более компонентов метаболического синдрома. У пациентов, госпитализированных с ухудшением ФП (n=144), ААТ была неэффективна у 121/144 (84%). Доля больных с пароксизмальной или персистирующей ФП и симптомным течением аритмии (EHRA II-IV), у которых следовало обсудить тактику контроля синусового ритма, составила 99/121 (81,8%). У 55/99 (55,6%) пациентов проведено изменение ААТ, однако у 38/78 (38,6%) ААТ не меняли. При отсутствии абсолютных противопоказаний к РЧА у пациентов, которым не меняли ААТ, аритмологом были консультированы 12/38 (31,5%), а РЧА была рекомендована 8/38 (21,0%).

Анализ медицинской документации амбулаторных пациентов с ФП позволил установить, что среди заболеваний, которые могут быть причиной данной аритмии, наиболее частые – АГ, ожирение и ИБС. Следует отметить, что встречаемость АГ была значимо выше, чем ИБС у пациентов с ФП на амбулаторном этапе (1556/1822 (85,4%) и 751/1822 (41,2%), соответственно; $p=0,0001$). При обработке информации электронных первичных документов амбулаторных пациентов с ФП было выявлено, что окружность талии не оценивается кардиологами, что не позволило оценить истинную распространенность абдоминального ожирения у пациентов с ФП. В то же время при оценке ожирения по данным ИМТ (30 и более $\text{кг}/\text{м}^2$) установлено, что встречаемость данного фактора риска ФП выше, чем ИБС у амбулаторных пациентов с ФП (934/1822 (51,3%) и 751/1822 (41,2%) соответственно; $p=0,0001$). Нарушения углеводного обмена выявлены у 412/1822 (22,6%) амбулаторных пациентов. При анализе причин ФП у пациентов, госпитализированных в стационар, установлено, что наиболее часто у этих больных встречались АГ – у 1234/1312 (94,1%) и ИБС – у 715/1312 (54,5%). Среди часто встречающихся ассоциированных с ФП патологических состояний у 591/1312 (45,2%) пациентов выявлено ожирение (ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$), в том числе у 272/1312 (20,8%) больных без ИБС. Нарушения углеводного обмена встречались у 47,3% (621/1312) пациентов с ФП, в том числе СД – у 30,0% (400/1312). Снижение ХС ЛПВП встречалось у 31,4% (412/1312) больных, а гипертриглицеридемия – у 24,8% пациентов (325/1312). При анализе динамики встречаемости компонентов МС в период с 2014 по 2018 год установлено, что АГ является наиболее часто встречающимся компонентом МС у пациентов с ФП. Выявлено значимое увеличение доли пациентов с ожирением среди больных с ФП в 2018 году по сравнению с 2014 годом (96/206 (46,6%) и 77/213 (36,2%) соответственно, ($p=0,03$)). Распространенность АГ, гипергликемии, снижения ХС ЛПВП и гипертриглицеридемии в динамике с 2014 по 2018 годы значимо не различались. Нами оценена динамика встречаемости числа компонентов МС у пациентов с ФП. Доля больных с 3 и более компонентами МС в 2018 году была больше, чем в 2014 году (66,1% и 43,2%, $p=0,032$), а вероятность ФП у больных с МС в течение 5 лет увеличилась в 2,6 раза (ОШ=2,6; 95% ДИ 1,16-5,69), $p=0,032$).

Второй этап исследования проводился по принципу одномоментного исследования по типу «случай-контроль» и включал сравнение антропометрических, лабораторных и инструментальных исследований пациентов с различным числом компонентов МС в сочетании и без ФП. В группы контроля были включены пациенты с ФП без компонентов МС и практически здоровые обследованные без МС и без ФП. Группы обследованных были сопоставимы по возрасту и в распределении по полу (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические, антропометрические и лабораторные данные пациентов с метаболическим синдромом и с фибрилляцией предсердий

Параметры	МС (-) ФП (-) n=182 (1)	МС (+) ФП (-) n=233 (2)	МС (-) ФП (+) n=112 (3)	МС (+) ФП (+) n=208 (4)	Статистическая значимость, p
Возраст, лет	51,3±8,6	53,7±9,3	55,6±6,8	54,3±7,2	$p_{1,2,3,4}=0,305$
Пол, муж/жен	80/102	110/123	50/62	105/103	$p_{1,2,3,4}=0,585$
Длительность МС, лет	–	9,1±1,6	–	12,6±1,6	$p_{2,4}=0,001$
Длительность ФП, лет	–	–	4,6±1,2	4,4±2,2	$p_{3,4}=0,265$

Продолжение таблицы 1

Параметры	МС (-)	МС (+)	МС (-)	МС (+)	Статистическая значимость, p
	ФП (-) n=182 (1)	ФП (-) n=233 (2)	ФП (+) n=112 (3)	ФП (+) n=208 (4)	
ИМТ, кг/м ²	22,5±4,8	34,1±8,6	24,9±3,5	32,3±6,6	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,098 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,003 p _{2,4} =0,089, p _{3,4} =0,0001
Общий ХС, ммоль/л	4,9±0,9	5,4±1,1	4,8±1,2	5,2±1,2	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,821 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,0001 p _{2,4} =0,689, p _{3,4} =0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,3	3,4±0,3	3,1±0,3	3,1±0,4	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001 p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,134 p _{2,4} =0,289, p _{3,4} =0,989
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,3	1,2±0,3	1,4±0,3	1,1±0,4	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,145 p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,089 p _{2,4} =0,689, p _{3,4} =0,001
ТГ, ммоль/л	1,0±0,3	2,1±0,8	1,3±0,4	1,7±1,2	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,585 p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,001, p _{3,4} =0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,6	6,1±1,2	5,1±0,4	6,0±1,4	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,087 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,678, p _{3,4} =0,001

Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий

Данные сравнения эхокардиографических параметров представлены в таблице 2. Размер ЛП, объемы и индексы объемов обоих предсердий у пациентов с ФП и МС больше, чем у пациентов с МС без ФП и больше, чем у обследованных без ФП и МС.

Таблица 2 – Эхокардиографические параметры у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и у обследованных без фибрилляции предсердий и метаболического синдрома

Параметры	МС (-) ФП (-) n=182 (1)	МС (+) ФП (-) n=233 (2)	МС (-) ФП (+) n=112 (3)	МС (+) ФП (+) n=208 (4)	Статистическая значимость, p	
					p _{1,2,3,4}	p _{1,2, p_{1,3, p_{1,4} p_{2,3, p_{2,4, p_{3,4}}}}}
Размер ЛП, Мм	34,8±4,1	43,3±4,8	42,5±4,6	47,3±5,2	0,00001	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,0001 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,201 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,0001
Объем ЛП, Мл	44,3±13,1	71,7±12,2	74,3±8,5	90,1±10,3	0,00001	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,0001 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,191 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	24,9±6,9	34,1±9,1	29,5±7,9	44,6±4,1	0,00001	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,0001 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,0001
Объем ПП, Мл	42,4±11,3	60,6±14,2	51,5±12,1	73,5±9,4	0,00001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,0001 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,0001
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,8±5,6	29,6±8,3	22,1±7,5	36,2±9,2	0,00001	p _{1,2} =0,01, p _{1,3} =0,0001 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,0001

Продолжение таблицы 2

Параметры		МС (-) ФП (-) n=182 (1)	МС (+) ФП (-) n=233 (2)	МС (-) ФП (+) n=112 (3)	МС (+) ФП (+) n=208 (4)	Статистическая значимость, p	
						p _{1,2,3,4}	p _{1,2, p_{1,3, p_{1,4} p_{2,3, p_{2,4, p_{3,4}}}}}
ИММ ЛЖ, г/м ²	муж.	82,5±4,3	109,9±7,8	93,5±4,3	117,4±10,1	0,0001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001 p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,001, p _{3,4} =0,001
	жен.	72,9±5,1	103,3±3,6	82,3±3,1	104,5±3,6	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001 p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,381, p _{3,4} =0,001
ФВ ЛЖ, %		64,3±6,9	64,6±6,6	62,7±6,9	62,7±8,6	0,071	–
Базальный размер ПЖ, мм		33,9±9,4	36,8±11,4	34,7±6,2	37,6±11,4	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,101 p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,001 p _{2,4} =0,081, p _{3,4} =0,001

При сравнении параметров ремоделирования обоих желудочков установлено, что ИММ ЛЖ и размер ПЖ у пациентов с ФП и МС и больных с МС без ФП больше, чем у обследованных без ФП и МС. Показатель ИММ ЛЖ только у мужчин с ФП и МС был больше, чем у больных с МС без ФП, а у женщин значимо не различался при сравнении в группах пациентов с МС. При анализе распространенности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с МС было установлено, что ГЛЖ у больных с ФП и МС встречалась чаще, чем у пациентов с МС без ФП (94/181 (51,1%) и 88/221 (39,8%), $p=0,016$), а наличие ГЛЖ увеличивало вероятность ФП в когорте пациентов с МС в 1,6 раза (ОШ=1,63; 95% ДИ 1,09-2,43, $p=0,016$).

Толщина эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ФП и МС больше, чем у пациентов с МС без ФП и больше, чем у обследованных без МС и без ФП. ТЭЖ у пациентов с ФП без МС была больше, чем у обследованных без ФП и без МС, что представлено на рисунке 2. Проведен анализ связи ТЭЖ с антропометрическими параметрами. Выявлена сильная положительная корреляция ТЭЖ с ОТ ($r=0,542$, $p=0,00001$), ИМТ ($r=0,495$, $p=0,00001$) и весом обследованных ($r=0,469$, $p=0,00001$). По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением наименее значимых предикторов установлено, что ТЭЖ имеет более значимую связь с ОТ ($Beta - 0,413$, $p=0,00001$) и ИМТ ($Beta - 0,161$, $p=0,02$).

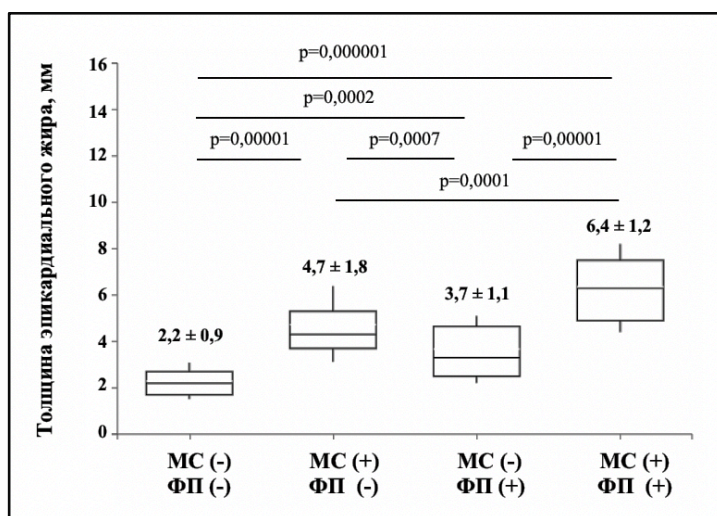


Рисунок 2 – Результаты сравнения толщины эпикардиального жира у пациентов с фибрилляцией предсердий, метаболическим синдромом и обследованных в группах контроля

При проведении корреляционного анализа установлено, что показатель ТЭЖ имеет статистически значимую связь со всеми основными изучаемыми параметрами ремоделирования камер и наиболее сильная корреляция была выявлена между ТЭЖ и размером ($r=0,549$, $p=0,00001$), а также объемом левого предсердия ($r=0,529$, $p=0,00001$). По результатам регрессионного анализа была подтверждена положительная связь ТЭЖ с размером ЛП ($Beta - 2,57$, $R^2 - 0,873$, $p=0,00001$), объемом ЛП ($Beta - 1,13$, $R^2 - 0,866$, $p=0,00001$) и объемом ПП ($Beta - 1,18$, $R^2 - 0,853$, $p=0,00001$).

При сравнении распространенности диастолической дисфункции ЛЖ у обследованных пациентов с МС ($n=383$) установлено, что встречаемость нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с ФП и МС выше, чем у больных с МС без ФП ($76/162$ ($46,9\%$) и $81/221$ ($36,7\%$), $p=0,041$). Наличие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с МС увеличивало вероятность ФП в 1,5 раза (ОШ= $1,53$; 95% ДИ $1,01-2,31$, $p=0,041$). Проведенный корреляционный анализ связи ТЭЖ с параметрами, характеризующими диастолическую функцию ЛЖ, позволил выявить отрицательную связь ТЭЖ с соотношением Е/А ($r= -0,429$, $p=0,00001$) и параметром e' ($r= -0,496$, $p=0,00001$). Установлена положительная связь ТЭЖ с давлением наполнения ЛЖ ($r=0,385$, $p=0,00001$). По результатам регрессионного анализа подтверждены выявленные связи ТЭЖ с Е/А ($Beta - 1,11$, $R^2 - 0,684$, $p=0,00001$), e' ($Beta - 1,28$, $R^2 - 0,698$, $p=0,00001$) и Е/ e' ($Beta - 1,49$, $R^2 - 0,833$, $p=0,00001$). По результату многофакторного регрессионного анализа с включением всех компонентов МС и пошаговым исключением менее значимых предикторов установлено, что на объем ЛП в большей степени влияет АГ ($Beta - 0,411$, $p=0,00001$) и в меньшей степени АО ($Beta - 0,102$, $p=0,019$), а влияние других компонентов МС не значимо. Подобный анализ также позволил установить, что из числа компонентов МС большее влияние на объем ПП оказывало АО ($Beta - 0,298$, $p=0,00001$), а в меньшей степени АГ ($Beta - 0,159$, $p=0,0002$), другие факторы не оказывали значимого влияния.

Сосудистое ремоделирование у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий

В исследование параметров сосудистого ремоделирования было включено 760 пациентов, так как определение этих показателей с помощью использованного оборудования возможно только при наличии регулярного сердечного ритма. Установлено, что показатели R-CAVI, L-CAVI и R-kCAVI у пациентов с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с МС без ФП, и выше, чем у здоровых обследованных. Суррогатный показатель оценки сосудистой жесткости – кфСРПВ у пациентов с ФП и МС был выше, чем у пациентов с МС без ФП и выше, чем у здоровых обследованных, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты сравнения показателей CAVI, R-kCAVI, ABI и кфСРПВ у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании и без метаболического синдрома, и у здоровых обследованных

Параметры	МС (-) ФП (-) n=253 (1)	МС (+) ФП (-) n=233 (2)	МС (+) ФП (+) n=175 (3)	Статистическая значимость, p	
				p _{1,2,3}	p _{1,2} , p _{1,3} , p _{2,3}
R-CAVI	5,0±1,2	7,7±1,1	8,2±1,3	0,0003	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{2,3} =0,01
L-CAVI	5,1±1,2	7,6±1,1	8,3±1,2	0,004	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{2,3} =0,001
R-kCAVI	6,4±1,3	8,1±1,2	8,6±1,4	0,0002	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{2,3} =0,201
R-ABI	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	0,368	–
L-ABI	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	0,249	–
кфСРПВ	6,4±1,3	7,4±1,4	9,6±2,1	0,0001	p _{1,2} =0,01, p _{1,3} =0,0001, p _{2,3} =0,001

При сравнении показателей сосудистого ремоделирования (CAVI, R-kCAVI и ABI) не было установлено статистически значимых различий у пациентов с ФП в сочетании с МС и без МС. Выявлено, что кфСРПВ у пациентов с ФП и МС была больше, чем у пациентов с ФП без МС ($9,6 \pm 2,1$ и $7,5 \pm 0,6$, $p=0,0001$). Корреляционный анализ связи параметров, характеризующих ремоделирование сосудистой стенки, и количественных параметров оценки компонентов МС позволил выявить, что кфСРПВ положительно коррелировала с ОТ ($r=0,472$, $p=0,00001$), систолическое АД ($r=0,411$, $p=0,00001$) и уровнем ТГ в крови ($r=0,345$, $p=0,00001$), а также слабая отрицательная корреляция кфСРПВ с уровнем ХС ЛПВП в плазме крови ($r=-0,336$, $p=0,00001$). Показатели R-CAVI, R-kCAVI, R-ABI статистически значимо не коррелировали с параметрами МС в обследованной когорте. Выявлена положительная связь кфСРПВ с числом компонентов МС ($r=0,436$, $p=0,00001$), а по данным регрессионного анализа была подтверждена связь кфСРПВ с увеличением числа компонентов МС ($Beta - 2,01$, $R^2 - 0,736$, $p=0,00001$). По результатам многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением менее значимых предикторов установлено, что только АГ ($Beta - 0,363$, $p=0,00001$), гипергликемия натощак ($Beta - 0,101$, $p=0,039$) и гипертриглицеридемия ($Beta - 0,09$, $p=0,041$) значимо влияли на увеличение кфСРПВ. По результатам однофакторного регрессионного анализа установлено, что из всех изучаемых показателей оценки сосудистого ремоделирования только кфСРПВ статистически значимо влияла на объем ЛП ($Beta - 0,367$, $p=0,00001$) и ИММ ЛЖ ($Beta - 0,299$, $p=0,00001$), что представлено на рисунке 3. По данным биномиального регрессионного анализа выявлено, что из числа изученных параметров ремоделирования сосудов лишь кфСРПВ имела значимое влияние на вероятность диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с МС (ОШ=1,34; 95% ДИ 1,18-1,51, $p=0,000002$). Для оценки прогностической роли параметров сосудистой жесткости выполнен однофакторный анализ, в ходе которого установлено, что увеличение R-CAVI (ОШ=1,56; 95% ДИ 1,26-1,96, $p=0,0001$), R-kCAVI (ОШ=1,49; 95% ДИ 1,19-1,85, $p=0,0002$) и кфСРПВ (ОШ=2,44; 95% ДИ 2,01-2,95, $p=0,00001$) повышало вероятность ФП у пациентов с МС. При многофакторном анализе со ступенчатым исключением менее значимых предикторов установлено, что из изученных маркеров сосудистого ремоделирования лишь кфСРПВ значимо влияла на вероятность ФП у пациентов с МС и увеличивала в 1,7 раза риск данной аритмии в обследованной когорте пациентов (ОШ=1,74; 95% ДИ 1,36-2,24, $p=0,00001$).

