

ПОЛЯНСКАЯ

Елена Александровна

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

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – доктор медицинских наук А.С. Благоданова).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Козиолова Наталья Андреевна

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой кардиологии,
функциональной и ультразвуковой диагностики
ФГАОУ ВО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова»

Минздрава России, д.м.н., профессор

Андреев Денис Анатольевич

Начальник службы анализа и перспективного
планирования Управления по реализации
федеральных проектов, заведующая кафедрой
кардиологии Института медицинского
образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, д.м.н., профессор

**Виллевалде
Светлана Вадимовна**

Заведующий кафедрой госпитальной терапии и
общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России,
д.м.н., доцент

Фомин Игорь Владимирович

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах [http: //www.psmu.ru/](http://www.psmu.ru/) и [http: //www.vak.minobrnauki.gov.ru/](http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/)

Автореферат разослан «__» _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Карпунина Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, определяющей риск осложнений и прогноз. [Benjamin, E.J, et al. 2019; Тавлуева, Е.В., с соавт. 2022]. Распространенность ФП составляет от 1-2% в общей популяции до 39-46% среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [Жиров, И.В., с соавт. 2021]. Эти цифры неуклонно растут благодаря прогрессу в способах мониторинга и более ранней диагностике. Фремингемское эпидемиологическое наблюдательное исследование предсказывало трехкратный рост числа больных ФП в течение 50 лет [Schnabel, R.B. et al. 2015], но по мнению некоторых исследователей внедрение цифровых методов домашнего мониторинга может десятикратно повысить частоту выявляемости ФП [Gladstone D.G. et al. 2021]. Очевидно, что увеличение продолжительности жизни с сопутствующим «накоплением» заболеваний выводит на первый план проблему полиморбидности, важной частью которой является, в том числе, ФП – настолько важной, что формирует концепцию ФП-ассоциированных состояний (atrial fibrillation-related comorbidities) [Mertz, V. et al. 2022].

По данным национального эпидемиологического исследования ЭПОХА-ХСН за последние 20 лет в Российской Федерации структура основных причин развития ХСН, таких как гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), сахарный диабет (СД) изменилась незначительно, но при этом ФП как отдельная причина ХСН появилась в исследовании только в 2017 году и составила 12,3% всех случаев развития ХСН [Поляков, Д.С. с соавт., 2021].

ФП вносит не только значительный вклад в развитие ХСН, но и является важной частью кардиоренального континуума, обеспечивая сложное взаимодействие клинических, патогенетических, электрофизиологических и гуморальных механизмов, в конечном итоге приводящих к развитию кардиоренального синдрома [Мухин, Н.А. с соавт, 2016]. Одними из распространенных вариантов хронического кардиоренального синдрома являются кардиоренальный синдром II типа, когда ХСН приводит к развитию хронической болезни почек (ХБП), и кардиоренальный синдром IV типа, при котором длительно существующая ХБП вызывает клинико.-патогенетический симптомокомплекс недостаточности кровообращения [Ronco, C. et al, 2018].

Распространенность кардиоренального синдрома среди пациентов с ХСН достигает 60%, среди больных ФП и ХБП – требует изучения [Давыдов, В.В с соавт, 2021]. Известно, что ФП взаимосвязана с развитием и прогрессированием ХСН и ХБП, однако взаимное влияние этой нозологической триады на ремоделирование органов-мишеней, прогноз изучено недостаточно, а данные об особенностях развития и течения кардиоренального синдрома в зависимости от клинической формы ФП практически отсутствуют.

Таким образом, изучение формирования кардиоренального синдрома при различных фенотипах ФП, поиск предикторов ее развития в условиях недостаточности кровообращения в сочетании с ренальной дисфункцией, прогнозирование неблагоприятных событий в зависимости от формы ФП являются важными задачами кардиологии, актуальность которых со временем только нарастает. Представляется важным поиск ранних маркеров поражения сердца и почек, взаимосвязанных с ФП, в особенности на этапе до формирования выраженного нарушения сократительной способности миокарда и развития тяжелой диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) или до

потребности в заместительной терапии и трансплантации почки при ХБП. Большой научный интерес вызывает выявление особенностей поражения органов-мишеней при кардиоренальном синдроме в зависимости от клинической формы ФП. Наконец, стоит крайне важная задача определения новых прогностических маркеров или их комплекса при кардиоренальном синдроме в зависимости от основного ритма и клинических форм ФП, поскольку данная аритмия вносит существенные коррективы в прогноз больных, изменяя ценность общепринятых «классических» предикторов. Достижение вышеперечисленных целей в рамках особого внимания к коморбидным больным позволит оптимизировать качество диагностики ХСН и ХБП, предупредить развитие ФП и улучшить прогноз пациентов с особым фенотипом: кардиоренальный синдром при наличии различных форм ФП. В итоге, можно предполагать формирование индивидуализированного подхода к ведению таких больных, что потенциально будет предопределять и новые терапевтические цели.

Степень разработанности темы

Пандемический характер распространенности ХСН, ФП и ХБП стимулирует неиссякаемый интерес к этим проблемам многих исследователей во всем мире [Kornej, J. et al. 2020; Becher, P.M. et al, 2023; KDIGO, 2020]. Различные комбинации данных коморбидных состояний также в фокусе внимания авторов [Wong, C.F. et al, 2020; Van der Aart-van der Beek, A.B. et al, 2022].

При этом исследований, которые были бы посвящены комплексному изучению указанной нозологической триады, крайне мало. Чаще всего эти немногочисленные исследования не предоставляют данных о прочих компонентах коморбидности, дополнительных патогенетических механизмах формирования ХСН и ХБП при наличии ФП, также носят одномоментный, скрининговый или эпидемиологический характер, не оценивая долгосрочный прогноз у этих больных [Alnuwaysir, R.I.S. et al, 2022].

Обращает на себя внимание, что практически во всех исследованиях, посвященных взаимоотношениям ФП и других компонентов как кардиоренального континуума, так и прочих компонентов коморбидности, ФП не рассматривается в контексте ее клинической формы [Hanna-Rivero, N. et al, 2022]. Таким образом, вопрос об особенностях взаимоотношений разных форм ФП и кардиоренальной дисфункции к настоящему времени не раскрыт.

На современном этапе обоснована теоретическая и практическая база об информативности и предикторной ценности некоторых «классических» биомаркеров, например, NT-proBNP или цистатин С, отдельно у больных с ХСН или ХБП или ФП, но при таком общем фенотипе, сведения о значимости даже «классических» маркеров практически отсутствуют, более того поиск новых маркеров риска развития ФП у больных кардиоренальным синдромом, неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов продолжается [Yancy, C.W. et al, 2017].

Известно, что растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (soluble ST2) и тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ типа 1 (TIMP-1) являются надежными прогностическими маркерами у больных ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но их предикторная роль, как риска ФП, или прогноза при кардиоренальном синдроме не изучалась [Savarimuthu, S, et al, 2022]. Показатели феррокинетики, позволяющие на ранних этапах у больных ХСН верифицировать наличие латентного железодефицита (ЛЖД), в литературе представлены, как прогностические

маркеры при недостаточности кровообращения, но их значение при кардиоренальном синдроме и ФП, независимо от ее формы не исследовалось [Dhaliwal, S, et al, 2023]. Цистатин С, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (neutrophil gelatinase-associated lipocalin – NGAL), показатели экскреции альбумина с мочой (Urine Albumin-Creatinine Ratio – UACR) рассматриваются, как надежные предикторы прогноза больных при ХБП, но их роль, как предикторов при кардиоренальном синдроме, в том числе при наличии ФП спорна [Mitsas, A.C., et al, 2022; Marakala, V, 2022; Cho, D.H., et al, 2022].

Одним из малоисследованных показателей, отражающих артериальную жесткость, является скорость пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}), который теоретически с учетом патогенетических механизмов может играть значительную роль в развитии и прогрессировании ХСН и, соответственно, ФП, но практически выполненных исследований на эту тему не найдено [Nagayama, D., et al, 2022].

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Изучить особенности формирования кардиоренального синдрома у больных постоянной формой ФП в сравнении с пациентами с ХСН и ХБП при наличии синусового ритма.
2. Определить предикторы развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.
3. Продемонстрировать влияние постоянной формы ФП на прогноз больных ХСН в сочетании с ХБП.
4. Дать клинико-патогенетическую характеристику ХСН и ХБП у больных с персистирующей/пароксизмальной формой ФП в сравнении с пациентами с кардиоренальным синдромом и синусовым ритмом, а также при ФП без поражения сердца и почек со сравнительной оценкой обоих клинических фенотипов.
5. Выявить предикторы развития персистирующей/ пароксизмальной формы ФП при кардиоренальном синдроме.
6. Продемонстрировать влияние персистирующей/пароксизмальной формы ФП на прогноз больных кардиоренальным синдромом.
7. Дать сравнительную характеристику степени тяжести и выраженности кардиоренального синдрома в условиях его сочетания с различными клиническими формами ФП.
8. Определить и охарактеризовать влияние на прогноз больных кардиоренальным синдромом различных клинических форм ФП.

Концепция

Независимо от клинической формы ФП у больных кардиоренальным синдромом формируются более тяжелые ХСН преимущественно с сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ и ренальная дисфункция с различными ее фенотипами, сопровождающиеся ухудшением прогноза уже в первый год наблюдения. В свою очередь, некоторые диагностические критерии и маркеры прогноза ХСН и ХБП являются предикторами развития определенной формы ФП. Перманентная форма ФП в сравнении с персистирующей/пароксизмальной формой ФП является наиболее неблагоприятным вариантом коморбидности у больных кардиоренальным синдромом, как в отношении его тяжести и выраженности, так и в отношении неблагоприятного прогноза.

Научная новизна исследования

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

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

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

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

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

Риск развития персистирующей/пароксизмальной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом также взаимосвязан с 7 предикторами, которые были выбраны среди 33 кандидатов-предикторов, но с отличным от перманентной формы ФП представительством и точками отсечения, за исключением, TIMP, PWVao: СКФ (СКД-

EP1cys) – 34 мл/мин/1,73м² и ниже, sST2 56 нг/мл и выше, E/e' – 13 и выше, NT-proBNP – 564 пг/мл и выше, индексированный объем ЛП – 34 мл/м² и выше.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Выявлены дополнительные патогенетические механизмы при наличии ФП, формирующие более тяжелый кардиоренальный синдром, и связанные с нарушением феррокинетики, повышенным коллагенообразованием в тканях и увеличением артериальной жесткости.

Наряду с известными маркерами риска развития ФП, такими как увеличение индексированного объема ЛП и миокардиального стресса, предложены новые предикторы риска возникновения ФП у больных кардиоренальным синдромом, отличающиеся представительством, точкой отсечения, чувствительностью и специфичностью в зависимости от клинической формы ФП, такие, как E/e', sST2, цистатин С и СКФ, рассчитанная на его основе, T1MP-1, скорость пульсовой волны в аорте.

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», а также терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней» на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля.

Связь работы с научными программами

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

Личный вклад автора

Гипотеза и дизайн исследования были разработаны автором при участии научного консультанта. Автор самостоятельно разработала критерии включения и исключения в исследование, основываясь на цели и задачах. Автором самостоятельно произведен первоначальный анализ больных, госпитализированных в кардиологическое отделение,

произведена выборка больных с критериями кардиоренального синдрома и последующего разделения их на группы в зависимости от основного сердечного ритма, а также отобрана отдельная группа больных с ФП, не имевших критериев кардиоренального синдрома. Полное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, оценку физикального статуса, анализ лабораторных показателей, интерпретацию данных инструментальных исследований выполнены автором самостоятельно. Автором самостоятельно осуществлено долгосрочное наблюдение включенных больных или контакты с их родственниками. Автором создана электронная база данных, содержащая все исследованные параметры включенных больных, проведена самостоятельная их систематизация и статистическая обработка.

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

Соответствие паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Апробация работы и публикации

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

Структура и объем работы

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

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

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

Было выполнено когортное наблюдательное клиническое исследование с проведением трех субанализов в 2 этапа: одномоментный скрининговый и проспективный. Первый этап представлял собой одномоментное скрининговое клиническое исследование, задачей которого было определение закономерностей формирования кардиоренального синдрома в зависимости от основного ритма и различных форм ФП и оценка взаимного

влияния каждого из коморбидных состояний с определением предикторов развития ФП. На втором этапе при длительном наблюдении за больным проводилась оценка прогноза в зависимости от основного ритма и формы ФП, наличия или отсутствия ХСН и ХБП. В условиях кардиологического стационара были обследованы 553 пациента в возрасте от 50 до 80 лет с ХСН и ХБП. Также в амбулаторных условиях были обследованы 27 пациентов с ФП, среди которых были выбраны 19 пациентов без критериев ХСН и ХБП. Среди 580 обследованных больных согласно критериям включения и невключения в исследование было отобрано 243 пациента. Средний возраст пациентов составил 69,1 [55,0; 80,0] лет. Пациентов мужского пола было 42,0% (102 человека), пациентов женского пола – 58,0% (141 человек).

Критерии включения: 1) Подписание пациентом информированного согласия; 2) наличие подтвержденной стабильной ХСН; 3) наличие подтвержденной ХБП.

Критерии невключения: 1) ОСН или ОДСН; 2) ОКС давностью <1 мес; 3) ОНМК давностью <1 мес; 4) травмы сердца; 5) инфекционный эндокардит и некоронарогенные заболевания миокарда; 6) клапанные пороки сердца; 7) острые тромбоэмболические нарушения; 8) ОПП, терминальная стадия ХБП, диализ, трансплантация почки в анамнезе; 9) острые воспалительные и инфекционные заболевания (включая заболевания мочевыделительной системы и мочевыводящих путей); 10) врожденные аномалии развития почек и мочевыводящих путей; 11) гемодинамически значимые двусторонние стенозы почечных артерий; 12) опухоли и кисты почек; 13) заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся некорригированными функциональными нарушениями; 14) онкологические заболевания IV стадии, активные опухолевые заболевания в стадии распада опухоли; 15) ментальные и когнитивные расстройства, потенциально препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему контакту с пациентом; 16) потенциальная ожидаемая продолжительность жизни <1 года.

Для *первого субанализа* в соответствии с критериями включения и невключения были последовательно отобраны 153 пациента с ХСН и ХБП, которые были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них перманентной формы ФП. Первую группу составили 98 пациентов, у которых не была выявлена ФП, во вторую группу вошли 55 больных с перманентной ФП.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для *проведения второго субанализа* были последовательно отобраны 188 пациентов, из числа которых были сформированы 3 группы. Первую группу составили 71 пациент с ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП. Во вторую группу были включены 98 пациентов с ХСН и ХБП без подтвержденного диагноза ФП. В третью группу вошли 19 пациентов с подтвержденной пароксизмальной/персистирующей ФП, не имеющие признаков ХСН и ХБП.

В *третьем субанализе* был проведен сравнительный анализ двух групп: в первую группу вошли 55 пациентов с ХСН и ХБП в сочетании с перманентной формой ФП, во вторую – 71 пациент с ХСН и ХБП в сочетании с пароксизмальной/персистирующей формой ФП.