Результаты респираторного мониторинга во время сна пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий

Всем пациентам с МС проводилось анкетирование с использованием опросника STOP BANG для выявления больных с риском нарушений дыхания во сне. Кардиореспираторное мониторирование (КРМ) выполнено 286 обследованных: 78 пациентам с ФП и СОАС, 79 пациентам с ФП без СОАС, 73 пациентам с СОАС без ФП и 56 больным без ФП и без СОАС (группа сравнения). Установлено, что диаметр ЛП, объем и индекс объема левого и правого предсердий у пациентов с ФП и СОАС больше, чем у больных с ФП без СОАС и значительно больше, чем у пациентов без ФП и без СОАС (таблица 4). По данным КРМ у пациентов с СОАС и ФП и без данной аритмии индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), средний уровень сатурации крови значимо не различались ($p>0,05$).

При проведении биномиального регрессионного анализа влияния степени тяжести СОАС на вероятность ФП у пациентов с МС установлено, что СОАС тяжелой степени увеличивал в 1,3 раза вероятность ФП у пациентов с МС (ОШ=1,29; 95% ДИ 1,09-1,55, $p=0,003$). Показатель отношения времени SpO_2 менее 89% от общей продолжительности сна у пациентов с ФП и СОАС больше, чем у больных с СОАС без ФП ($23,7 \pm 0,4$ и $19,6 \pm 0,4$, $p=0,031$). Встречаемость хронической ночной гипоксемии у пациентов с ФП и СОАС выше, чем у больных с СОАС без ФП (39/78 (50%) и 11/73 (15,1%), $p=0,00001$). Наличие хронической ночной гипоксемии у пациентов с СОАС в когорте больных с МС увеличивало вероятность ФП в 5,6 раз (ОШ=5,64; 95% ДИ 2,58-12,29, $p=0,00001$).

Таблица 4 – Клинические, антропометрические, лабораторные данные и результаты кардиореспираторного мониторинга больных с фибрилляцией предсердий в сочетании и без нарушений дыхания во сне

Параметры	ФП (-)		ФП (+)		Статистическая значимость, p
	СОАС (-) n=56 (1)	СОАС (+) n=73 (2)	СОАС (-) n=79 (3)	СОАС (+) n=78 (4)	
Возраст, лет	51,3±8,6	51,4±9,3	53,6±6,8	54,3±7,2	$p_{1,2,3,4}=0,165$
Пол, муж/жен	26/30	34/39	38/41	35/43	$p_{1,2,3,4}=0,277$
ИМТ, кг/м ²	32,3±4,8	34,1±8,6	32,7±3,5	35,3±6,6	$p_{1,2,3,4}=0,605$
Диаметр ЛП, мм	37,7±2,7	43,6±4,2	43,1±2,0	47,1±4,0	$p_{1,2}=0,01$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}=0,001$, $p_{2,3}=0,634$, $p_{2,4}=0,01$, $p_{3,4}=0,01$
Объем ЛП, мл	55,2±9,4	81,9±16,6	76,3±19,8	94,1±19,4	$p_{1,2}=0,001$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}=0,001$, $p_{2,3}=0,004$, $p_{2,4}=0,001$, $p_{3,4}=0,001$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	28,4±4,9	35,9±9,7	39,6±9,0	44,9±11,2	$p_{1,2}=0,001$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}=0,001$, $p_{2,3}=0,001$, $p_{2,4}=0,001$, $p_{3,4}=0,001$
Объем ПП, мл	47,3±8,9	63,8±14,4	63,1±20,6	73,6±14,7	$p_{1,2}=0,001$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}=0,001$, $p_{2,3}=0,867$, $p_{2,4}=0,001$, $p_{3,4}=0,001$
Индекс объема ПП, мл/м ²	25,1±4,3	30,1±7,3	32,5±8,8	35,7±7,8	$p_{1,2}=0,001$, $p_{1,3}=0,001$, $p_{1,4}=0,001$, $p_{2,3}=0,167$, $p_{2,4}=0,001$, $p_{3,4}=0,001$

Биомаркеры фиброза и воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом

При определении концентраций провоспалительных маркеров установлено, что уровни ФНО-альфа, СРБ, ИЛ-6, КТ-1 у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС и выше, чем у обследованных без ФП и без МС. Концентрации СРБ, ИЛ-6 и КТ-1 у пациентов с ФП и МС были выше, чем у больных с МС без данной аритмии, однако уровень ФНО-альфа в крови статистически значимо не различался, что представлено на рисунке 3.

При линейном регрессионном анализе подтверждены связи изучаемых биомаркеров с толщиной эпикардиальной жировой ткани (ТЭЖ): СРБ ($Beta - 0,535$, $R^2 - 0,672$, $p=0,00001$), ФНО-альфа ($Beta - 0,611$, $R^2 - 0,698$, $p=0,00001$) и ИЛ-6 ($Beta - 0,594$, $R^2 - 0,750$, $p=0,00001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа влияния параметров, характеризующих ожирение (ИМТ, ОТ, ТЭЖ), с пошаговым исключением наименее значимых предикторов, установлено, что уровень СРБ в большей степени был ассоциирован с ТЭЖ ($Beta - 0,343$, $p=0,00001$) и ИМТ ($Beta - 0,47$, $p=0,00001$), а концентрация КТ-1 более значимо была ассоциирована с увеличением ИМТ ($Beta - 0,281$, $p=0,0002$) и ТЭЖ ($Beta - 0,297$, $p=0,00005$). Повышение концентрации ИЛ-6 в крови значимо связано с увеличением ТЭЖ ($Beta - 0,444$, $p=0,00001$) и ОТ ($Beta - 0,137$, $p=0,001$). Повышение концентрации ФНО-альфа было ассоциировано только с увеличением ТЭЖ ($Beta - 0,314$, $p=0,00001$).

По данным многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением менее значимых предикторов из числа биомаркеров воспаления установлено, что увеличение объема ЛП в наибольшей степени зависело от концентрации ИЛ-6 ($Beta - 0,181$, $p=0,00006$) и СРБ ($Beta - 0,159$, $p=0,0004$). В свою очередь, увеличение объема ПП в большей степени ассоциировано с увеличением СРБ ($Beta - 0,249$, $p=0,001$). Концентрация СРБ в крови у обследованных имела значимую корреляцию только с кфСРПВ ($r=0,416$, $p=0,00001$), которая была подтверждена и по данным регрессионного анализа ($Beta - 0,283$, $R^2 - 0,619$, $p=0,00001$). Взаимосвязи ФНО-альфа, ИЛ-6 и КТ-1 с показателями ремоделирования сосудов не выявлено.

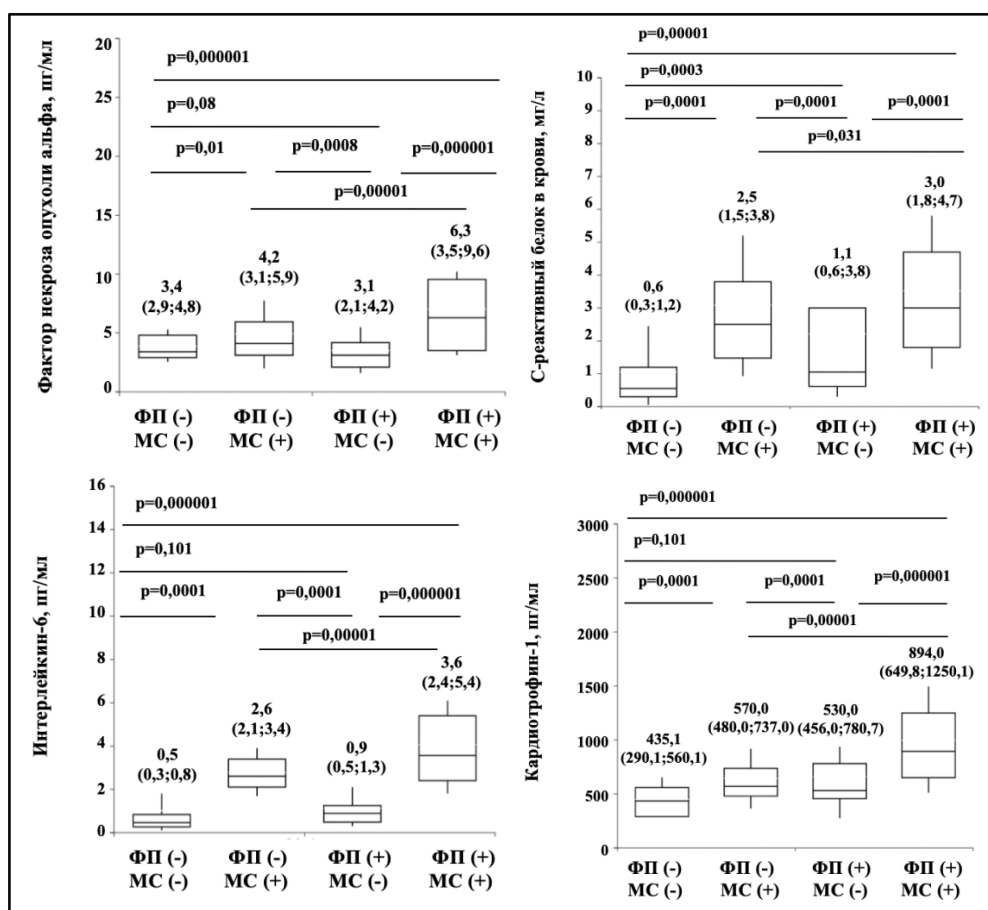


Рисунок 3 – Концентрации биомаркеров воспаления у обследованных

Концентрации в крови маркеров фиброза GDF-15, TGF-beta1, альдостерона, CTGF, галектина-3 у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС и выше, чем у обследованных без ФП и без МС. Концентрации данных биомаркеров фиброза у пациентов с ФП и МС выше, чем у больных с МС без данной аритмии. Концентрации N-концевых предшественников проколлагенов I и III типов (PINP и PIIINP) у пациентов с ФП и МС выше, чем у пациентов с ФП без МС, и выше, чем у пациентов с МС без ФП (таблица 5).

Концентрация в крови галектина-3 положительно коррелировала с уровнем PINP ($Rho=0,465$, $p=0,0001$) и PIIINP ($Rho=0,409$, $p=0,0001$). Концентрация GDF-15 в большей степени коррелировала с PIIINP ($Rho=0,403$, $p=0,0001$), чем с PINP ($Rho=0,232$, $p=0,03$). TGF-beta1 сильнее коррелировал с PIIINP ($Rho=0,329$, $p=0,0001$), а CTGF – с PINP ($Rho=0,386$, $p=0,0001$).

Таблица 5 – Концентрации в крови биомаркеров фиброза у обследованных

Биомаркеры	МС (-) ФП (-) n=182 (1)	МС (+) ФП (-) n=233 (2)	МС (-) ФП (+) n=35 (3)	МС (+) ФП (+) n=208 (4)	Статистическая значимость, p	
					p^{KW}	$p_{1,2}, p_{1,3}, p_{2,3}$
Альдостерон, пг/мл	78,0 (56,0- 98,8)	123,0 (99,1- 167,6)	90,2 (67,3- 107,5)	138,9 (100,9- 173,5)	0,0001	$p_{1,2}=0,00001$, $p_{1,3}=0,625$ $p_{1,4}=0,000001$, $p_{2,3}=0,01$ $p_{2,4}=0,01$, $p_{3,4}=0,000001$
TGF-beta1, пг/мл	1908,0 (1459,0- 3145,1)	2156,0 (2033,5- 3133,5)	2020,8 (1576,9- 3445,5)	3871,0 (2697,9- 5570,0)	0,0001	$p_{1,2}=0,00007$, $p_{1,3}=0,00001$ $p_{1,4}=0,000001$, $p_{2,3}=0,124$ $p_{2,4}=0,00001$, $p_{3,4}=0,000001$
Галектин-3, нг/мл	2,1 (1,4-3,1)	5,3 (4,5-8,1)	4,9 (4,3-7,0)	13,3 (7,8-16,8)	0,0001	$p_{1,2}=0,00001$, $p_{1,3}=0,00001$ $p_{1,4}=0,000001$, $p_{2,3}=0,08$ $p_{2,4}=0,0001$, $p_{3,4}=0,000001$

Продолжение таблицы 5

Биомаркеры	МС (-) ФП (-) n=182 (1)	МС (+) ФП (-) n=233 (2)	МС (-) ФП (+) n=35 (3)	МС (+) ФП (+) n=208 (4)	Статистическая значимость, p	
					p ^{KW}	p _{1,2} , p _{1,3} , p _{2,3}
GDF-15, пг/мл	439,0 (412,6- 468,1)	656,0 (540,2 - 890,0)	548,8 (457,4- 851,1)	1320,0 (917,0- 2092,8)	0,0001	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,006 p _{1,4} =0,00001, p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,002, p _{3,4} =0,0001
СТGF, пг/мл	70,9 (41,6- 98,9)	139,6 (114,2- 157,0)	111,8 (60,1- 166,3)	156,0 (109,1- 192,1)	0,0001	p _{1,2} =0,0001, p _{1,3} =0,006 p _{1,4} =0,00001, p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,002, p _{3,4} =0,0001
PINP, пг/мл	878,8 (775,1- 966,6)	2130,3 (1392,0- 2820,1)	2996,1 (2283,8- 3894,3)	3421,4 (1808,1- 4321,7)	0,0001	p _{1,2} =0,008, p _{1,3} =0,0001 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,067 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,01
РПНР, нг/мл	33,3 (23,5- 42,6)	55,1 (37,7- 86,9)	38,9 (40,7- 86,1)	88,5 (58,6-120,4)	0,0001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,104 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,01 p _{2,4} =0,0001, p _{3,4} =0,001
Примечание – p ^{KW} – статистическая значимость по критерию Крускала-Уоллиса.						

По данным многофакторного регрессионного анализа из всех изучаемых биомаркеров GDF-15 в большей степени влиял на концентрацию РПНР ($Beta=0,234$, $p=0,038$), а галектин-3 на PINP ($Beta=0,248$, $p=0,021$). По данным многофакторного регрессионного анализа методом пошагового исключения установлено, что на концентрацию в крови СТGF из числа изучаемых биомаркеров в большей степени влияют TGF-beta1 ($Beta=0,346$, $p=0,0001$) и ИЛ-6 ($Beta=0,279$, $p=0,0001$), а на уровень галектина-3: КТ-1 ($Beta=0,293$, $p=0,0001$), альдостерон ($Beta=0,198$, $p=0,0001$) и ИЛ-6 ($Beta=0,189$, $p=0,0001$). Корреляционный анализ выявил более сильную связь альдостерона ($Rho=0,603$, $p=0,0001$) и TGF-beta1 ($Rho=0,544$, $p=0,001$) с систолическим АД, а СТGF ($Rho=0,511$, $p=0,0001$) и ИЛ-6 ($Rho=0,498$, $p=0,0001$) в большей степени коррелировали с ОТ. Выявлена положительная корреляция концентрации глюкозы в крови натощак с галектином-3 ($Rho=0,448$, $p=0,0001$) и GDF-15 ($Rho=0,414$, $p=0,0001$). По данным биномиального регрессионного анализа только увеличение концентрации в крови GDF-15 ассоциировано с вероятностью гипергликемии натощак ($Beta=0,544$, $p=0,0001$). Определение концентраций биомаркеров фиброза в крови позволило установить, что концентрации GDF-15, галектина-3, PINP и РПНР выше у пациентов с ФП в сочетании с СОАС, чем у больных с СОАС без аритмии и значительно выше, чем у пациентов с ФП без СОАС (таблица 6).

При сравнении результатов анализа концентраций провоспалительных цитокинов в крови у пациентов с СОАС установлено, что уровень КТ-1 у пациентов с ФП и СОАС выше, чем у пациентов с ФП без СОАС (1233,3 (925,3;1855,1) и 681,4 (480,1;960,1) пг/мл, $p=0,001$), и выше, чем у больных с СОАС без ФП (1233,3 (925,3;1855,1) и 549,1 (411,9;960,7) пг/мл, $p=0,001$). Уровень в крови ИЛ-6 у пациентов с ФП и СОАС выше, чем у больных с ФП без СОАС (3,6 (1,2;5,6) и 1,3 (0,8;2,8) пг/мл, $p=0,001$), однако значимо не отличался от уровня данного провоспалительного биомаркера у больных с СОАС без ФП (3,6 (1,2;5,6) и 3,3 (1,4;4,9) пг/мл, $p=0,131$). Уровень СРБ в крови у пациентов с ФП и СОАС выше, чем у больных с ФП без СОАС (3,8 (2,1;6,8) и 2,2 (0,9;3,9) пг/мл, $p=0,001$). Уровень ФНО-альфа в крови не различался у обследованных ($p=0,405$). У пациентов с СОАС выявлены положительные корреляции между галектином-3 и КТ-1 ($Rho=0,410$, $p=0,00002$), галектином-3 и GDF-15 ($Rho=0,430$, $p=0,0003$), галектином-3 и РПНР ($Rho=0,451$, $p=0,0001$). Корреляционный анализ выявил, что более сильная положительная связь наблюдается между уровнем индекса апноэ/гипопноэ и концентрациями в крови GDF-15 ($Rho=0,661$, $p=0,00001$), галектина-3 ($Rho=0,519$, $p=0,00001$), ИЛ-6 ($Rho=0,310$, $p=0,0001$) и СРБ ($Rho=0,361$, $p=0,002$).

Таблица 6 – Концентрации биомаркеров фиброза в крови пациентов с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна

Биомаркеры	ФП (-)		ФП (+)		Статистическая значимость, p	
	COAC (-) n=56 (1)	COAC (+) n=73 (2)	COAC (-) n=79 (3)	COAC (+) n=78 (4)	p ^{KW}	p _{1,2} , p _{1,3} , p _{1,4} p _{2,3} , p _{2,4} , p _{3,4}
GDF-15, пг/мл	475,5 (425,2- 622,3)	856,3 (622,5- 1956,4)	689,0 (557,7- 929,5)	1648,3 (775,3- 2568,1)	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,04, p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,01, p _{2,4} =0,001, p _{3,4} =0,001
CTGF, пг/мл	108,1 (65,7- 134,7)	153,6 (111,1- 178,2)	146,4 (89,1- 180,1)	166,1 (98,6-218,3)	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,001, p _{2,4} =0,198, p _{3,4} =0,001
TGF-beta1, пг/мл	1973,5 (1460,3- 4500,4)	2048,7 (1431,3- 2721,5)	2389,5 (1894,7- 3949,4)	2882,5 (2431,5- 4263,5)	0,465	–
Альдостерон, пг/мл	91,2 (58,3- 128,1)	105,1 (68,0-132,1)	91,9 (71,1- 125,1)	110,5 (82,6-166,5)	0,0001	p _{1,2} =0,373, p _{1,3} =0,127, p _{1,4} =0,02, p _{2,3} =0,201, p _{2,4} =0,265, p _{3,4} =0,01
PINP, пг/мл	1737,6 (834,1- 2582,9)	2355,3 (1925,0- 3382,1)	2965,1 (1889,8- 3675,3)	3459,4 (2167,1- 4112,1)	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,281, p _{2,4} =0,001, p _{3,4} =0,001
PШINP, нг/мл	38,1 (25,4-50,2)	50,6 (38,9- 68,3)	60,8 (47,7- 90,1)	95,6 (78,6-120,4)	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,201, p _{2,4} =0,001, p _{3,4} =0,001
Галектин-3, нг/мл	4,2 (2,8-5,3)	8,4 (5,1-11,6)	6,8 (5,3-8,2)	13,4 (8,5-17,6)	0,001	p _{1,2} =0,001, p _{1,3} =0,001, p _{1,4} =0,001, p _{2,3} =0,05, p _{2,4} =0,001, p _{3,4} =0,001
Примечание – p ^{KW} – статистическая значимость по критерию Крускала-Уоллиса.						

Выявлены отрицательные корреляции среднего уровня SpO₂ с СРБ (Rho= -0,354, p=0,001), галектином-3 (Rho= -0,451, p=0,00001), GDF-15 (Rho= -0,637, p=0,00001), а минимальный уровень SpO₂ имел отрицательную связь с концентрацией GDF-15 (Rho=0,664, p=0,00001). Многофакторный регрессионный анализ с пошаговым исключением менее значимых предикторов, из числа изучаемых биомаркеров позволил установить, что увеличение времени сна с SpO₂ менее 89% по отношению к общему времени сна в большей степени влияло на концентрацию в крови GDF-15 (Beta=0,603, R² – 0,564, p=0,0003). По данным многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми были связь ИАГ с концентрацией в крови GDF-15 (Beta – 0,909, R² – 0,764, p=0,00001) и галектином-3 (Beta – 0,706, R² – 0,681, p=0,00001).

Для определения роли изучаемых биомаркеров в развитии фиброза миокарда ЛП пациентам с ФП в сочетании и без МС (n=79), которым проводилось электроанатомическое картирование с использованием системы CARTO 3 перед РЧА устьев легочных вен при помощи системы картирования получены биполярные карты ЛП. Степень выраженности фиброза миокарда ЛП (площадь миокарда с вольтажом 0,2-0,7 мВ в соотношении с общей площадью ЛП) у пациентов с ФП в сочетании с МС больше, чем при ФП без МС (33,0 (22,2;43,6) и 13,4 (9,9;17,1)%, p=0,00001). Установлена сильная положительная корреляция степени выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП и ИМТ (Rho=0,516, p=0,00001), ОТ (Rho=0,553, p=0,00001) и ТЭЖ (Rho=0,659, p=0,00001). По данным многофакторного регрессионного анализа, наиболее значимо на выраженность фиброза влияла ТЭЖ (Beta=0,483, p=0,00001). Пациенты, которым выполнено картирование ЛП, в соответствии с площадью зон фиброза ЛП были разделены на четыре квартиля: Q1 ≤12,3%; Q2 12,4-22,4%; Q3 22,5-33,4%; Q4 ≥33,5% от площади ЛП. При сравнении ТЭЖ у пациентов с ФП в каждом квартиле степени выраженности фиброза миокарда ЛП установлено, что у

пациентов группы Q1 ТЭЖ была меньше, чем у пациентов группы Q2 ($4,6 \pm 1,8$ и $5,3 \pm 1,8$ мм, $p=0,001$), меньше, чем в Q3 ($4,6 \pm 1,8$ и $6,5 \pm 1,3$ мм, $p=0,001$), и значимо ниже, чем у пациентов в группе Q4, у которых фиброз ЛП был более 30% от общей площади ($4,6 \pm 1,8$ и $7,5 \pm 1,8$ мм, $p=0,0001$). При проведении сравнения концентраций биомаркеров фиброза в крови пациентов с ФП в квартилях степени выраженности фиброза установлено, что у больных с наибольшей выраженностью фиброза ЛП в группе Q4 ($\geq 33,5\%$) выявлены более высокие концентрации галектина-3, альдостерона, GDF-15, PINP и PIIINP (таблица 7).

Таблица 7 – Концентрации биомаркеров фиброза в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом с различной степенью выраженности фиброза миокарда левого предсердия

Биомаркеры	% фиброза ЛП, квартили (Q)				Статистическая значимость, p	
	$\leq 12,3\%$ (Q1)	12,4-22,4% (Q2)	22,5-33,4% (Q3)	$\geq 33,5\%$ (Q4)	p^{KW}	$p_{1,2}, p_{1,3}, p_{1,4}$ $p_{2,3}, p_{2,4}, p_{3,4}$
Галектин-3, нг/мл	8,6 (5,9-13,4)	7,4 (6,7-16,0)	8,8 (6,4-18,3)	12,34 (9,3-18,8)	0,001	$p_{1,2}=0,06, p_{1,3}=0,647$ $p_{1,4}=0,001, p_{2,3}=0,08$ $p_{2,4}=0,001, p_{3,4}=0,001$
Альдостерон, пг/мл	68,7 (66,1-86,3)	110,0 (75,6-117,1)	89,0 (80,0-120,0)	123,4 (92,6-198,8)	0,001	$p_{1,2}=0,001, p_{1,3}=0,01$ $p_{1,4}=0,0001, p_{2,3}=0,07$ $p_{2,4}=0,001, p_{3,4}=0,0001$
GDF-15, пг/мл	725,9 (613,5- 854,1)	641,5 (534,6- 829,1)	687,5 (554,8- 1501,4)	1020,1 (669,1- 1243,9)	0,001	$p_{1,2}=0,05, p_{1,3}=0,124$ $p_{1,4}=0,0001, p_{2,3}=0,236$ $p_{2,4}=0,001, p_{3,4}=0,0001$
TGF-beta1, пг/мл	1961,6 (1434,9- 1327,4)	3934,6 (3203,9- 5355,4)	2643,1 (2165,9- 4259,4)	3678,2 (2348,9- 4751,4)	0,001	$p_{1,2}=0,01, p_{1,3}=0,04$ $p_{1,4}=0,0001, p_{2,3}=0,929$ $p_{2,4}=0,245, p_{3,4}=0,147$
СТGF, пг/мл	179,8 (164,5- 224,6)	175,4 (128,4- 203,4)	120,9 (42,8-210,3)	220,9 (178,9- 306,4)	0,001	$p_{1,2}=0,359, p_{1,3}=0,01$ $p_{1,4}=0,0001, p_{2,3}=0,04$ $p_{2,4}=0,001, p_{3,4}=0,0001$
PIIINP, нг/мл	58,3 (49,8-90,9)	59,4 (47,7-63,4)	61,6 (57,4-105,5)	92,2 (66,4-125,1)	0,001	$p_{1,2}=0,951, p_{1,3}=0,781$ $p_{1,4}=0,0001, p_{2,3}=0,854$ $p_{2,4}=0,001, p_{3,4}=0,0001$
PINP, нг/мл	2839,1 (1412,1- 3458,1)	2986,1 (2623,1- 3571,1)	3567,1 (2498,1- 4986,1)	4344,1 (4122,1- 4567,1)	0,001	$p_{1,2}=0,899, p_{1,3}=0,01$ $p_{1,4}=0,0001, p_{2,3}=0,04$ $p_{2,4}=0,001, p_{3,4}=0,0001$

Примечание – p^{KW} – статистическая значимость по критерию Крускала-Уоллиса.

По результатам статистического анализа установлено, что степень выраженности фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП положительно коррелировала с концентрациями профиброгенных факторов в крови галектина-3 ($Rho=0,709, p=0,00001$), альдостерона ($Rho=0,522, p=0,00001$), TGF-beta1 ($Rho=0,447, p=0,00004$), GDF-15 ($Rho=0,574, p=0,00001$), PINP ($Rho=0,425, p=0,0003$) и PIIINP ($Rho=0,426, p=0,00009$). Провоспалительные биомаркеры в крови у пациентов с ФП также положительно коррелировали со степенью выраженности фиброза, но наиболее сильная связь была установлена с концентрацией в крови ИЛ-6 ($Rho=0,532, p=0,0001$). По данным многофакторного регрессионного анализа, методом пошагового исключения менее значимых предикторов установлено, что из числа изучаемых биомаркеров фиброза и воспаления наиболее значимое влияние на распространенность фиброза ЛП (% фиброза от общей площади левого предсердия) оказывали галектин-3 ($Beta=0,304, p=0,02$), GDF-15 ($Beta=0,396, p=0,0009$), PINP ($Beta=0,254, p=0,008$), PIIINP ($Beta=0,292, p=0,006$) и ИЛ-6 ($Beta=0,245, p=0,02$).

Все пациенты с ФП, которых направляли на РЧА, были обследованы на предмет исключения СОАС. По данным электроанатомического картирования миокарда левого предсердия установлено, что у пациентов с ФП и СОАС выраженность фиброза была больше,

чем у больных с ФП без СОАС (28,6 (23,6–36,6) и 13,5 (9,9–23,6)%, $p=0,0002$). Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь степени выраженности фиброза с индексом апноэ/гипопноэ во время сна ($Rho=0,708$, $p=0,00001$) и отрицательную связь с минимальным уровнем SpO_2 ($Rho=-0,513$, $p=0,02$). Установленная закономерность подтверждена данными регрессионного анализа, оценивавшего связь индекса апноэ/гипопноэ и степени выраженности фиброза ($Beta=1,22$, $p=0,0001$). У пациентов с ФП и СОАС корреляционно-регрессионный анализ выявил наиболее сильную положительную связь между степенью выраженности фиброза и следующими биомаркерами: PINP ($Rho=0,572$, $p=0,0001$; $Beta=0,511$, $p=0,0001$) и галектином-3 ($Rho=0,449$, $p=0,0009$; $Beta=0,807$, $p=0,0001$). Наиболее важные предикторы, влияющие на степень выраженность фиброза миокарда у пациентов с ФП, были включены в многофакторную регрессионную модель. Установлены наиболее значимые факторы, влияющие на выраженность фиброза ЛП у пациентов с ФП: GDF-15 ($Beta=0,417$, $p=0,03$), ТЭЖ ($Beta=0,314$, $p=0,02$) и ИАГ ($Beta=0,373$, $p=0,03$). По данным регрессионного анализа получено уравнение расчета% фиброза от общей площади ЛП у пациентов с ФП и МС:

$$F = 0,006 \times GDF-15, \text{ нг/мл} + 2,144 \times ТЭЖ, \text{ мм} + 0,226 \times ИАГ, \text{ кол-во в час}$$

Результаты электроанатомического картирования ЛП при ФП позволили установить, что зоны низкого вольтажа, характеризующие фиброз миокарда, распределены по передней, задней стенке ЛП или диффузно с вовлечением изменений миокарда обеих стенок ЛП. При сравнении встречаемости различных локализаций фиброза миокарда ЛП установлено, что у пациентов с ФП и МС диффузное распределение фиброза миокарда ЛП наблюдалось чаще, чем у пациентов с ФП без МС (22/43 (51,2%) и 3/36 (8,3%), $p=0,0001$). По данным биномиального регрессионного анализа выявлено, что МС увеличивал в 5,2 раза вероятность диффузного распространения фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП (ОШ=5,24; 95% ДИ 1,81-15,14, $p=0,001$). Установлено, что увеличение числа компонентов МС ассоциировано с повышением вероятности диффузного фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП (ОШ=1,64; 95% ДИ 1,18-2,26, $p=0,001$). Увеличение длительности анамнеза МС (ОШ=1,17; 95% ДИ 1,02-1,46, $p=0,041$) в большей степени повышало вероятность диффузного фиброза, чем длительность анамнеза ФП (ОШ=1,01; 95% ДИ 0,92-1,14, $p=0,775$). Анализ влияния параметров, характеризующих ожирение (ИМТ, ОТ, ТЭЖ), у обследованных пациентов с ФП позволил установить, что только увеличение ТЭЖ значимо повышало вероятность диффузного фиброза (ОШ=1,55; 95% ДИ 1,12-2,14, $p=0,008$). По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что из числа изучаемых биомаркеров только увеличение концентрации альдостерона (ОШ=1,021; 95% ДИ 1,005-1,034, $p=0,003$) и галектина-3 (ОШ=1,132; 95% ДИ 1,034-1,236, $p=0,004$) значимо повышали вероятность диффузного фиброза ЛП у пациентов с ФП. С помощью ROC-анализа получены пороговые значения ТЭЖ, альдостерона и галектина-3 в крови, превышение которых в статистически значимой степени увеличивало риск диффузного фиброза ЛП у пациентов с ФП, установленного по данным электроанатомического картирования перед РЧА (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты ROC-анализа с определением пороговых значений факторов риска диффузного фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Биомаркеры	AUC± ст. ошибка	Статистическая значимость, p	Пороговое значение	ОР	95% ДИ	Статистическая значимость, p
Альдостерон, пг/мл	0,761±0,06	0,01	>132,6	5,47	1,97-15,14	0,00001
Галектин-3, нг/мл	0,717±0,06	0,0004	>8,5	5,50	1,96-15,41	0,00001
ТЭЖ, мм	0,744±0,06	0,00004	>5,8	8,43	2,74-24,97	0,00001