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

- 1) смертельный исход;

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

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

Дизайн исследования

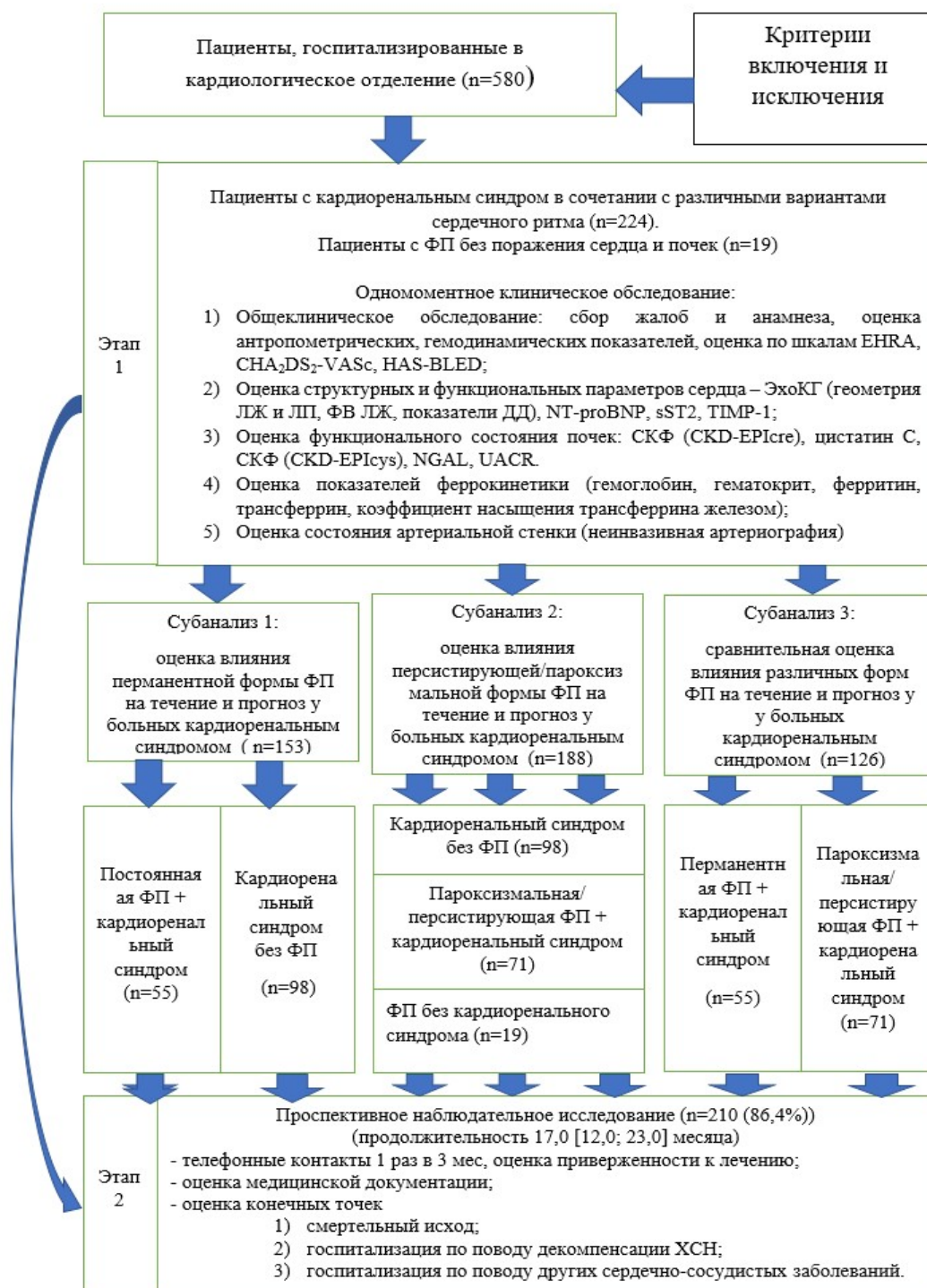


Рис. 1 – Дизайн исследования

Диагноз ХСН был верифицирован и пересмотрен в соответствии с клиническими рекомендациям Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020 года, и Европейского общества кардиологов (2021). Диагноз ХСН был подтвержден при наличии клинических симптомов и/или признаков, повышения NT-proBNP более 125 пг/мл при синусовом ритме и более 365 пг/мл при ФП, доказательств наличия систолической дисфункции ЛЖ и/или как минимум при наличии одного из дополнительных критериев: структурные изменения сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ.

Диагноз ХБП был поставлен в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012). Критерием ХБП считали СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² продолжительностью 3 месяцев и более с наличием или без повышенной экскреции альбумина (белка) с мочой. Для определения стадии ХБП подсчет СКФ проводился по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based). Экскреция альбумина/белка с мочой (UACR) определялась по соотношению альбумина к креатинину мочи в утренней порции.

ФП определялось при записи ее на стандартной 12-канальной ЭКГ или при наличии ее на фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек при длительном мониторинге ЭКГ, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации (2020) и Европейского кардиологического общества (2021).

Пароксизмальная форма ФП определялась как эпизод ФП, который прекращается спонтанно или дополнительным вмешательством в течение 7 суток от начала эпизода.

Персистирующая форма ФП определялась как эпизод ФП, который продолжается >7 суток, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя ≥ 7 суток. Перманентная (постоянная) форма ФП определялась как эпизод ФП продолжительностью более 12 мес при условии выбора стратегии контроля ЧСС и без попыток восстановления синусового ритма.

Верификация анемии проводилась по показателям гемоглобина и гематокрита в крови в соответствие с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (2011); ЛЖД при ХСН – по наличию ферритина <100 нг/мл или ферритин 100-299 нг/мл в сочетании с коэффициентом насыщения трансферрина железом $<20\%$, согласно Консенсуса Европейского общества кардиологов (2018); функциональное состояние артерий – по данным неинвазивной артериографии.

Статистическая обработка данных

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

Сравнительный анализ для качественных номинальных признаков проведен с применением критерия Хи-квадрат (χ^2); для количественных признаков при распределении, отличном от нормального, использованы непараметрические критерии (критерий Манна-Уитни при сравнении двух групп и критерий Краскела-Уоллиса при сравнении трех групп). При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости при сравнении двух групп принято как $p < 0,05$, при сравнении трех групп как $p_{mg} < 0,017$.

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты первого субанализа

У больных кардиоренальным синдромом наличие перманентной формы ФП ассоциируется с большей частотой перенесенных ИМ, меньшей продолжительностью предшествующей ГБ и более тяжелой коморбидностью (рис. 2).

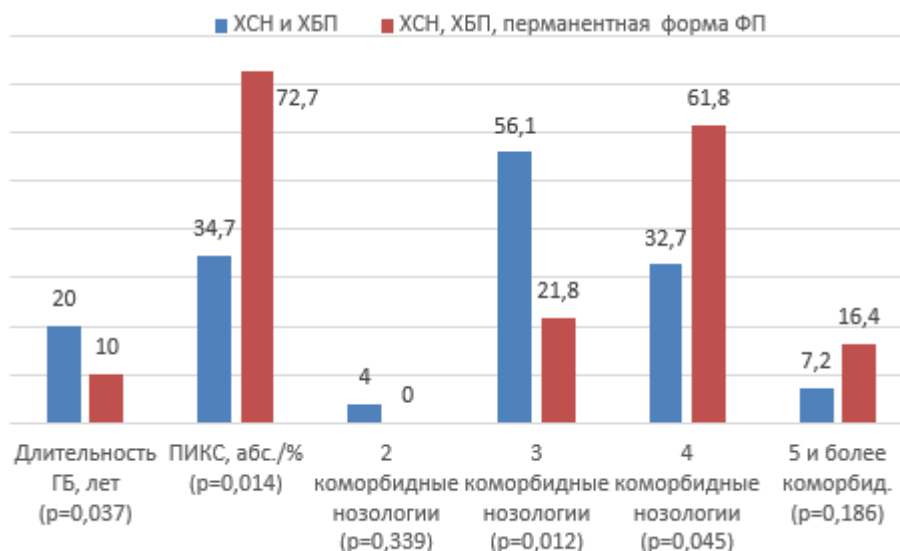


Рис. 2 Сравнительный анализ анамнестических показателей

В отсутствие клинически манифестированной анемии перманентная форма ФП у больных кардиоренальным синдромом сопровождается ЛЖД, характеризующимся снижением уровня ферритина ниже 100 нг/мл у 59,2% больных, снижением коэффициента

насыщения трансферрина железом менее 20% при значениях ферритина 100-299 нг/мл у 67,3% пациентов (таб.1).