Генетические факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

При анализе встречаемости генотипов С(-344)Т гена *CYP11B2* установлено, что генотип (-344)ТТ у пациентов с МС встречается чаще, чем у здоровых. Носительство генотипа (-344)ТТ у пациентов с ФП и МС встречалось чаще, чем у пациентов с ФП без МС. Встречаемость генотипа (-344)СТ гена *CYP11B2* в когорте значимо не различалась в зависимости от МС и/или ФП. Выявлена большая частота генотипа (-344)СС гена *CYP11B2* у пациентов с ФП без МС, чем у больных с МС без ФП и пациентов с ФП и МС (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение ТТ, СТ и СС генотипов и встречаемость Т и С аллелей С(-344)Т гена *CYP11B2* (rs1799998) у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и у обследованных контрольной группы

Группы	Генотипы, n/нобщ. (%)			Аллели	
	(-344)ТТ	(-344)СТ	(-344)СС	(-344)Т	(-344)С
МС (-) ФП (-) n=228 (1)	61/228 (26,8%)	104/228 (45,6%)	63/228 (27,6%)	0,49	0,51
МС (+) ФП (-) n=121 (2)	47/121 (38,8%)	48/121 (39,7%)	26/121 (21,5%)	0,59	0,41
МС (-) ФП (+) n=66 (3)	11/66 (16,7%)	28/66 (42,4%)	27/66 (40,9%)	0,38	0,62
МС (+) ФП (+) n=111 (4)	35/111 (31,5%)	50/111 (45,1%)	26/111 (23,4%)	0,54	0,46
Статистическая значимость, р	$p_{1,2,3,4}=0,01$	$p_{1,2,3,4}=0,287$	$p_{1,2,3,4}=0,017$	$p_{1,2,3,4}=0,002$	
	$p_{1,2}=0,021, p_{1,3}=0,094$ $p_{1,4}=0,360, p_{2,3}=0,008$ $p_{2,4}=0,245, p_{3,4}=0,03$	–	$p_{1,2}=0,709, p_{1,3}=0,005$ $p_{1,4}=0,972, p_{2,3}=0,005$ $p_{2,4}=0,724, p_{3,4}=0,015$	$p_{1,2}=0,022, p_{1,3}=0,018$ $p_{1,4}=0,273, p_{2,3}=0,0001$ $p_{2,4}=0,310, p_{3,4}=0,004$	

При оценке концентрации альдостерона в сыворотке крови установлено, что у пациентов с ФП и МС – носителей генотипа (-344)ТТ гена *CYP11B2* – уровень данного биомаркера фиброза выше, чем у пациентов с генотипом (-344)СС гена *CYP11B2* ($p=0,00006$) (таблица 10). Лишь у пациентов с МС без ФП – носителей аллеля Т гена отмечена более высокая концентрация альдостерона, чем у носителей аллеля С гена *CYP11B2* (148,6 (112,1;186,3) и 122,2 (97,5;164,6), $p=0,006$). Различий концентрации альдостерона в сыворотке крови у пациентов с ФП и у обследованных без МС и ФП в зависимости от носительства аллелей Т и С гена *CYP11B2* не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 10 – Концентрация альдостерона в крови у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и у здоровых – носителей разных вариантов С(-344)Т гена *CYP11B2*

Генотип	Концентрация альдостерона в крови, пг/мл			
	МС (-) ФП (-) n=228	МС (+) ФП (-) n=121	МС (-) ФП (+) n=66	МС (+) ФП (+) n=111
(-344)ТТ (1)	97,2 (63,2;128,1)	170,1 (130,1;206,1)	98,1 (70,1;141,4)	167,1 (148,1;200,5)
(-344)СТ (2)	82,2 (64,6;103,5)	126,9 (100,2;174,3)	89,9 (64,4;110,5)	128,1 (77,1;181,7)
(-344)СС (3)	72,2 (55,3;86,6)	113,8 (87,2;144,6)	79,3 (63,1;92,1)	115,1 (92,1;148,3)
Статистическая значимость, р	$p_{1,2,3}=0,02$	$p_{1,2,3}=0,0002$	$p_{1,2,3}=0,01$	$p_{1,2,3}=0,006$
	$p_{1,2}=0,001, p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,3}=0,07$	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,00006$ $p_{2,3}=0,116$	$p_{1,2}=0,012$ $p_{1,3}=0,01$ $p_{2,3}=0,06$	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,00006$ $p_{2,3}=0,00001$

При исследовании пациентов с МС (n=232) не установлено статистически значимого увеличения вероятности ФП у больных носителей генотипа (-344)ТТ гена *CYP11B2* (ОШ=0,28; 95% ДИ 0,42-1,25, $p=0,245$). Носительство генотипа (-344)ТТ гена *CYP11B2* у пациентов с ФП

(n=177) ассоциировано с увеличением в 2,3 раза вероятности МС (ОШ=2,31; 95% ДИ 1,08-4,93, p=0,03). При анализе полученных данных у обследованных без ФП (n=349) установлено, что носительство генотипа (-344)ТТ гена *CYP11B2* увеличивало вероятность МС в 1,7 раза (ОШ=1,74; 95% ДИ 1,09-2,78, p=0,021). Аллель Т (генотипы ТТ+СТ) встречался у обследованных во всех группах сравнения, однако только у пациентов с МС без ФП встречаемость аллеля Т была значимо выше, чем у пациентов с ФП без МС (59,0% (142/242) и 38,0% (50/132), p=0,0001) и выше, чем у здоровых (59,0% (142/242) и 49,0% (226/456), p=0,022). Носительство аллеля Т гена *CYP11B2* ассоциировано с увеличением вероятности МС в общей когорте обследованных (ОШ=1,47; 95% ДИ 1,15-1,87, p=0,003). При анализе данных в когорте пациентов с ФП (n=177) установлено, что носительство аллеля Т было ассоциировано с увеличением вероятности МС (ОШ=1,93; 95% ДИ 1,24-2,99, p=0,004).

При сравнении распространенности вариантов генотипов G(+915)C гена *TGFBI* у пациентов с ФП в зависимости от наличия диффузного или локального фиброза миокарда ЛП статистически значимых различий не установлено. При анализе встречаемости генотипов С(-344)Т гена *CYP11B2* по вариантам установлено, что генотип (-344)ТТ у пациентов с ФП и диффузным фиброзом ЛП встречался чаще, чем у больных с ФП и локальным фиброзом ЛП, (16/28 (57,1%) и 12/51 (23,5%), p=0,003). Носительство генотипа (-344)СС у пациентов с ФП и диффузным фиброзом встречалось реже, чем у пациентов с ФП и локальным фиброзом (4/28 (24,3%) и 22/51 (43,9%), p=0,01). Носительство генотипа (-344)ТТ гена *CYP11B2* в 4,3 раза увеличивало вероятность диффузного фиброза ЛП у пациентов с ФП (ОШ=4,33; 95% ДИ 1,61-11,66, p=0,003). У пациентов с ФП и диффузным фиброзом ЛП носительство аллеля Т встречалось чаще, чем у больных с ФП и локальным фиброзом, (40/56 (71,0%) и 41/102 (40,0%), p=0,0001). Следовательно, носительство аллеля Т гена *CYP11B2* ассоциировано с повышением вероятности диффузного фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП (ОШ=3,72; 95% ДИ 1,84-7,51, p=0,0001).

Носительство генотипа GG гена *TGFBI* у пациентов с ФП и МС встречалось чаще, чем у пациентов с МС без ФП, больных с ФП без МС и чаще, чем в контрольной группе. Встречаемость носительства генотипа GG у пациентов с МС без ФП и ФП без МС не отличалась от этого показателя у обследованных в группе контроля. Встречаемость генотипа GC(+915) гена *TGFBI* в группах статистически значимо не различалась (таблица 11). При сравнении концентраций TGF-beta1 у обследованных в различных группах в зависимости от носительства генотипов (+915)GG, (+915)GC и (+915)CC гена *TGFBI* установлено, что уровень TGF-beta1 в сыворотке крови у здоровых – носителей генотипа (+915)GG выше, чем у носителей (+915)CC генотипа.

Таблица 11 – Распределение генотипов G(+915)C гена *TGFBI* у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и в контрольной группе

Группы	Генотипы, n/n _{общ.} (%)			Аллели	
	(+915)GG	(+915)GC	(+915)CC	(+915)G	(+915)C
МС (-) ФП (-) n=228 (1)	181/228 (79,4%)	26/228 (11,4%)	21/228 (9,2%)	0,85	0,15
МС (+) ФП (-) n=121 (2)	100/121 (82,6%)	12/121 (9,9%)	9/121 (7,5%)	0,88	0,12
МС (-) ФП (+) n=66 (3)	50/66 (75,8%)	6/66 (9,1%)	10/66 (15,1%)	0,80	0,20
МС (+) ФП (+) n=111 (4)	102/111 (91,9%)	7/111 (6,3%)	2/111 (1,8%)	0,95	0,05
Статистическая значимость, p	p _{1,2,3,4} =0,017	p _{1,2,3,4} =0,523	p _{1,2,3,4} =0,013	p _{1,2,3,4} =0,0001	
	p _{1,2} =0,465, p _{1,3} =0,527 p _{1,4} =0,004, p _{2,3} =0,259 p _{2,4} =0,037, p _{3,4} =0,003	–	p _{1,2} =0,574, p _{1,3} =0,167 p _{1,4} =0,011, p _{2,3} =0,096 p _{2,4} =0,044, p _{3,4} =0,0001	p _{1,2} =0,363, p _{1,3} =0,187 p _{1,4} =0,0001, p _{2,3} =0,059 p _{2,4} =0,005, p _{3,4} =0,0001	

Концентрация TGF-beta1 у пациентов с ФП и МС – носителей генотипа (+915)GG выше, чем у больных с носительством (+915)CC генотипа гена *TGFBI*. Концентрации TGF-beta1 у пациентов с МС без ФП статистически значимо не различались в зависимости от генотипов G(+915)C гена *TGFBI* (таблица 12). Концентрация TGF-beta1 у обследованных без ФП и без МС – носителей аллеля G (генотипов GG+GC) выше, чем у носителей С аллеля (генотипов GC+CC) (2189,2 (1681,2;3516,1) и 1457,1 (1014,1;2587,2) пг/мл, $p=0,0001$). Концентрация TGF-beta1 в крови у пациентов с ФП и МС – носителей аллеля G выше, чем у носителей С аллеля, (4332,2 (3230,3;3790,1) и 1890,6 (1190,1;3790,1) пг/мл, $p=0,023$). Уровень TGF-beta1 в крови у пациентов с ФП без МС – носителей аллеля G выше, чем у носителей С аллеля (2806,1 (1940,1;3807,5) и 2310,3 (1295,2;2690,5), $p=0,021$). Уровень TGF-beta1 в крови у пациентов с МС без ФП значимо не различался в зависимости от носительства аллелей G (GG+GC) и С (GC+CC) гена *TGFBI*.

Таблица 12 – Концентрация трансформирующего фактора роста-бета1 в крови у пациентов с метаболическим синдромом, фибрилляцией предсердий и в контрольной группе – у носителей различных вариантов G(+915)C гена *TGFBI*

Генотип	Концентрация трансформирующего фактора роста бета-1 в крови, пг/мл			
	МС (-) ФП (-) n=228	МС (+) ФП (-) n=121	МС (-) ФП (+) n=66	МС (+) ФП (+) n=111
(+915)GG (1)	2190,2 (1783,2;3572,1)	2431,1 (2102,1;3274,3)	2467,1 (1640,1;3590,5)	4364,2 (3257,5;6855,5)
(+915)GC (2)	1969,1 (1433,1;3187,2)	2690,2 (1936,5;3210,5)	2110,3 (1576,2;3355,5)	2504,6 (1106,5;3783,5)
(+915)CC (3)	894,3 (705,2;1185,7)	2128,4 (1915,1;2175,3)	1797,3 (1180,1;2690,4)	1540,1 (1190,1;1890,2)
Статистическая значимость, p	$p_{1,2,3}=0,0001$	$p_{1,2,3}=0,362$	$p_{1,2,3}=0,028$	$p_{1,2,3}=0,024$
	$p_{1,2}=0,179$	–	$p_{1,2}=0,267$	$p_{1,2}=0,001$
	$p_{1,3}=0,00001$	–	$p_{1,3}=0,312$	$p_{1,3}=0,02$
	$p_{2,3}=0,0001$	–	$p_{2,3}=0,02$	$p_{2,3}=0,01$

Носительство генотипа GG(+915) гена *TGFBI* у пациентов с МС (n=232) повышало вероятность ФП в 2,4 раза (ОШ=2,38; 95% ДИ 1,04-5,45, $p=0,037$). При анализе встречаемости GG(+915) генотипа в когорте обследованных без МС (n=294) не было установлено влияния этого показателя на вероятность ФП без МС (ОШ=0,81; 95% ДИ 0,42-1,55, $p=0,527$). В то же время выявлено, что носительство генотипа GG(+915) у пациентов с ФП и МС в сравнении с обследованными без ФП и МС увеличивало вероятность ФП в 2,9 раза (ОШ=2,94; 95% ДИ 1,39-6,25, $p=0,004$). В обследованных выборках все пациенты с МС без ФП и ФП без МС являлись носителями генотипов GG и GC. Различий в частоте аллеля G между группой контроля и пациентами с МС без ФП и ФП без МС не выявлено.

Генотип CC(+915) гена *TGFBI* у пациентов с ФП и МС встречался реже, чем у пациентов с МС без ФП (2/111 (1,8%) и 9/121 (7,5%), $p=0,044$) и реже, чем группе без МС и без ФП (2/111 (1,8%) и 21/228 (9,2%), $p=0,011$). Генотип CC(+915) гена *TGFBI* в группе пациентов с ФП и МС встречался реже, чем у больных с ФП без МС (2/111 (1,8%) и 10/66 (15,1%), $p=0,0001$). Аллель G (генотипы GG+GC) встречался во всех группах сравнения, однако у пациентов с ФП и МС встречаемость аллеля G была выше, чем у пациентов с ФП без МС (95,0% (211/222) и 80,0% (106/132), $p=0,0001$), у больных с МС без ФП (95,0% (211/222) и 87,6% (212/242), $p=0,005$) и выше, чем у здоровых (95,0% (211/222) и 85,1% (388/456), $p=0,0001$). Установлено, что носительство аллеля G было ассоциировано с увеличением вероятности ФП в когорте пациентов с МС (ОШ=2,71; 95% ДИ 1,22-5,56, $p=0,005$).

Предикторы развития и прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

В период с 2015 по 2017 гг. в исследовательскую базу были включены данные обследованных без ФП (n=550) с разным числом компонентов МС: 0 (n=182), 1 (n=73), 2 (n=62),

3 (n=70), 4 (n=93) и 5 (n=70). Период проспективного наблюдения составил 5,0 лет, в течение этого времени 1 раз в 6 месяцев осуществлялся телефонный контакт с обследованными для выявления факта регистрации ФП по данным ЭКГ. По результатам проспективного анализа установлено, что у пациентов с МС частота регистрации ФП была выше, чем у обследованных без МС (22/233 (9,4%) и 6/317 (1,9%), $p=0,0001$). Следовательно, относительный риск развития ФП у пациентов с МС был в 4,9 раза выше, чем у обследованных без МС (OR=4,99; 95% ДИ 2,06-12,11, $p=0,0001$). Следует отметить, что встречаемость СОАС у пациентов с МС и зарегистрированной ФП была выше в 2 раза, чем у больных с МС без выявленной ФП (12/22 (54,5%) и 56/211 (26,5%), $p=0,006$). Длительность анамнеза МС была больше у пациентов с зарегистрированной ФП, чем у больных без выявленной аритмии (10 (5-17) и 6 (5-12), $p=0,023$). При логистическом регрессионном анализе установлено, что увеличение длительности анамнеза МС в 1,3 раза повышало риск ФП у пациентов с МС (OR=1,28; 95% ДИ 1,14-1,43, $p=0,00002$), а наличие СОАС увеличивало риск ФП у пациентов с МС в 3,3 раза (OR=3,32; 95% ДИ 1,36-8,11, $p=0,009$) за период 5-летнего наблюдения. Антигипертензивная терапия снижала риск развития ФП у пациентов с МС (OR=0,35; 95% ДИ 0,15-0,86, $p=0,024$). Установлено, что диаметр ЛП ($44,8\pm 4,8$ и $41,8\pm 4,9$, $p=0,039$), объем ЛП ($80,7\pm 25,4$ и $70,2\pm 20,3$, $p=0,01$) и индекс объема ЛП ($39,5\pm 9,2$ и $34,1\pm 9,8$, $p=0,004$) и ТЭЖ ($5,6\pm 2,2$ и $4,6\pm 1,4$, $p=0,0002$) у пациентов с МС и зарегистрированной ФП были больше, чем у больных с МС без выявленной ФП при проспективном наблюдении. При многофакторном анализе с поэтапным исключением наиболее значимое влияние на риск развития ФП при МС оказывала ТЭЖ, увеличение которой повышало риск ФП в 2,2 раза (OR=2,18; 95% ДИ 1,43-3,31, $p=0,0003$).

Концентрации альдостерона, галектина-3, GDF-15, PINP и PIIINP в крови у больных с МС и зарегистрированной ФП выше, чем у пациентов с МС без выявленной ФП при проспективном наблюдении. Концентрация ИЛ-6 значимо была выше у пациентов с МС и зарегистрированной ФП, чем у пациентов без выявленной аритмии. Концентрации TGF-beta1, CTGF, СРБ, КТ-1 и ФНО-альфа в этих группах значимо не различались (таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение концентраций в крови биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с метаболическим синдромом и впервые возникшей фибрилляцией предсердий и без развития данной аритмии при 5-летнем проспективном наблюдении

Биомаркеры	МС без зарегистрированной ФП n=211	МС с зарегистрированной ФП n=22	Статистическая значимость, p
Альдостерон, пг/мл	112,3 (89,8-156,3)	167,0 (124,6-189,6)	0,0006
Галектин-3, нг/мл	5,2 (8,7-14,2)	12,6 (8,7-14,9)	0,00001
TGF-beta1, пг/мл	2156,7 (2057,8-2991,4)	2671,9 (1914,3-3630,4)	0,189
CTGF, пг/мл	137,5 (114,8-156,3)	156,1 (101,1-188,2)	0,083
GDF-15, пг/мл	651,4 (520,5-827,4)	1220,5 (881,1-2181,2)	0,00001
PINP, пг/мл	2000,2 (1456,4-2389,1)	2478,2 (2224,3-3057,5)	0,001
PIIINP, нг/мл	57,6 (45,5-78,3)	87,8 (50,6-121,7)	0,01
СРБ, мг/мл	2,5 (1,4-3,8)	2,6 (1,9-3,5)	0,664
КТ-1, пг/мл	570,1 (480,3-679,0)	622,5 (351,5-1070,5)	0,602
ФНО-альфа, пг/мл	4,1 (3,1-5,8)	5,3 (3,5-6,5)	0,066
ИЛ-6, пг/мл	2,6 (2,1-3,8)	4,5 (3,2-6,5)	0,000002

Результаты однофакторного регрессионного анализа влияния биомаркеров фиброза и воспаления на риск развития ФП у пациентов с МС при проспективном наблюдении позволили выявить наиболее значимые: альдостерон, галектин-3, GDF-15, PIIINP и ИЛ-6. При ступенчатом исключении биомаркеров фиброза и воспаления из модели многофакторного прогнозирования риска ФП у пациентов с МС наиболее значимое влияние установлено для галектина-3 (OR=1,54; 95% ДИ 1,25-1,89, $p=0,00005$), PIIINP (OR=1,02; 95% ДИ 1,01-1,04, $p=0,004$) и ИЛ-6 (OR=1,68; 95% ДИ 1,14-2,49, $p=0,009$). Факторы риска, влияющие на развитие

ФП у больных с МС были включены в общую многофакторную модель для выявления наиболее значимых предикторов. Установлено, что наибольшее влияние на риск развития ФП оказывали длительность анамнеза МС (ОР=1,31; 95% ДИ 1,03-1,65, $p=0,029$), ТЭЖ (ОР=2,36; 95% ДИ 1,38-4,04, $p=0,001$), ИЛ-6 (ОР=1,94; 95% ДИ 1,05-3,59, $p=0,034$), галектин-3 (ОР=1,55; 95% ДИ 1,18-2,03, $p=0,001$) и РШНР (ОР=1,08; 95% ДИ 1,02-1,14, $p=0,01$). По данным ROC-анализа установлены пороговые значения выявленных предикторов развития ФП у пациентов с МС (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты ROC-анализа с определением пороговых значений факторов риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

Биомаркеры	AUC± ст. ошибка	Статистическая значимость, p	Пороговое значение	ОР	95% ДИ	Статистическая значимость, p
РШНР, нг/мл	0,959±0,02	0,00001	>85,6	2,34	1,38-3,98	0,0005
Галектин-3, нг/мл	0,919±0,02	0,00001	>8,4	6,42	3,17-13,04	0,000001
ИЛ-6, пг/мл	0,907±0,02	0,00001	>4,0	2,34	1,38-3,98	0,0001
ТЭЖ, мм	0,904±0,02	0,00001	>4,8	4,21	1,69-10,37	0,000001
Длительность анамнеза МС, лет	0,799±0,03	0,00001	>11,0	5,31	2,32-12,17	0,0001

В проспективное наблюдение было включено 320 пациентов, госпитализированных в клинику с 2015 по 2019 гг. с зарегистрированной ранее ФП, в возрасте от 35 до 65 лет с пароксизмальной ($n=201$), персистирующей ($n=70$) и постоянной ($n=49$) формами аритмии. На момент включения в исследование пациенты с ФП получали антиаритмическую терапию, рекомендованную на амбулаторном этапе. При оценке ремоделирования камер сердца установлено, что объем ЛП у пациентов с персистирующей формой ФП больше, чем у больных с пароксизмальной ФП ($95,3\pm 26,6$ и $80,6\pm 23,4$, $p=0,001$). Выявлено, что объем ПП у пациентов с персистирующей формой ФП больше, чем у больных с пароксизмальной ФП ($75,6\pm 28,4$ и $64,5\pm 19,9$, $p=0,012$). ТЭЖ у пациентов с постоянной формой ФП был больше, чем у больных с персистирующей и пароксизмальной формами данной аритмией ($7,1\pm 3,3$ и $6,8\pm 2,4$ и $5,4\pm 2,1$; $p=0,001$, $p=0,0001$, соответственно).

Для выявления ранних предикторов развития ФП у пациентов с МС был выполнен анализ концентраций биомаркеров фиброза и воспаления в зависимости от форм ФП. Концентрации в крови TGF-beta1 ($3678,5$ ($2279,4-6700,6$) и $2429,9$ ($1388,8-3349,4$) и $2228,3$ ($1839,9-2459,1$); $p=0,01$, $p=0,001$, соответственно), CTGF ($183,1$ ($129,7-224,6$) и $133,9$ ($102,3-178,3$) и $78,6$ ($61,6-97,5$); $p=0,01$, $p=0,001$, соответственно) и PINP ($4567,2$ ($2546,9-5567,4$) и $2806,7$ ($1600,0-4234,1$) и $1893,6$ ($1470,3-2521,1$); $p=0,001$, $p=0,0001$, соответственно) у пациентов с пароксизмальной формой ФП и МС выше, чем у пациентов с персистирующей и постоянной формами аритмии у больных с МС. В свою очередь, у больных с персистирующей формой ФП и МС уровни альдостерона ($221,5$ ($107,4-272,1$) и $140,5$ ($90,4-182,2$) и $85,1$ ($72,5-111,5$); $p=0,001$, $p=0,0001$, соответственно), галектина-3 ($12,5$ ($5,2-18,3$) и $8,9$ ($5,0-14,4$) и $6,3$ ($3,3-12,9$); $p=0,003$, $p=0,0001$, соответственно) и РШНР ($101,3$ ($84,9-147,1$) и $73,4$ ($55,6-120,5$) и $78,5$ ($62,3-89,7$); $p=0,001$, $p=0,001$, соответственно) выше, чем у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП и МС. Более высокий уровень GDF-15 выявлен у пациентов с постоянной формой ФП в сравнении с больными с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и МС ($1345,1$ ($1102,7-1729,2$) и $792,1$ ($619,9-1101,1$) и $982,7$ ($787,1-1252,0$); $p=0,01$, $p=0,001$, соответственно).

При сравнении концентраций биомаркеров воспаления в крови обследованных установлено, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП и МС уровни СРБ ($3,1$ ($1,6-4,3$) и $2,2$ ($0,9-3,2$) и $2,1$ ($1,3-4,1$); $p=0,001$, $p=0,001$, соответственно), КТ-1 ($992,1$ ($568,5-1050,3$) и $892,5$ ($610,3-1081,3$) и $692,1$ ($625,1-1472,2$); $p=0,01$, $p=0,001$, соответственно) и ИЛ-6 ($3,4$ ($1,6-5,6$) и $2,4$ ($0,8-3,5$) и $2,3$ ($1,1-3,1$); $p=0,004$, $p=0,001$, соответственно) выше, чем у пациентов с персистирующей и постоянной формой ФП в сочетании с МС. Концентрация ФНО-альфа в

крови у пациентов с персистирующей ФП и МС выше, чем у пациентов с постоянной формой аритмии и МС ФНО-альфа (5,8 (3,6-7,8) и 3,6 (2,8-6,8); $p=0,01$).

Для выявления ранних предикторов развития ФП у пациентов с МС выполнен анализ клинических, антропометрических, лабораторных и эхокардиографических данных пациентов с ФП и МС ($n=76$), у которых был зарегистрирован пароксизм ФП впервые на момент госпитализации или отмечен единственный эпизод ФП более 1 года назад. При сравнении основных клинических и антропометрических данных значимых различий не установлено ($p>0,05$). Группы были сопоставимы по возрасту, гендерному распределению, встречаемости АГ и СД ($p>0,05$). Доли пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП также не различались ($p>0,05$). Установлено, что ТЭЖ у больных с впервые зарегистрированным пароксизмом ФП и МС на момент включения в исследование была больше, чем у пациентов с единственным эпизодом в анамнезе ($6,5\pm 2,1$ и $5,2\pm 2,3$, $p=0,029$). По результатам логистического регрессионного анализа установлено, что увеличение концентрации галектина-3, TGF-beta1, CTGF, PIIINP и ИЛ-6 повышает вероятность прогнозирования риска впервые выявленного пароксизма ФП у пациентов с МС, однако по результатам многофакторного анализа со ступенчатым исключением факторов риска выявлено, что увеличение концентрации TGF-beta1 значимо повышает риск впервые зарегистрированного эпизода ФП у пациентов с МС (ОШ=1,12; 95% ДИ 1,01-1,21, $p=0,0006$). С помощью ROC-анализа выполнено моделирование влияния концентрации TGF-beta1 на риск впервые выявленного пароксизма ФП у пациентов с МС. ROC-кривая (AUC=0,959±0,021, $p=0,00001$) представлена на рисунке 4, а пороговое значение концентрации TGF-beta1 составило >3871,0 пг/мл. Увеличение концентрации TGF-beta1 выше установленного порогового значения повышало вероятность впервые выявленного пароксизма ФП у пациентов с МС в 3,9 раз (ОШ=3,88; 95% ДИ 1,47-10,22, $p=0,0001$).

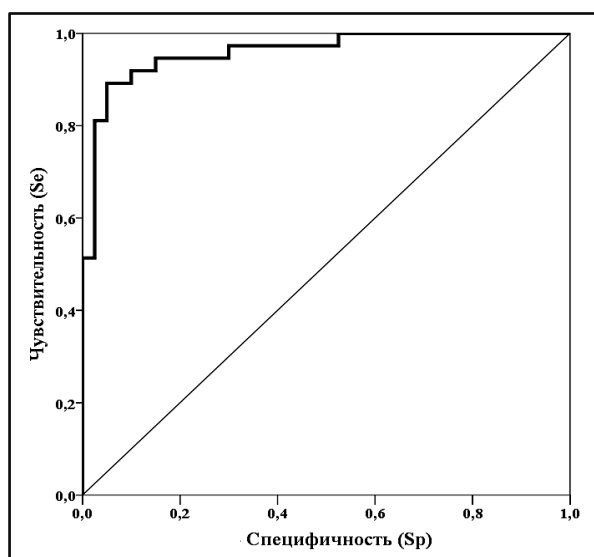


Рисунок 4 – ROC-кривая прогнозирования вероятности первого пароксизма фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от концентрации в крови трансформирующего фактора роста-бета 1

С целью определения факторов риска трансформации формы ФП изучена когорта пациентов ($n=271$) с пароксизмальной и персистирующей формами ФП. В данный фрагмент исследования включены пациенты без МС ($n=97$) и больные с МС ($n=174$). Конечной точкой данного этапа проспективного наблюдения была трансформация формы ФП, которая регистрировалась в случае перехода пароксизмальной в персистирующую или постоянную форму данной аритмии в течение 12-ти месяцев проспективного наблюдения. Выявлено, что у пациентов с МС трансформация формы ФП регистрировалась чаще, чем у больных без МС (70/174 (40,2%) и 10/97 (10,3%), $p=0,00001$).

Таким образом, установлено, что в обследованной когорте пациентов МС увеличивал в 3,9 раза риск трансформации формы ФП при проспективном наблюдении в течение 12-ти месяцев (ОР=3,9; 95% ДИ 2,11-7,21, $p=0,00001$). Группы пациентов с трансформацией формы ФП в сочетании с МС были сопоставимы по возрасту, в распределении по полу, длительности анамнеза МС и ФП. Установлено, что у пациентов с трансформацией формы ФП в сочетании с МС среднее число компонентов МС было больше, чем у пациентов без трансформации формы аритмии ($4,0\pm 0,8$ и $3,6\pm 0,8$, $p=0,009$). При сравнении эхокардиографических параметров выявлено, что индексы объемов левого ($44,1\pm 8,5$ и $40,7\pm 8,4$, $p=0,021$) и правого предсердий ($36,9\pm 11,3$ и $32,8\pm 9,6$, $p=0,027$) у пациентов с трансформацией формы ФП в сочетании с МС в течение 12-ти месяцев проспективного наблюдения были больше, чем у пациентов без изменения формы аритмии. ТЭЖ у пациентов с трансформацией формы ФП была больше, чем у пациентов без трансформации формы ФП в сочетании с МС ($7,5\pm 1,5$ и $6,1\pm 1,7$, $p=0,01$). При многофакторном регрессионном анализе с включением возраста, пола, числа компонентов МС, длительности анамнеза МС и ФП было выявлено, что увеличение числа компонентов МС в 1,8 раза повышает риск трансформации формы ФП (ОШ=1,83; 95% ДИ 1,17-2,87, $p=0,008$).

При изучении влияния различных компонентов МС на риск трансформации формы ФП в течение 12-ти месяцев проспективного наблюдения по данным биномиальной логистической регрессии установлено, что наличие АО (ОШ=2,45; 95% ДИ 1,08-5,57, $p=0,032$), АГ (ОШ=1,7; 95% ДИ 1,33-5,57, $p=0,008$) и гипертриглицеридемии (ОШ=2,83; 95% ДИ 1,44-5,56, $p=0,002$) увеличивали риск перехода в более устойчивую форму ФП. С целью выявления наиболее значимых предикторов риска трансформации формы ФП у пациентов с МС выполнен многофакторный анализ со ступенчатым исключением менее значимых предикторов, по данным которого установлено, что только увеличение концентрации РППНР в крови увеличивало риск трансформации формы ФП у пациентов с МС (ОШ=1,22; 95% ДИ 1,014-1,514, $p=0,035$). С помощью ROC-анализа построена кривая (AUC=0,651 \pm 0,05, $p=0,0001$) прогнозирования риска трансформации формы ФП у пациентов с МС в зависимости от концентрации РППНР в крови и установлено пороговое значение данного биомаркера – 92,2 нг/мл, при превышении которого риск перехода от пароксизмальной к персистирующей или постоянной форме ФП увеличивался в 4,5 раза (ОР=4,49; 95% ДИ 2,47-8,16, $p=0,0001$).