Таблица 1 – Сравнительная оценка показателей феррокинетики по группам обследуемых (n=153)

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

Наличие перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом взаимосвязано с более выраженной экскрецией альбумина с мочой и более низкой СКФ, рассчитанной по формуле CKD-EPI на основе как креатинина, так и цистатина С (рис.3).



Рис. 3. Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек

У больных кардиоренальным синдромом наличие перманентной формы ФП ассоциируется с более тяжелой ХСН, оцененной по уровню NT-proBNP, с более

выраженным структурно-функциональным ремоделированием левых отделов сердца и артериальной стенки, более выраженной ДД ЛЖ (рис.4, табл. 2)

Таблица 2 – Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых (n=153)

Показатель	Первая группа (ХСН+ХБП, n=98)	Вторая группа (ХСН+ХБП+ постоянная ФП, n=55)	p
ХСН, ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,945
ХСН длительность, лет	12,5 [7,5; 20,0]	10,0 [5,0; 12,5]	0,110
ШОКС, баллы	7,5 [6,5; 8,5]	8,0 [6,5; 8,5]	0,664
Тест 6-мин. ходьбы, м	313,5 [260,0; 410,0]	288,7 [200,0; 360,5]	0,014
КСО, мл	36,0 [31,5; 50,0]	37,5 [21,0; 60,0]	0,550
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	26,3 [16,5; 37,0]	27,4 [18,2; 40,4]	0,135
КДО, мл	81,5 [68,5; 105,5]	94,0 [60,5; 115,0]	0,120
КДО ЛЖ/ППТ, мл/м²	46,5 [39,0; 60,0]	56,4 [48,8; 68,9]	<0,001
УО, мл	46,5 [37,5; 57,0]	42,0 [32,0; 49,5]	0,305
ФВ ЛЖ (Simpson), %	57,0 [44,5; 64,0]	53,5 [47,0; 58,5]	0,270
ФВ ЛЖ 40-49%, абс. /%	38 / 38,8	27 / 49,0	0,531
ФВ ЛЖ >50%, абс. /%	60 / 61,2	28 / 51,0	0,611
МЖП, мм	13,5 [11,5; 15,0]	12,5 [12,0; 14,0]	0,590
ЗСЛЖ, мм	12,0 [10,5; 14,0]	12,5 [11,5; 14,0]	0,564
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м ²	130,5 [117,5; 158,0]	124,0 [99,0; 152,0]	0,490
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	66,4 [43,5; 106,4]	61,2 [42,2; 95,6]	0,210
ГЛЖ, абс. /%	77 / 78,6	33 / 60,0	0,381
Объем ЛП, мл	53,5 [50,5; 59,0]	61,5 [60,0; 65,5]	<0,001
ИОЛП, мл/м²	30,5 [28,9; 35,7]	35,2 [34,3; 40,0]	<0,001
ИОЛП> 34 мл/м²	13 / 13,0	50 / 90,1	<0,001
ИОЛП> 40 мл/м²	7 / 7,1	20 / 36,4	<0,001
Е/А	1,0 [0,7; 1,2]	1,0 [0,85; 1,15]	0,752
Septale e', см/сек	5,5 [5,0; 7,0]	6,5 [6,0; 8,0]	0,061
Laterale e', см/сек	5,1 [5,0; 7,0]	6,2 [5,5; 7,5]	0,030
Среднее e', см/сек	7,0 [6,0; 7,0]	9,0 [7,0; 9,0]	0,021
Среднее E/e'	12,0 [8,5; 14,0]	15,0 [14,0; 15,5]	0,030
Среднее E/e'>9, абс. /%	55 / 56,1	53 / 96,4	0,046
IVRT, мс	83,6±26,5	93,6±20,5	0,017
ДД ЛЖ, абс. /%	56 / 57,1	50 / 91,0	0,093
СДЛА, мм рт. ст.	34,1 [20,2; 41,6] 34,1±10,5	38,3 [18,8; 42,5] 38,3±11,3	0,022
Наличие легочной гипертензии, абс. /%	20 / 20,8	17 / 30,9	0,349
NT-proBNP, пг/мл	328,5 [127,7; 584,0]	615,1 [282,5; 1152,0]	<0,001

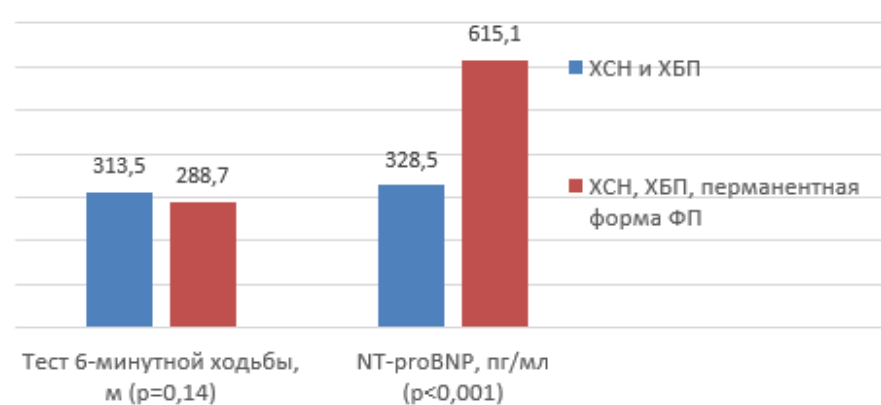
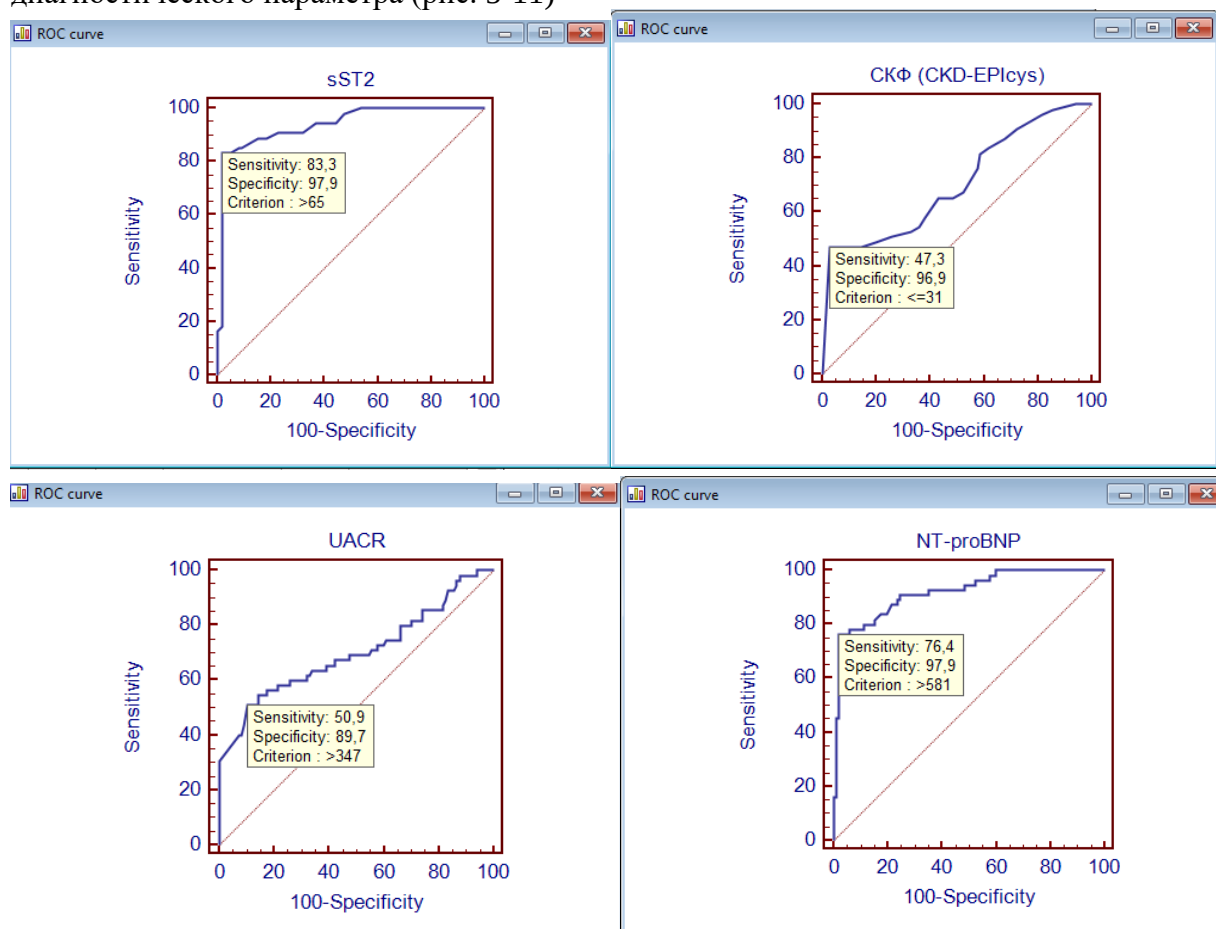