Подходы к лечению фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом

Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, получавших медикаментозную антиаритмическую терапию (ААТ) до включения в исследование ($n=221$), в том числе пациентов с МС ($n=135$) и без МС ($n=86$). Пациенты с медикаментозной ААТ до включения в исследование принимали разные препараты: бета-адреноблокаторы – 88/221 (39,8%), соталол – 60/221 (27,1%), пропafenон – 49/221 (22,2%), амиодарон – 36/221 (16,3%), аллапинин – 18/221 (8,1%), верапамил – 5/221 (2,3%). При ретроспективном анализе выявлено отсутствие эффекта от медикаментозной ААТ на момент включения в исследование у 57% (126/221) пациентов. Установлено, что у больных с ФП и МС чаще наблюдалось отсутствие эффекта от медикаментозной ААТ, чем у больных с ФП без МС (86/135 (63,7%) и 36/86 (41,9%), $p=0,002$), вероятность неэффективной ААТ при МС в 2,4 раза выше, чем у пациентов без МС (ОШ=2,44; 95% ДИ 1,40-4,24, $p=0,002$). Увеличение числа компонентов МС статистически значимо повышало вероятность неэффективности ААТ в 1,21 раза (ОШ=1,21; 95% ДИ 1,01-1,44, $p=0,03$).

При многофакторном анализе с включением клинико-анамнестических, эхокардиографических и лабораторных параметров с поэтапным исключением менее значимых предикторов выявлено, что длительность анамнеза ФП (ОШ=1,13; 95% ДИ 1,08-1,32, $p=0,031$), индекс объема ЛП (ОШ=1,19; 95% ДИ 1,003-1,143, $p=0,04$) и уровень ИЛ-6 (ОШ=1,31; 95% ДИ 1,05-1,65, $p=0,017$) в крови оказывали наиболее значимое влияние на риск отсутствия эффекта от ААТ у пациентов с ФП и МС. По данным ROC-анализа было получено не только подтверждение влияния данных факторов на риск неэффективности ААТ, но и установлены

пороговые значения для предикторов риска: длительность анамнеза ФП >4 лет (ОШ=4,29; 95% ДИ 1,25-14,81, $p=0,0002$), индекс объема ЛП >42,0 мл/м² (ОШ=4,44; 95% ДИ 2,07-9,52, $p=0,0005$) и концентрация в крови ИЛ-6 >3,3 пг/мл (ОШ=6,1; 95% ДИ 2,61-14,31, $p=0,00001$).

При анализе встречаемости генотипов С(-344)Т гена *CYP11B2* по вариантам установлено, что генотип (-344)ТТ у пациентов с ФП и МС без эффекта от антиаритмической фармакотерапии встречался чаще, чем у больных с ФП и МС с эффектом от ААТ (34/75 (45,3%) и 6/33 (18,2%), $p=0,008$), а носительство генотипа (-344)СС у пациентов с ФП и МС без эффекта от медикаментозной антиаритмической терапии встречалось реже, чем у пациентов с ФП и МС с эффектом от антиаритмической фармакотерапии (8/75 (10,4%) и 15/33 (45,5%), $p=0,00001$). Следует отметить, что при сравнении встречаемости генотипа (-344)ТТ *CYP11B2* у пациентов с ФП без МС в зависимости от эффекта ААТ статистически значимых различий не было установлено ($p=0,076$). Установлено, что из вариантов генотипов С(-344)Т гена *CYP11B2* только у больных с МС носительство генотипа (-344)ТТ статистически значимо, в 3,7 раза, увеличивало вероятность отсутствия эффекта от антиаритмической терапии у пациентов с ФП (ОШ=3,73; 95% ДИ 1,38-10,09, $p=0,008$). У пациентов с ФП и МС без эффекта от медикаментозной антиаритмической терапии носительство аллеля Т (ТТ+СТ) встречалось чаще, чем у больных с ФП и МС с эффектом от медикаментозного контроля синусового ритма (101/150 (67,0%) и 24/66 (36,0%), $p=0,013$); при этом, носительство аллеля Т (генотипы ТТ+СТ) гена *CYP11B2* было ассоциировано с увеличением вероятности диффузного фиброза миокарда ЛП у пациентов с ФП (ОШ=3,61; 95% ДИ 1,97-6,62, $p=0,0001$).

Клинические данные группы пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и МС ($n=135$) были изучены более детально. Все пациенты имели АО, однако выявлено, что в группе больных с отсутствием эффекта от ААТ чаще встречались пациенты, у которых наблюдалось увеличение веса более чем на 10% за последний год до госпитализации, чем пациенты без набора массы тела за год (58/86 (67,4%) и 19/49 (38,8%), $p=0,002$). Установлено, что у пациентов с ФП и МС, которые прибавляли в весе более 10% в течение года до включения в исследование, вероятность отсутствия эффекта от медикаментозной ААТ увеличивалась в 3,3 раза по сравнению с больными, имеющими стабильный вес в течение года (ОШ=3,27; 95% ДИ 1,58-6,79, $p=0,002$). Установлено, что у пациентов с ФП и МС с эффектом от медикаментозной ААТ чаще встречалась контролируемая АГ с достижением целевого уровня АД, чем у больных без эффекта от ААТ (39/49 (79,6%) и 46/86 (53,5%), $p=0,005$). Эффективный контроль АД снижал вероятность недостаточного эффекта от медикаментозной ААТ (ОШ=0,29; 95% ДИ 0,13-0,67, $p=0,005$). При сравнении групп не было установлено значимых различий по встречаемости гипертриглицеридемии и числу пациентов с показаниями к липидснижающей терапии, однако число пациентов, получающих терапию статинами, в группе больных с ФП и МС без эффекта от медикаментозной ААТ было больше, чем в группе пациентов с эффектом от ААТ (50/86 (58,1%) и 32/49 (65,3%), $p=0,001$). Выявлено, что достижение целевого уровня ХС ЛПНП и ТГ у пациентов с ФП и МС снижало вероятность отсутствия эффекта от медикаментозной ААТ (ОШ=0,437; 95% ДИ 0,213-0,894, $p=0,035$).

Выявленные при ретроспективном анализе данных пациентов с ФП и МС клинико-анамнестические, антропометрические, лабораторные и эхокардиографические предикторы прогнозирования отсутствия эффекта от медикаментозной ААТ были использованы для отбора пациентов в проспективный этап исследования. Для оценки клинической значимости модели прогнозирования отсутствия эффекта от медикаментозной ААТ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП и МС ($n=50$) было выполнено наблюдение в течение 12 месяцев пациентов, которые были включены с соблюдением пороговых значений установленных предикторов: длительность анамнеза ФП не более 4 лет, индекс объема ЛП не более 42 мл/м² и концентрации в крови ИЛ-6 менее 3,3 пг/мл. Пациентам впервые на момент включения в проспективное наблюдение была назначена медикаментозная ААТ, согласно показаниям и инструкции к лекарственным препаратам. Всем пациентам даны рекомендации по модификации факторов риска: отказ от курения, снижение веса на 10% и более, контроль АД, НьА1, ХС ЛПНП и ТГ в целевом диапазоне, уровень менее 7%, регулярные умеренно-

интенсивные физические нагрузки 3–4 раза в неделю. При проспективном наблюдении пациентов с ФП и МС в течение 12 месяцев установлено, что доля больных без повторных эпизодов ФП на фоне медикаментозной терапии составила 38/50 (76%), что значительно больше, чем доля пациентов с рецидивом ФП на фоне антиаритмической фармакотерапии у пациентов с МС, полученной ранее – 49/135 (36,3%). Использование полученных ранее пороговых значений предикторов риска отсутствия эффекта от медикаментозной ААТ и оптимизация лечения позволили снизить риск повторных рецидивов ФП на 36% (ОР=0,64; 95% ДИ 0,53-0,78, $p=0,0001$).

С целью изучения влияния РЧА на прогноз пациентов с ФП и МС, а также для определения предикторов эффективности данного метода лечения выполнено проспективное наблюдение в течение 12-ти месяцев пациентов с показаниями для проведения РЧА ($n=135$) с различным числом компонентов МС: 1–2 компонента МС ($n=35$), 3 и более компонентов МС ($n=77$). В группу сравнения были включены 23 пациента без МС (0 компонентов). Конечной точкой проспективного наблюдения считался рецидив зарегистрированной ФП в период от 3 до 12 месяцев после РЧА. У 58 пациентов (42,9%) зарегистрирован рецидив ФП за время наблюдения после РЧА: 49/58 (84,5%) пациентов с 3 и более компонентами МС, 5/58 (8,6%) больных с 1–2 компонентами МС (20,7%) и 4/58 (6,9%) пациента без компонентов МС. В когорте пациентов с 3 и более компонентами МС больных с рецидивом ФП было больше, чем пациентов без аритмии. Следовательно, наличие МС в 4,1 раза увеличивало риск рецидива ФП после РЧА в течение 12-ти месяцев (ОР=4,11; 95% ДИ 2,19-7,65, $p=0,00001$). Установлено, что среднее число компонентов МС у пациентов с рецидивом ФП после РЧА было выше, чем у пациентов с эффективной РЧА ($3,9\pm 0,5$ и $3,0\pm 0,4$, $p=0,001$). По данным биномиальной регрессии установлено, что увеличение числа компонентов МС с 0 до 5 повышало вероятность рецидива ФП после РЧА в 2,2 раза (ОШ=2,16; 95% ДИ 1,61-2,89, $p=0,0001$). По результатам логистической регрессии с включением в модель прогнозирования вероятности рецидива ФП после РЧА были включены возраст, пол (женский), наличие МС, длительность анамнеза МС и ФП, установлено, что наличие МС – независимый предиктор, повышающий риск повторных эпизодов ФП в 8,8 раз (ОШ=8,82; 95% ДИ 3,34-23,3, $p=0,00001$). При исследовании влияния различных компонентов МС на риск отсутствия эффекта от РЧА в обследованной когорте пациентов выявлено, что АО (ОШ=3,08; 95% ДИ 1,22-7,84, $p=0,018$) и гипертриглицеридемии (ОШ=3,23; 95% ДИ 1,24-8,37, $p=0,016$) увеличивали вероятность рецидива ФП после РЧА.

По результатам сравнения встречаемости вариантов генотипов С(-344)Т гена *CYP11B2* установлено, что у пациентов с ФП и МС с рецидивом аритмии после РЧА генотип (-344)ТТ встречался чаще, чем у больных с ФП и МС без повторных эпизодов аритмии после РЧА (30/50 (60,0%) и 9/29 (31,0%), $p=0,014$). Установлено, что у больных с МС носительство генотипа (-344)ТТ значимо в 3,3 раза увеличивало вероятность рецидива ФП после РЧА (ОШ=3,33; 95% ДИ 1,27-8,79, $p=0,014$). У пациентов с ФП и МС без эффекта от РЧА встречаемость носительства аллеля Т была выше, чем у больных с ФП и МС с эффектом от РЧА (77/100 (77,0%) и 34/58 (58,6%), $p=0,015$), и увеличивало в 2,4 раза риск рецидива ФП после РЧА (ОШ=2,36; 95% ДИ 1,17-4,76, $p=0,015$).

Клинико-anamнестические, лабораторные и эхокардиографические данные пациентов с ФП и МС ($n=78$), которым выполнялась РЧА, были проанализированы более подробно. При анализе данных установлено, что длительность анамнеза МС у пациентов с ФП и МС без эффекта от РЧА была больше, чем у больных без рецидивов ФП (12,0 (8,0–16,0) и 8,0 (6,0–12,0), $p=0,001$). Динамика веса в течение 12-ти месяцев после РЧА у пациентов с МС также контролировалась и установлено, что снижение веса на 10% и более у пациентов без рецидива ФП наблюдалось чаще, чем у больных с повторными пароксизмами аритмии (11/28 (39,3%) и 7/49 (14,3%), $p=0,013$). Таким образом, выявлено, что снижение веса на 10% и более при наблюдении пациентов с ФП и МС в течение 12 месяцев после РЧА способствовало снижению риска рецидива ФП на 64% (ОР=0,364; 95% ДИ 0,16-0,83, $p=0,013$). При сравнении групп пациентов с ФП и МС в зависимости от степени выраженности фиброза миокарда ЛП выявлено, что выраженность фиброза миокарда ЛП была значимо больше у пациентов с повторными

эпизодами ФП после интервенционной терапии, чем у больных без рецидива ФП (33,1 (23,9–43,6) и 11,6 (10,4–22,2), $p=0,0018$). По результату логистической регрессии увеличение степени выраженности фиброза ЛП у пациентов с ФП и МС увеличивало риск рецидива ФП после РЧА (ОШ=1,48; 95% ДИ 1,03-1,78, $p=0,0006$).

Пациентов с контролируемой АГ и достижением целевого уровня АД в группе больных без рецидива ФП после РЧА было больше, чем в группе пациентов с повторными эпизодами ФП (26/28 (92,9%) и 30/49 (61,2%), $p=0,003$), эффективный контроль и достижением целевого уровня АД у пациентов с ФП и МС после РЧА снижали риск рецидива аритмии на 34% (ОР=0,66; 95% ДИ 0,52-0,84, $p=0,003$). При анализе липидных нарушений установлено, что гипертриглицеридемия у пациентов без эффекта от РЧА встречалась чаще, чем у пациентов без рецидива аритмии (26/49 (53,1%) и 7/28 (25,0%), $p=0,017$). Таким образом, наличие гипертриглицеридемии увеличивало в 2,2 раза риск рецидива ФП у пациентов с МС после РЧА (ОР=2,12; 95% ДИ 1,06-4,25, $p=0,017$). Установлено, что липидснижающая терапия с достижением целевых значений ХС ЛПНП и ТГ у пациентов с ФП и МС снижала риск рецидива ФП у пациентов в течение 12 месяцев после РЧА на 43% (ОР=0,57; 95% ДИ 0,36-0,91, $p=0,02$). Пациентов с СД в группе больных с рецидивами ФП было больше, чем в группе с эффективной РЧА (16/49 (32,7%) и 3/29 (10,3%), $p=0,031$). Наличие СД у обследованных пациентов с ФП и МС увеличивало риск рецидива аритмии после РЧА в течение 12 месяцев в 4,2 раза (ОР=4,20; 95% ДИ 1,10-15,99, $p=0,03$).

При многофакторном анализе установлено, что только ТЭЖ (ОШ=1,71; 95% ДИ 1,12-2,03, $p=0,0001$), концентрации галектина-3 (ОШ=1,31; 95% ДИ 1,12-1,51, $p=0,0001$) и GDF-15 (ОШ=1,11; 95% ДИ 1,02-1,18, $p=0,0002$) у пациентов с МС увеличивали вероятность рецидива ФП в течение 12 месяцев после РЧА. Для установленных предикторов риска с помощью ROC-анализа были построены кривые прогнозирования рецидива ФП у пациентов с МС в течение 12 месяцев после РЧА, по данным которого выявлены высокие значения площадей под кривыми, что соответствует значимому влиянию данных биомаркеров на вероятность рецидива ФП после РЧА у пациентов с МС (рисунок 5). Установлены пороговые значения для концентраций в крови галектина-3 ($>11,0$ нг/мл; ОР=3,43; 95% ДИ 1,79-6,58, $p=0,0001$), GDF-15 ($>1380,7$ пг/мл; ОР=2,84; 95% ДИ 1,81-4,46, $p=0,0001$) и ТЭЖ ($>6,4$ мм; ОР=4,50; 95% ДИ 2,32-8,71, $p=0,0001$), превышение которых в наибольшей степени влияет на риск рецидива ФП после РЧА у больных с МС. У пациентов с превышением всех трех пороговых значений биомаркеров суммарный риск рецидива ФП у пациентов с МС в течение 12 месяцев после РЧА увеличивается в 3,2 раза (ОР=3,16; 95% ДИ 1,97-5,11, $p=0,00001$).