Рис. 4. Сравнительная характеристика параметров, отражающих тяжесть ХСН

Наибольшей предикторной ценностью в отношении риска развития перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом обладают СКФ (CKD-EPIcys), UACR, sST2, NT-proBNP, TIMP-1, PWVao и индексированный объем ЛП/ППТ.

Для всех показателей, продемонстрировавших в многофакторном анализе предикторные свойства в отношении перманентной формы ФП, были построены ROC-кривые с определением точки отсечения, чувствительности и специфичности диагностического параметра (рис. 5-11)



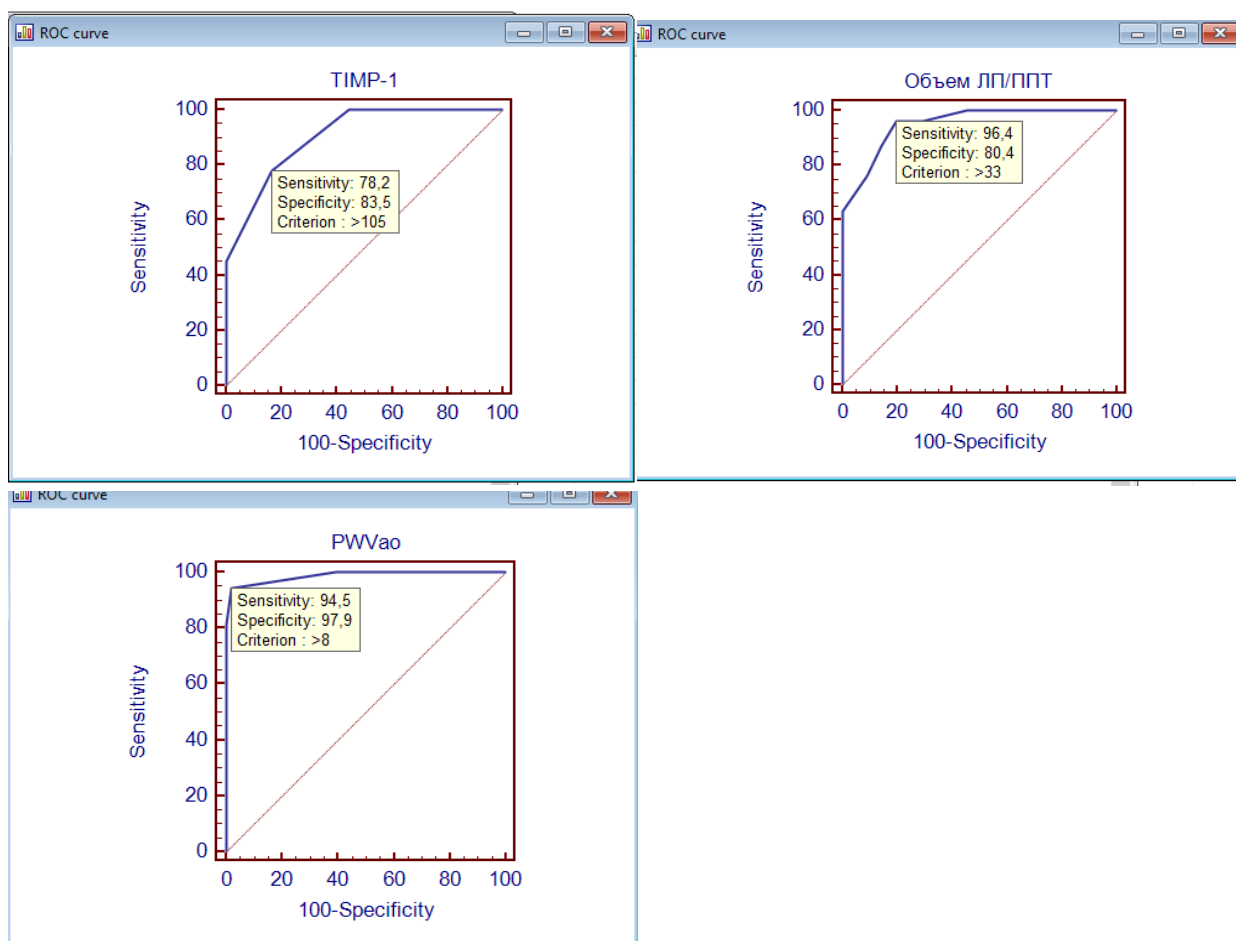


Рис. 5-11 – ROC-кривые для маркеров-предикторов постоянной формы ФП.

Для установленных предикторов развития постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом был проведен мета-анализ с определением отношения шансов. Форест-плот диаграммы мета-анализа представлены на рисунках 12-14.

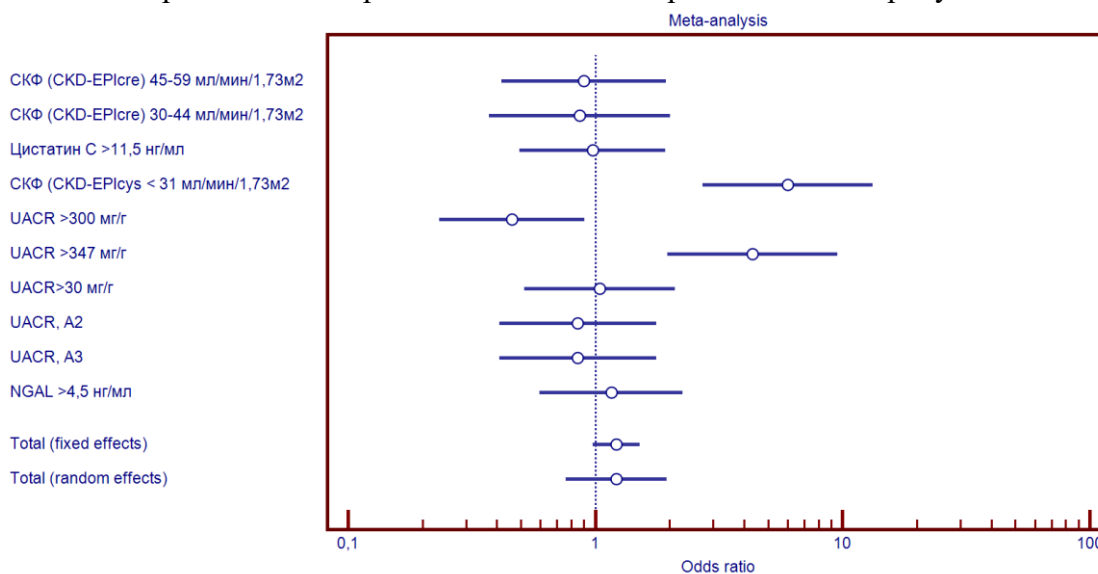


Рисунок 12 - Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов среди показателей ренальной функции.

На рис. 12 продемонстрированы результаты мета-анализа показателей, отражающих ренальную дисфункцию, и оценка их способности повышать риск развития

постоянной формы ФП у больных с КРС. Представленные данные демонстрируют, что снижение у пациента с синусовым ритмом СКФ (СКД-EPICys) ниже 31 мл/мин/1,73 м² повышает риск развития постоянной формы ФП почти в 4 раза (ОШ 3,880 (95% ДИ (1,500; 10,900), $p < 0,001$), а повышение UACR > 347 мг/г способствует трехкратному увеличению риска постоянной формы ФП (ОШ 3,102 (95% ДИ (1,484; 4,484), $p < 0,001$).

Результаты мета-анализа, проведенного по некоторым структурно-функциональным показателям сердца, демонстрируют повышение риска развития постоянной формы ФП у больных КРС при увеличении ИОЛП > 33 мл/м² в 5 раз (ОШ 4,523 (95% ДИ (2,500; 6,199), $p < 0,001$), при уровне NT-proBNP > 581 пг/мл в 3 раза (ОШ 1,880 (95% ДИ (1,543; 10,900)), при повышении концентрации sST2 > 65 нг/мл – в 6 раз (ОШ 5,846 (95% ДИ (3,250; 20,877), $p < 0,001$) (рис. 13).

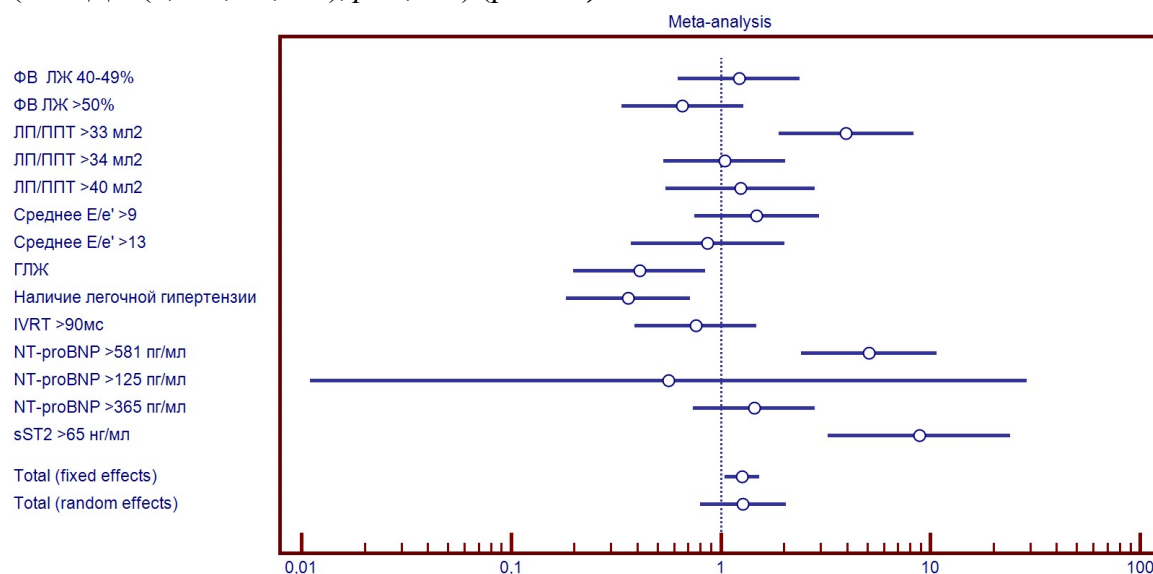


Рисунок 13 - Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов среди структурно-функциональных показателей сердца.

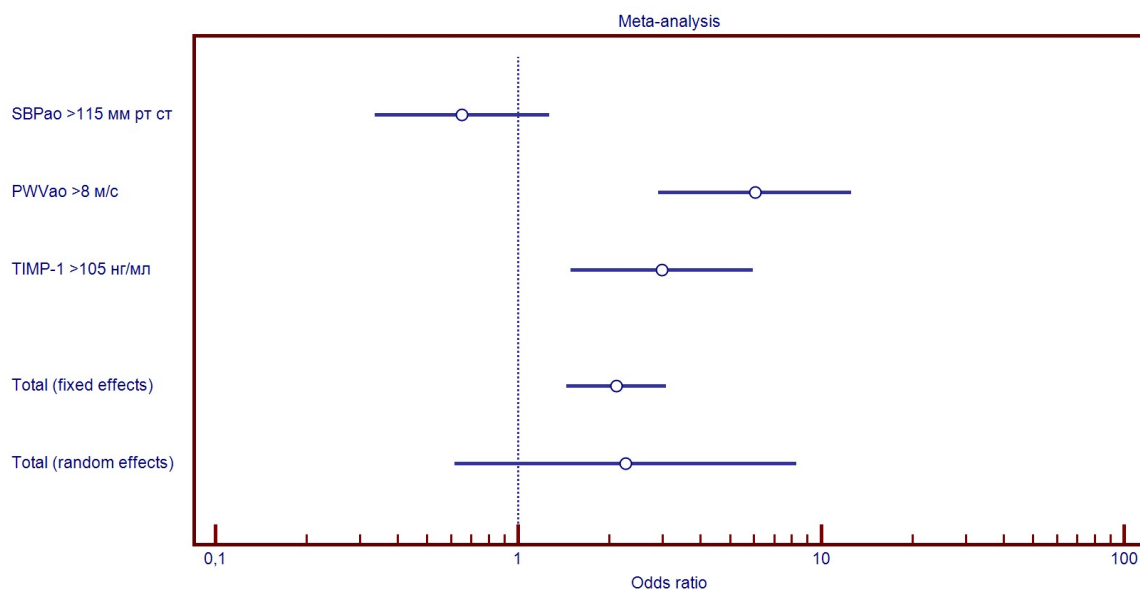


Рисунок 14 - Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов у показателей фиброза и жесткости артериальной стенки.

Был проведен также мета-анализ по показателям фиброза и жесткости артериальной стенки. Его результаты представлены на рис. 14.

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

В таблице 3 представлены сводные данные о предикторах постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Таблица 3 – Предикторы постоянной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

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

Наличие перманентной формы ФП у больных кардиоренальным синдромом вносит негативный вклад в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых, в том числе смертельных исходов, и скорости их наступления (табл. 4).

Таблица 4 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=153)

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

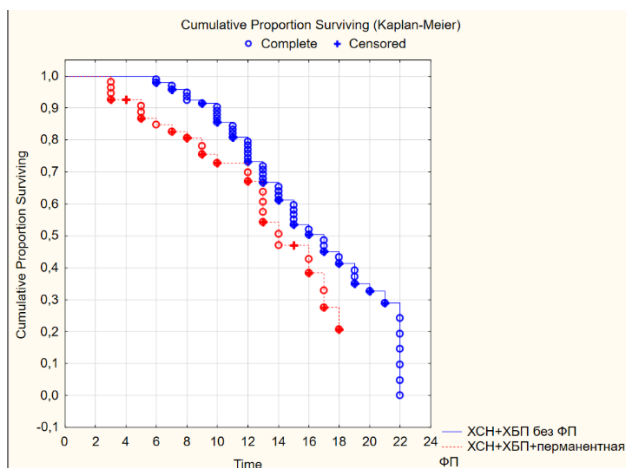


Рис. 15

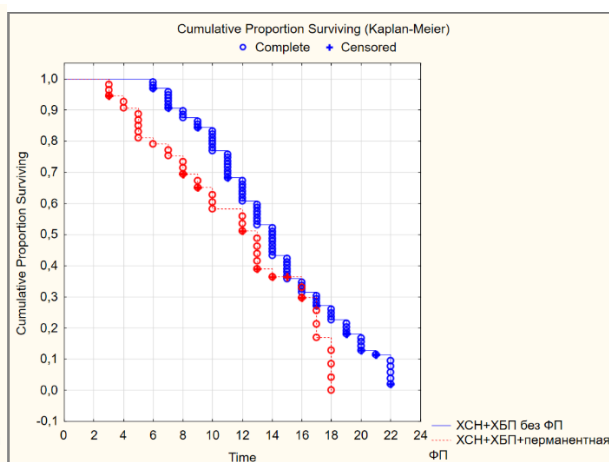


Рис.16

Рис.15 Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых ($p=0,032$)

Рис.16 Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых ($p=0,024$)

Результаты второго субанализа

Пациенты с множественной коморбидной патологией, представляющей фенотип – персистирующая/пароксизмальная форма ФП и кардиоренальный синдром, характеризуются высокой частотой встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска. На рис. 17 представлен сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых. Обращает на себя внимание, что в отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости таких заболеваний, как ГБ, ИБС, ХОБЛ, их продолжительность на момент включения пациентов в исследование представляла статистически значимые различия.