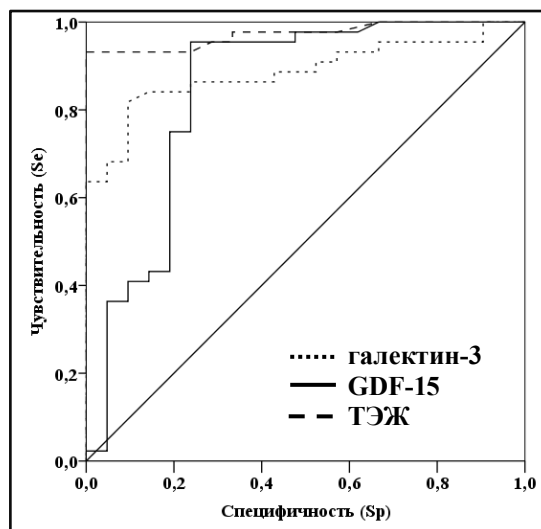


Рисунок 5 – ROC-кривые прогнозирования рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом в течение 12-ти месяцев после радиочастотной абляции в зависимости от концентрации в крови галектина-3, ростового фактора дифференцировки-15 и толщины эпикардального жира

С целью оценки модели прогнозирования риска рецидива ФП у пациентов с МС в течение 12 месяцев после РЧА с использованием пороговых значений выявленных предикторов выполнено проспективное наблюдение за пациентами (n=29), которые имели ТЭЖ менее 6,4 мм, концентрации GDF-15 менее 1380,7 пг/мл и галектина-3 менее 11,0 нг/мл в крови до интервенционного лечения. Рецидив ФП после РЧА был зарегистрирован у 9/29 (34,5%), что в 2 раза меньше установленной ранее частоты рецидива ФП после РЧА у пациентов с МС – 49/78 (62,8%). Следовательно, установлено, что при использовании модели прогнозирования рецидивов ФП для персонализированного отбора пациентов с МС на РЧА с учетом пороговых значений таких биомаркеров, как ТЭЖ, концентрации GDF-15 и галектина-3 в крови, рецидивы данной аритмии в течение 12-ти месяцев наблюдались реже и риск повторных приступов ФП снижался на 51% (ОР=0,49; 95% ДИ 0,28-0,87, p=0,005), что позволяет рассматривать полученный алгоритм для персонализированного отбора пациентов на данный вид лечения.

Алгоритм персонализированного выбора тактики лечения пациентов с ФП в сочетании с МС с использованием установленных предикторов, влияющих на эффективность антиаритмической фармакотерапии и РЧА представлен на рисунке 6 и включает следующие этапы: 1 – рекомендовать терапию контроля синусового ритма, антикоагулянтную терапию и лечение коморбидных заболеваний при наличии показаний; 2 – при определении показаний к антиаритмической фармакотерапии использовать критерии недостаточной эффективности; 3 – при наличии показаний к интервенционному лечению использовать факторы риска рецидива ФП после РЧА; 4 – при сохраняющихся показаниях к РЧА на фоне антиаритмической фармакотерапии в сочетании с модификацией факторов риска повторно оценить риск рецидива данной аритмии после РЧА.

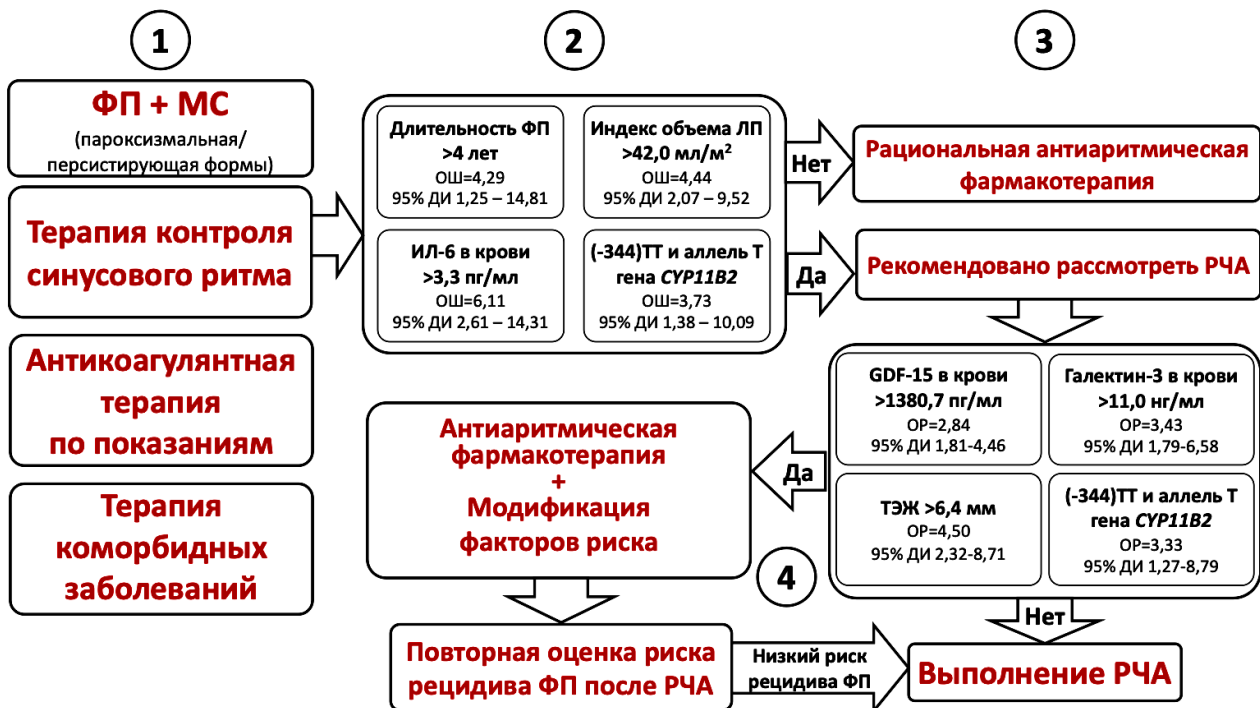


Рисунок 6 – Алгоритм персонализации выбора стратегии лечения пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом

Для оценки влияния ФП у пациентов с МС на риск развития комбинированной конечной точки, включающей 3 главных сердечно-сосудистых осложнения: сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт (3 MACE), проведено 5-ти летнее проспективное наблюдение за пациентами с МС в сочетании с ФП и без данной аритмии (n=441).

В когорте больных с МС установлено, что комбинированная конечная точка у пациентов с ФП и МС регистрировалась чаще, чем у больных с МС без ФП (24/208 (11,5%) и 7/233 (3,0%), $p=0,0001$). Следовательно, ФП в когорте пациентов с МС увеличивала риск главных сердечно-сосудистых осложнений в 3,8 раза ($OR=3,84$; 95% ДИ 1,69-8,72, $p=0,0001$). Установлено, что 3 МАСЕ у пациентов с ФП и МС зарегистрирована у большего числа пациентов, чем у больных с ФП без МС (24/208 (11,5%) и 5/112 (4,5%), $p=0,025$). При расчете риска комбинированной конечной точки установлено, что наличие МС у пациентов с ФП увеличивало риск 3 МАСЕ в 2,6 раза ($OR=2,59$; 95% ДИ 1,01-6,59, $p=0,036$).

В связи с более высоким риском развития главных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП и МС ($n=208$) был проведен анализ влияния клинико-анамнестических, антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей для выявления предикторов неблагоприятного прогноза. По данным биномиального регрессионного анализа установлено, что увеличение числа компонентов МС ($OR=2,32$; 95% ДИ 1,31-4,11, $p=0,003$) и длительности анамнеза МС ($OR=1,04$; 95% ДИ 1,01-1,09, $p=0,03$) повышали вероятность 3 МАСЕ у пациентов с ФП и МС. Наличие у пациентов с МС постоянной формы ФП увеличивало вероятность 3 МАСЕ в 2,6 раз по сравнению с больными, имеющими пароксизмальную форму ФП ($OR=2,64$; 95% ДИ 1,55-4,48, $p=0,0003$). СД у пациентов ФП, МС и зарегистрированными 3 МАСЕ встречался чаще, чем у пациентов без 3 МАСЕ (11/24 (45,8%) и 43/184 (23,4%), $p=0,019$) и увеличивал вероятность 3 МАСЕ в 2,8 раз ($OR=2,75$; 95% ДИ 1,13-6,67, $p=0,02$). Уровень ТГ в плазме крови у пациентов с 3 МАСЕ был выше, чем у больных с ФП и МС без 3 МАСЕ ($2,4\pm 1,1$ и $2,0\pm 0,4$, $p=0,021$), и наличие гипертриглицеридемии у пациентов с ФП и МС увеличивало риск 3 МАСЕ ($OR=2,86$; 95% ДИ 1,03-8,23, $p=0,03$). Установлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с ФП, МС и 3 МАСЕ встречались чаще, чем у пациентов без 3 МАСЕ (18/24 (75,0%) и 68/184 (36,9%), $p=0,0001$). Выявлено, что ТЭЖ у пациентов с зарегистрированным 3 МАСЕ была больше, чем у больных с ФП, МС и без 3 МАСЕ ($7,1\pm 2,4$ и $6,2\pm 1,8$, $p=0,021$).

По данным биномиального регрессионного анализа, наиболее значимое влияние на вероятность 3 МАСЕ у пациентов с ФП и МС установлено для ТЭЖ ($OR=1,25$; 95% ДИ 1,097-1,61, $p=0,02$). По результату биномиального регрессионного анализа установлено, что только повышение концентрации GDF-15 из числа изучаемых биомаркеров фиброза и воспаления у пациентов с ФП и МС значимо увеличивало риск 3 МАСЕ ($OR=1,25$; 95% ДИ 1,11-1,48, $p=0,009$). По результату ROC-анализа была построена кривая прогнозирования 3 МАСЕ у пациентов с ФП и МС в зависимости от концентрации GDF-15 ($AUC=0,767\pm 0,06$, $p=0,004$) и определено пороговое значение 1881,0 пг/мл, превышение которого в 2,9 раз увеличивало риск 3 МАСЕ ($OR=2,86$; 95% ДИ 1,39-5,87, $p=0,004$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность фибрилляции предсердий и ожирения в когорте амбулаторных и госпитализированных в терапевтическую клинику пациентов за последние годы увеличилась. Наиболее частыми коморбидными состояниями при ФП, особенно у пациентов моложе 60 лет, являются АГ, ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена, то есть компоненты метаболического синдрома, оказывающие негативное влияние на ремоделирование предсердий. Ожирение – основной компонент МС нередко развивается раньше, чем формируется МС и способствует хроническому системному воспалению и фиброзу предсердий. Эти патогенетические изменения прогрессируют при развитии гемодинамических и метаболических нарушений, свойственных МС. Установлено, что концентрации в крови провоспалительных (СРБ, ИЛ-6, КТ-1) и профиброгенных (альдостерон, галектин-3, TGF-beta1, GDF-15, CTGF, PINP, PIIINP) факторов у больных с ФП в сочетании с МС выше, чем у пациентов с ФП без МС, у обследованных с МС без аритмии и выше, чем у здоровых. Толщина эпикардальной жировой ткани, оказывающей локальное провоспалительное и профиброгенное воздействие на миокард у пациентов с сочетанием ФП и МС значительно больше, чем у больных с изолированной ФП или с изолированным МС. Синдром обструктивного апноэ во сне ассоциирован с большой

частотой ФП. СОАС тяжелой степени ассоциирован с увеличенной концентрацией GDF-15 в ответ на гипоксемию во сне, что, совместно с большой ТЭЖ способствует увеличению степени выраженности фиброза левого предсердия у пациентов с ФП. Формирование диффузного фиброза миокарда левого предсердия у больных с ФП при МС обусловлено гиперактивацией РААС при АГ и характеризуется увеличением продукции альдостерона, повышенной продукцией TGF-beta1 и галектина-3, способствующих синтезу проколлагенов с формированием фиброза миокарда. Можно полагать, что развитие диффузного фиброза миокарда при ФП и МС обусловлено также большой распространенностью генотипа GG(+915) и аллеля G гена *TGFB1*, ассоциированного с высокой концентрацией в крови TGF-beta1 и большой частотой при МС полиморфного варианта генотипа (-344)ТТ и аллеля Т гена альдостеронсинтазы *CYP11B2*, что ассоциировано с более высокой концентрацией альдостерона в крови.

Таким образом, наличие метаболического синдрома способствует прогрессированию структурного ремоделирования сердца. Выраженность фиброза миокарда предсердий и его диффузное распределение обусловлено сочетанием трех и более компонентов метаболического синдрома и является значимым предиктором прогрессирования фибрилляции предсердий и недостаточного эффекта антиаритмической фармакотерапии и интервенционного лечения у больных с метаболическим синдромом.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость фибрилляции предсердий у амбулаторных и госпитализированных в стационар Санкт-Петербурга пациентов составляет 8,9% и увеличилась в 1,3 раза за период с 2014 по 2018 гг.; наиболее часто фибрилляция предсердий сочетается с такими компонентами метаболического синдрома как артериальная гипертензия (89,3%) и ожирение (48,7%); на амбулаторном этапе 30,3% пациентов с фибрилляцией предсердий не получают антиаритмическую терапию, а 35,8% не получают антикоагулянтную терапию при наличии показаний.

2. Особенности ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом являются: повышение скорости распространения пульсовой волны, большие объемы обоих предсердий, диффузный и выраженный фиброз миокарда левого предсердия, а увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани и наличие синдрома обструктивного апноэ сна повышает риск фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом.

3. Носительство генотипа GG(+915) rs1800471 варианта гена трансформирующего фактора роста-бета1 у пациентов с метаболическим синдромом ассоциировано с увеличением риска фибрилляции предсердий и повышением концентрации трансформирующего фактора роста-бета1 в крови; распределение генотипов rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы у больных с метаболическим синдромом в сочетании с фибрилляцией предсердий и без данной аритмии не различается, концентрация альдостерона в крови выше у обследованных, имеющих гомозиготное и гетерозиготное носительство Т аллеля гена *CYP11B2*.

4. Концентрации в крови провоспалительных (интерлейкин-6, С-реактивный белок, кардиотрофин-1) и профиброгенных (трансформирующий фактор роста-бета1, фактор роста соединительной ткани, ростовой фактор дифференцировки-15, альдостерон, галектин-3, N-концевые предшественники коллагена I и III типов) факторов у больных с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без данной аритмии; длительность метаболического синдрома более 11 лет, повышение концентрации в крови галектина-3, N-концевого предшественника коллагена III типа, интерлейкина-6 и толщина эпикардиальной жировой ткани более 4,8 мм являются факторами риска развития фибрилляции предсердий; прогрессирование данной аритмии ассоциировано с увеличением числа компонентов метаболического синдрома и концентрацией N-концевого предшественника коллагена III типа выше 92,2 нг/мл.

5. Наличие диффузного и выраженного фиброза миокарда левого предсердия ассоциировано с наличием трех и более компонентов метаболического синдрома, с

увеличением толщины эпикардиальной жировой ткани, с высокими концентрациями альдостерона и галектина-3 в крови, с носительством генотипа (-344)ТТ и аллеля Т варианта rs1799998 гена альдостеронсинтазы, а у больных с синдромом обструктивного апноэ сна – с высокими концентрациями рогового фактора дифференцировки-15, N-концевых предшественников коллагена I и III типов в крови и с хронической ночной гипоксемией.

6. Вероятность неэффективности антиаритмической фармакотерапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом повышается при длительности аритмии более 4-х лет, увеличении индекса объема левого предсердия более 42,2 мл/м², повышении концентрации интерлейкина-6 в крови выше 3,3 пг/мл, при наличии генотипа (-344)ТТ и аллеля Т rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы.

7. После радиочастотной изоляции устьев легочных вен предикторами рецидива фибрилляции предсердий в течение 12-ти месяцев у пациентов с метаболическим синдромом являются: толщина эпикардиальной жировой ткани более 6,4 мм, концентрация в крови галектина-3 более 11,0 нг/мл, концентрация в крови рогового фактора дифференцировки-15 более 1380,7 пг/мл, носительство генотипа (-344)ТТ и аллеля Т rs1799998 варианта гена альдостеронсинтазы.

8. Наличие трех и более компонентов метаболического синдрома у больных с фибрилляцией предсердий увеличивает риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта и нефатального инфаркта) в 2,8 раза; риск комбинированной конечной точки у пациентов с метаболическим синдромом ассоциирован с числом компонентом метаболического синдрома, увеличением толщины эпикардиальной жировой ткани и повышением концентрации в крови рогового фактора дифференцировки-15.