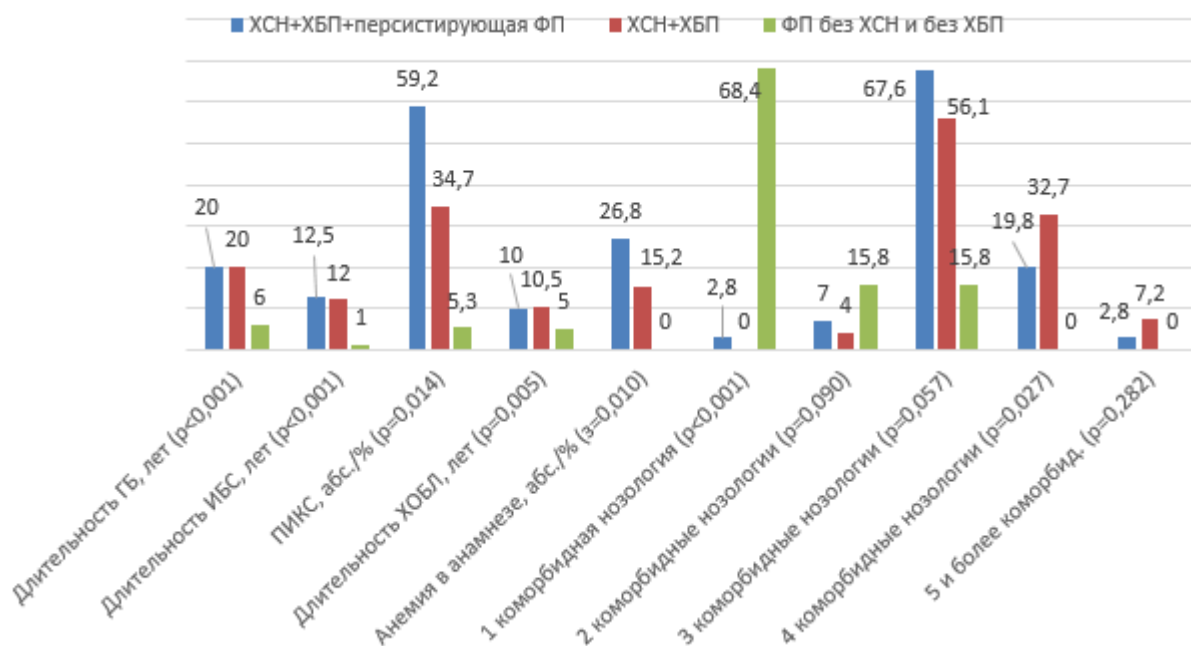


Рис. 17 – Сравнительный анализ анамнестических показателей больных по группам обследуемых.

У больных с верифицированным кардиоренальным синдромом была дана клиническая характеристика пароксизмальной и персистирующей ФП. В группу пациентов с пароксизмальной ФП вошли 29 пациентов (40,8%), с персистирующей ФП – 42 пациента (59,2%). Не были получены статистически значимые различия по показателям тяжести ХСН, систолической и диастолической функции ЛЖ, уровню NT-proBNP. Пароксизмальная или персистирующая форма ФП у больных с КРС не приводят к статистически значимым изменениям со стороны как фильтрационной функции, оцененной на основании креатинина или цистатина С, так и тубулоинтерстициальной функции, а также не способствуют существенным различиям в экскреции альбуминов с мочой.

Была проведена оценка частоты неблагоприятных исходов у больных КРС в зависимости от фенотипа ФП. Процедура сравнения кривых выживаемости не демонстрирует статистически значимых различий в скорости и частоте наступления летальных исходов у больных КРС в зависимости от пароксизмальной или персистирующей формы ФП ($p=0,381$) (рис. 18).

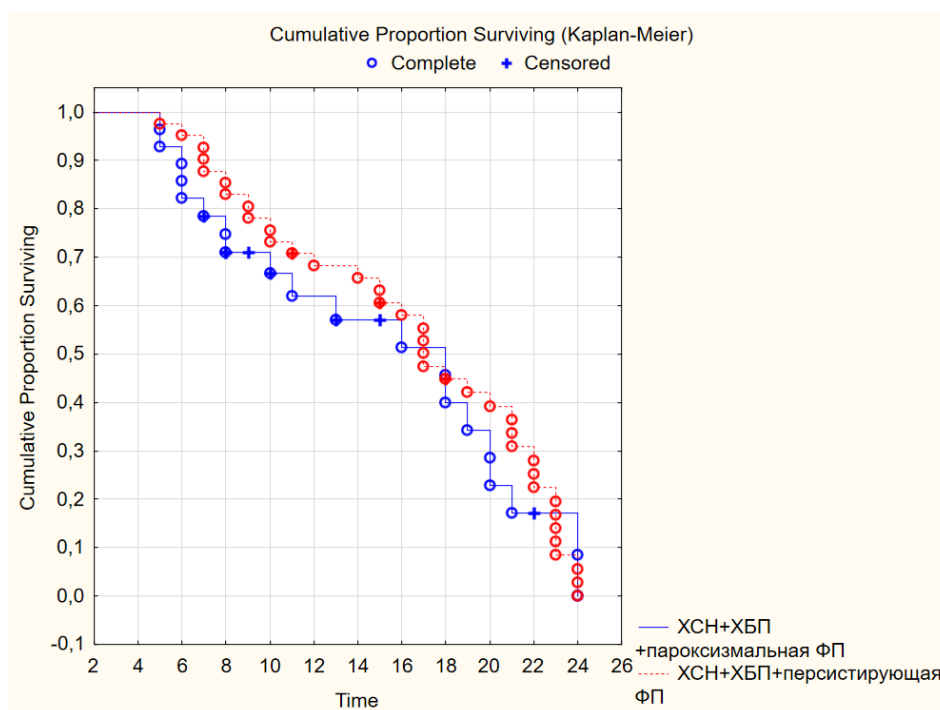


Рисунок 18 – Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых.

Таким образом, отмечается, что у больных с КРС фенотип временной формы ФП не оказывает существенного влияния на формирование ХСН, оцененной по состоянию как систолической, так и диастолической функции, а также на клиническую тяжесть симптомов ХСН. Состояние фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у больных с верифицированным КРС также не имеют статистически значимой связи с каким-либо определенным фенотипом временной ФП. Пароксизмальная ФП у больных с КРС в сравнении с персистирующей ФП не способствовала более скорому и частому развитию сердечно-сосудистых событий, включая госпитализации по поводу ХСН и смерть сердечно-сосудистого генеза. Приведенные выше соображения позволили в субанализе 2 объединить пациентов с кардиоренальным синдромом и различными фенотипами ФП в одну группу.

Проведена оценка формирования кардиоренального синдрома в зависимости от клинического течения пароксизмальной/персистирующей ФП.