9. Персонализированный подход к лечению пациентов с фибрилляцией предсердий в сочетании с метаболическим синдромом определяется длительностью аритмии, индексом объема левого предсердия, толщиной эпикардиальной жировой ткани и концентрацией в крови интерлейкина-6, галектина-3, рогового фактора дифференцировки-15 и носительством генотипа (-344)ТТ и аллеля Т варианта rs1799998 гена альдостеронсинтазы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с метаболическим синдромом рекомендовано измерять толщину эпикардиальной жировой ткани методом трансторакальной эхокардиографии, определять концентрацию в крови галектина-3, интерлейкина-6 и N-концевого предшественника коллагена III типа для оценки риска развития фибрилляции предсердий. Значение толщины эпикардиальной жировой ткани более 4,8 мм, концентрации в крови галектина-3 выше 8,4 нг/мл, интерлейкина-6 выше 4,0 пг/мл, N-концевого предшественника коллагена III типа выше 85,6 нг/мл позволяют отнести больного к категории высокого риска развития фибрилляции предсердий, что диктует необходимость активного диагностического поиска данной аритмии и требует комплексного контроля компонентов метаболического синдрома.

2. У пациентов с симптомной формой пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в сочетании с метаболическим синдромом, имеющих генотип (-344)ТТ гена *CYP11B2*, объем левого предсердия более 42,0 мл/м² и уровень интерлейкина-6 в крови выше 3,3 пг/мл эффективность антиаритмической фармакотерапии низкая и предпочтительным способом контроля синусового ритма может быть радиочастотная абляция с изоляцией устьев легочных вен.

3. Пациентам с симптомной формой пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в сочетании с метаболическим синдромом – носителям генотипа (-344)ТТ гена *CYP11B2*, имеющим толщину эпикардиальной жировой ткани более 6,8 мм, концентрацию в крови галектина-3 более 11,0 нг/мл и рогового фактора дифференцировки-15 более 1380,0 пг/мл, следует выбирать стратегию контроля частоты желудочковых сокращений или выполнять повторную изоляцию устьев легочных вен, так как у большинства таких пациентов первая радиочастотная абляция неэффективна.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты исследования могут послужить основой для фундаментальных и прикладных исследований в области молекулярной кардиологии и аритмологии у больных с фибрилляцией предсердий. В исследовании получены новые данные о патогенезе формирования фибрилляции предсердий, поэтому еще одним перспективным направлением лечения больных с метаболическим синдромом и с высокими уровнями в крови биомаркеров фиброза и воспаления, ассоциированными с выраженностью фиброза миокарда левого предсердия, можно рассматривать создание фармакологических препаратов, влияющих на провоспалительные и профиброгенные субстанции, циркулирующие в крови, что, наряду с модификацией факторов риска, сможет улучшить сердечно-сосудистый прогноз пациентов с метаболическим синдромом, в том числе с фибрилляцией предсердий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки РФ и индексируемых в базах WoS и Scopus:

1. **Ионин, В.А.** Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, Е.И. Барашкова, В.А. Павлова, А.М. Ананьин, А.Н. Морозов, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3S. – С. 5184.
2. **Ионин, В.А.** Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия / В.А. Ионин, В.А. Павлова, А.М. Ананьев, Е.И. Барашкова, Е.Л. Заславская, А.Н. Морозов, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 405-418.
3. **Ионин, В.А.** Молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: прогностическая роль биомаркеров фиброза и воспаления / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, А.М. Ананьин, В.А. Павлова, Е.Л. Заславская, Е.И. Баранова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2022. – Т. 29, № 3. – С. 91-100.
4. **Ионин, В.А.** Антикоагулянтная терапия у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике: необоснованное применение сниженных доз / В.А. Ионин, О.И. Близнюк, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 206-211.
5. **Ионин, В.А.** Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, Е.Л. Заславская, С.Е. Нифонтов, Е.А. Баженова, О.Д. Беляева, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 4343.
6. **Ионин, В.А.** Какова роль профибротических и провоспалительных факторов в развитии фибрилляции предсердий, ассоциированной с компонентами метаболического синдрома? / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, В.А. Павлова, Г.И. Борисов, К.А. Аверченко, Е.Л. Заславская, Е.И. Баранова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 4752.
7. **Ионин, В.А.** Молекулярные механизмы формирования фиброза миокарда левого предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом: какие биомаркеры использовать в клинической практике? / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, Е.И. Барашкова, В.А. Павлова, Г.И. Борисов, К.А. Аверченко, А.Н. Морозов, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 4579.
8. **Ионин, В.А.** Факторы, ассоциированные с применением сниженных доз прямых оральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий / В.А. Ионин, О.И. Близнюк, В.А. Павлова, Е.И. Баранова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 52-61.
9. Баранова, Е.И. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA2DS2VASc – существует ли проблема в клинической практике? / Е.И. Баранова, В.А. Павлова, **В.А. Ионин**, Е.Ю. Петрищева, О.И. Близнюк, Е.Л. Заславская, И. Ма, Д.С. Скуридин, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 42-48.
10. **Ионин, В.А.** Кардиотрофин-1 – новый фактор риска фибрилляции предсердий у больных с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом? / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, Е.Ю. Петрищева, Е.И. Барашкова, Д.С. Скуридин, А.Г. Филатова, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 383-390.

11. **Ионин, В.А.** Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике кардиолога: факторы риска аритмии и особенности профилактики тромбоэмболических осложнений / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, А.Г. Филатова, Е.И. Баранова // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26, № 7-8. – С. 12-21.

12. **Ионин, В.А.** Стратегия контроля ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, В.А. Павлова, Е.Ю. Петрищева, О.И. Близнюк, Г.И. Борисов, Д.С. Скуридин, Е.И. Баранова // Анналы аритмологии. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 118-125.

13. **Ионин, В.А.** Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, А.Г. Филатова, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 192-201.

14. Петрищева, Е.Ю. Клинические особенности фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и ожирением: результаты ретроспективного наблюдательного исследования / Е.Ю. Петрищева, **В.А. Ионин**, О.И. Близнюк, В.А. Павлова, Д.С. Скуридин, И. Ма, Г.И. Борисов, Е.Л. Заславская, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 391-399.

15. **Ионин, В.А.** Антикоагулянтная терапия и компоненты метаболического синдрома у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторной клинической практике / В.А. Ионин, Е.Ю. Петрищева, Д.С. Скуридин, О.И. Близнюк, А.А. Иванова, А.Г. Филатова, И. Ма, Е.Л. Заславская, Е.И. Баранова // Медицинский совет. – 2019. – Т. 5. – С. 60-63.

16. Заславская, Е.Л. Роль трансформирующего фактора роста-бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом / Е.Л. Заславская, А.Н. Морозов, **В.А. Ионин**, И. Ма, С.Е. Нифонтов, Е.И. Баранова, С.М. Яшин, Е.В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 60-66.

17. Заславская, Е.Л. Эпикардальная жировая ткань и трансформирующий фактор роста бета1 — факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом? / Е.Л. Заславская, **В.А. Ионин**, С.Е. Нифонтов, А.Н. Морозов, С.М. Яшин, Е.И. Баранова, Е.В. Шляхто // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 281-292.

18. Ма, И. Полиморфные варианты G/C+915 трансформирующего фактора роста бета 1 и фибрилляция предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / И. Ма, **В.А. Ионин**, Е.Л. Заславская, А.С. Улитина, А.А. Пантелеева, О.Д. Беляева, С.Н. Пчелина, Е.И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 93-100.

19. Ма, И. С(-344)Т-полиморфизм гена альдостеронсинтазы, риск метаболического синдрома и фибрилляции предсердий у жителей Северо-Западного региона России / И. Ма, А.С. Улитина, **В.А. Ионин**, Е.Л. Заславская, В.В. Мирошникова, А.А. Пантелеева, О.Д. Беляева, Е.А. Баженова, О.А. Беркович, С.Н. Пчелина, Е.И. Баранова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 46-49.

20. **Ionin, V.A.** Galectin-3, N-terminal Propeptides of Type I and III Procollagen in Patients with Atrial Fibrillation and Metabolic Syndrome / V.A. Ionin, E.I. Baranova, E.L. Zaslavskaya, E.Y. Petrishcheva, A.N. Morozov, E.V. Shlyakhto // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21, № 16. – P. 5689.

Публикации в других изданиях

21. **Ионин, В.А.** Предикторы прогнозирования рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после изоляции устьев легочных вен / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, Е.И. Барашкова, В.А. Павлова, А.М. Ананьин, А.Н. Морозов, Е.И. Баранова // Российский национальный конгресс кардиологов 2023. Сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 90.

22. **Ионин, В.А.** Фибрилляция предсердий: от этиологии к тактике лечения. Учебно-методическое пособие / В.А. Ионин, Е.И. Баранова, Е.А. Баженова, И.С. Бродская, Е.Л. Заславская, Д.С. Скуридин; под ред. д.м.н., проф. Ю.Ш. Халимова. – Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2023. – 44 с.

23. **Ионин, В.А.** Фиброз миокарда левого предсердия и факторы риска фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне: новые предикторы прогноза / В.А. Ионин, В.А. Павлова, Е.И. Барашкова, О.И. Близнюк, А.М. Ананьин, Е.И. Баранова // Российский национальный конгресс кардиологов 2023. Сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 487.

24. **Ионин, В.А.** Влияние артериальной гипертензии и ожирения на молекулярные механизмы развития фибрилляции предсердий в когорте пациентов с метаболическим синдромом / В.А. Ионин, В.А. Павлова, Е.И. Барашкова, Г.И. Борисов, Е.Л. Заславская, Е.И. Баранова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2022. – С. 104.

25. **Ионин, В.А.** Мультифакторное прогнозирование степени выраженности фиброза миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин, Е.Л. Заславская, А.Н. Морозов, В.А. Павлова, Е.И. Барашкова, С.М. Яшин, Е.И. Баранова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2022. – С. 60.
26. Баранова, Е.И. Антикоагулянтная терапия у больных с фибрилляцией предсердий: учебно-методическое пособие для клинических ординаторов по специальностям «кардиология», «терапия» и для врачей общей практики / Е.И. Баранова, **В.А. Ионин**, О.С. Колесник, А.А. Кацап, Е.В. Лебедева, Е.А. Полякова; под ред. д.м.н., академика РАН Е.В. Шлякто. – Санкт-Петербург: РИЦ ПСПбГМУ, 2021. – 45 с.
27. **Ионин, В.А.** Взаимосвязь толщины эпикардального жира с ФНО-альфа, ИЛ-6 и СРБ в плазме крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин, Е.И. Барашкова, Д.С. Скуридин, В.А. Павлова, Е.Л. Заславская, Е.И. Баранова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Российский кардиологический журнал. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 119.
28. Баранова, Е.И. Фибрилляция предсердий и метаболический синдром (глава в руководстве) / Е.И. Баранова, **В.А. Ионин** // Руководство по аритмологии : учебное пособие / под ред. Е.В. Шлякто, А.Ш. Ревитшвили, Д.С. Лебедева. – Санкт-Петербург, 2019. – 580 с. – С. 239-243.
29. **Ионин, В.А.** Профиброгенные факторы, жесткость сосудистой стенки и диастолическая дисфункция левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и фибрилляцией предсердий / В.А. Ионин, Д.С. Скуридин, Е.Ю. Петрищева, Е.Л. Заславская, И. Ма, А.Г. Филатова, О.И. Близнюк, А.А. Иванова, Е.А. Баженова, А.Ю. Бабенко, Е.И. Баранова, Е.В. Шлякто // Российские дни сердца: VII образовательный форум. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 235.
30. **Ионин, В.А.** Ассоциация полиморфизма C(+915)G гена *TGFB1* и трансформирующего фактора роста-бета1 с риском фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом / В.А. Ионин, И. Ма, Е.Л. Заславская, А.С. Улитина, С.Н. Пчелина, О.А. Беркович, Е.И. Баранова // Тезисы Санкт-Петербургского аритмологического форума. Трансляционная медицина. – 2018. – Приложение № 2. – С. 21.
31. **Ionin, V.** Biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation: what are the differences in molecular mechanisms in hypertension and obesity? / V. Ionin, E. Barashkova, V. Pavlova, G. Borisov, K. Averchenko, E. Baranova // Journal of Hypertension. – 2022. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. e72.
32. **Ionin, V.** Arterial Stiffness, Galectin-3, TGF-Beta1 And Diastolic Dysfunction In Patients With Atrial Fibrillation / V. Ionin, D. Skuridin, E. Petrisheva, E. Zaslavskaya, E. Polyakova, O. Belyaeva, E. Baranova, E. Shlyakhto // Atherosclerosis. – 2019. – Vol. 287. – P. e62-e63.
33. **Ionin, V.A.** Profibrogenic biomarkers and severity of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: is it possible to predict the effectiveness of therapy? / V.A. Ionin, E.L. Zaslavskaya, A.N. Morozov, D.S. Skuridin, E.Yu Petrisheva, Y. Ma, S.M. Yashin, E.I. Baranova, E.V. Shlyakhto // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, Suppl. 1. – P. ehz745.0609.
34. **Ionin, V.** Electroanatomical mapping of atrial fibrillation, epicardial fat and atrial fibrosis in patients with metabolic syndrome / V. Ionin, E. Zaslavskaya, Y. Ma, A. Morozov, S. Yashin, O. Listopad, S. Nifontov, E. Baranova, E. Shlyakhto // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36. – P. e15.
35. **Ionin, V.** Visceral adipose tissue, inflammation and fibrosis in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome / V. Ionin, E. Zaslavskaya, Y. Ma, A. Morozov, E. Polyakova, S. Nifontov, K. Malikov, O. Listopad, O. Belyaeva, S. Yashin, E. Baranova, E. Shlyakhto // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275. – P. e172-e173.
36. Ma, Y. C(-344)T polymorphism gene aldosterone synthase (*CYP11B*), serum aldosterone and association with atrial fibrillation in metabolic syndrome patients / Y. Ma, **V. Ionin**, A. Ulitina, S. Pchelina, E. Bazhenova, E. Zaslavskaya, O. Belyaeva, O. Berkovich, E. Baranova // Journal of Hypertension. – 2017. – Vol. 35. – P. e203.
37. Ma, Yi. C(-915)G polymorphism gene of transforming growth factor 1 in patients with metabolic syndrome and atrial fibrillation / Yi Ma, **V.A. Ionin**, A.S. Ulitina, E.L. Zaslavskaya, S.N. Pchelina, E.A. Bazhenova, E.A. Polyakova, O.D. Belyaeva, E.I. Baranova, E.V. Shlyakhto // European Heart J. – 2017. – Vol. 38, Abstract Suppl. 1. – P.760.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААТ	– антиаритмическая терапия	СОАС	– синдром обструктивного апноэ во сне
АВК	– антагонисты витамина К	СРБ	– С-реактивный белок
АГ	– артериальная гипертензия	СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
АД	– артериальное давление	ТИА	– транзиторная ишемическая атака
АКТ	– антикоагулянтная терапия	ТТГ	– тиреотропный гормон
АО	– абдоминальное ожирение	ТЭЖ	– толщина эпикардального жира
ДИ	– доверительный интервал	ТЭО	– тромбоемболические осложнения
ИАГ	– индекс апноэ-гипопноэ	ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	ФНО-альфа	– фактор некроза опухолей альфа
ИЛ-6	– интерлейкин-6	ФП	– фибрилляция предсердий
ИМ	– инфаркт миокарда	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ИММ	– индекс массы миокарда левого желудочка	ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЛЖ		AUC	– площадь под кривой
ИМТ	– индекс массы тела	CAVI	– сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
КТ-1	– кардиотрофин-1	CTGF	– фактор роста соединительной ткани
КРМ	– кардиореспираторное мониторирование	EHRA	– European Heart Rhythm Association
ЛП	– левое предсердие	GDF-15	– фактор дифференцировки роста-15
ЛПВП	– липопротеин высокой плотности	MACE	– большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ЛПНП	– липопротеин низкой плотности	PINP	– N-концевой предшественник коллагена I типа
МНО	– международное нормализованное отношение	PIINP	– N-концевой предшественник коллагена III типа
МС	– метаболический синдром	ROC	– Receiver Operating Characteristic (функциональная характеристика приемника)
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения	SpO ₂	– сатурация кислорода в крови
ОР	– относительный риск	TGF-beta1	– трансформирующий фактор роста-бета1
ОТ	– окружность талии		
ОШ	– отношение шансов		
ПЖ	– правый желудочек		
ПОАК	– прямые оральные антикоагулянты		
ПП	– правое предсердие		
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система		
РЧА	– радиочастотная абляция		
СД	– сахарный диабет		