Клиническое течение пароксизмальной/персистирующей ФП оценивали в следующих аспектах, предусмотренных Национальными и международными рекомендациями по ФП:

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

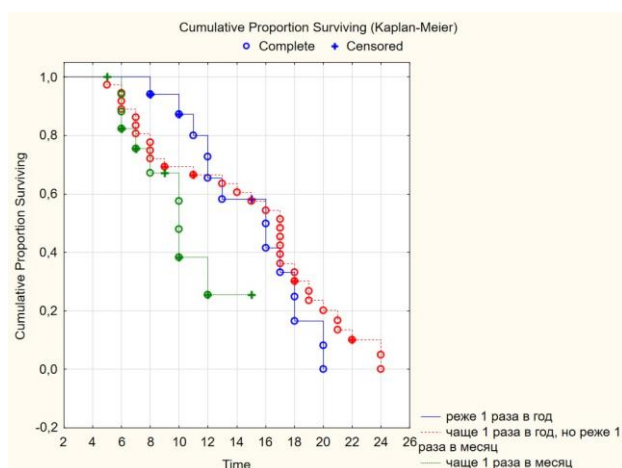
Была проведена оценка ряда показателей, отражающих формирование ХСН в зависимости от частоты пароксизмов ФП. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели, отражающие формирование ХСН, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной частоты эпизодов ФП (n=71)

Показатель	Эпизоды ФП реже 1 раза в год) (n=17)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц) (n=35)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в месяц) (n=19)	P_{mg}
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,841
ШОКС, баллы	6,0 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,237
Тест 6-минутной ходьбы, м	320,0 [240,0; 390,0]	310,0 [235,0; 390,0]	295,0 [220,0; 380,0]	0,435
ФВ ЛЖ, %	57,0 [54,0; 61,0]	54,0 [50,0; 60,0]	48,0 [45,0; 55,0]	0,015
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	15 / 88,2	20 / 57,1	2 / 10,5	0,018
ФВ ЛЖ > 50%, абс./%	2 / 11,8	15 / 42,8	17 / 89,5	0,019
ГЛЖ, абс./%	12 / 70,6	27 / 77,1	11 / 57,9	0,821
ИММЛЖ, г/м ²	140,0 [112,0; 155,0]	142,0 [115,0; 160,0]	145,0 [115,0; 180,0]	0,098
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	67,0 [48,0; 105,0]	69,0 [49,0; 110,0]	69,0 [50,5; 120,0]	0,424
Объем ЛП, мл	56,0 [48,0; 63,0]	62,0 [60,0; 67,0]	65,0 [64,0; 70,0]	0,010
ИОЛП, мл/м²	34,0 [31,0; 35,0]	35,0 [32,0; 41,0]	41,0 [39,0; 45,0]	0,005
ИОЛП > 40 мл/м²	1 / 5,9	2 / 5,7	14 / 73,7	<0,001
Е/е' среднее	13,0 [9,5; 14,0]	14,0 [10,0; 15,0]	14,5 [10,0; 15,0]	0,320
NT-proBNP, пг/мл	410,0 [370,0; 750,0]	510,0 [380,0; 900,0]	690,0 [550,0; 1100,0]	0,015

Была проведена оценка ряда показателей, отражающих формирование ренальной дисфункции в зависимости от частоты пароксизмов ФП. Данные представлены в таблице 6. Таблица 6 – Показатели, отражающий формирование ХБП, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной частоты эпизодов ФП (n=71)

Показатель	Эпизоды ФП реже 1 раза в год) (n=17)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в год, но реже 1 раза в месяц) (n=35)	Эпизоды ФП чаще 1 раза в месяц) (n=19)	P_{mg}
Креатинин, мкмоль/л	93,0 [87,0; 115,0]	99,0 [89,0; 120,0]	103,0 [92,0; 120,0]	0,122
СКФ по креат (СКД-EPi)	56,0 [52,0; 59,0]	55,0 [50,0]	49,0 [47,0; 54,0]	0,058
СКФ (СКД-EPiCre) 45-59 мл/мин/1,73м ² абс. /%	16 / 94,1	32 / 91,4	4 / 21,1	0,028
СКФ (СКД-EPiCre) 30-44 мл/мин/1,73м² абс. /%	1 / 5,9	3 / 8,6	15 / 78,9	<0,001
Цистатин С, нг/мл	2,10 [1,80; 2,45]	2,60 [2,00; 2,85]	2,90 [2,85; 3,20]	0,063
СКФ (СКД-EPiCys), мл/мин/1,73м²	49,0 [46,0; 53,0]	47,0 [45,0; 54,0]	41,0 [29,0; 44,0]	0,013
UACR, мг/г	190,0 [90,0; 250,0]	180,0 [110,0; 225,0]	280,0 [180,0; 420,0]	0,002
UACR>30 мг/г, абс. /%	10 / 58,8	20 / 57,1	18 / 94,7	0,462
UACR, A2, абс. /%	9 / 52,9	16 / 45,7	17 / 89,5	0,307
UACR, A3, абс. /%	1 / 5,9	1 / 2,8	3 / 15,8	0,264
NGAL, нг/мл	1,00 [0,60; 2,10]	1,9 [1,2; 2,4]	2,6 [2,0; 4,0]	0,015



Процедура сравнения кривых Каплана-Мейера демонстрирует наиболее неблагоприятный вклад в развитие конечных точек – их частоту и скорость наступления – высокой частоты эпизодов ФП (рис. 19).

Рисунок 19 – Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых ($p=0,031$)

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

Произведена оценка клинических и функциональных особенностей сердца и почек, а также отдаленный прогноз у больных кардиоренальным синдромом в сочетании с непостоянными формами ФП в зависимости от средней ЧСС во время зарегистрированного пароксизма. В качестве пороговых значений ЧСС для больных с ФП определили диапазон целевых значений 80-110 уд в 1 мин, согласно Национальным рекомендациям по ФП. Группа больных КРС и персистирующей/пароксизмальной формой ФП была разделена на три группы в зависимости от средней ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП. Группу 1 составили пациенты (n=16) со средней ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП менее 80 уд. в 1 мин. В группу 2 включены пациенты (n=35), чья средняя ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП находилась в диапазоне 80-110 уд. в 1 мин. Группа 3 была составлена из пациентов (n=20), отмечающих среднюю ЧСС в течение пароксизма/эпизода ФП выше 110 уд. в 1 мин. Полученные результаты отображены в таблицах 7, 8.

Таблица 7 – Показатели, отражающие формирование ХСН, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней ЧСС во время эпизода ФП (n=71)

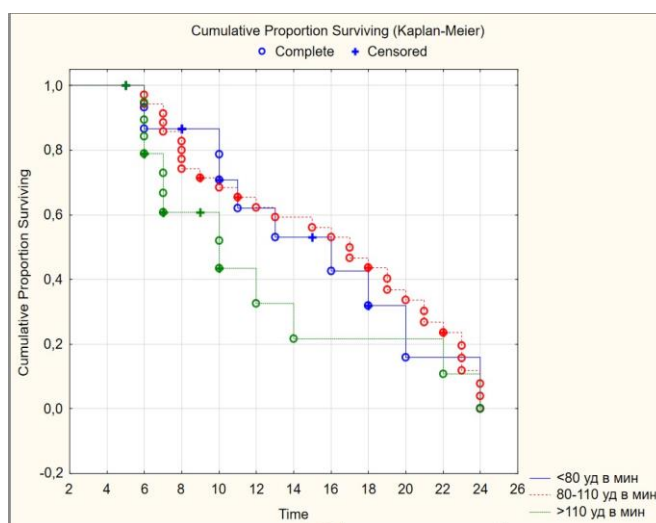
Показатель	ЧСС во время эпизода ФП <80 уд в 1 мин (n=16)	ЧСС во время эпизода ФП 80-110 уд в 1 мин (n=35)	ЧСС во время эпизода ФП >110 уд в 1 мин (n=20)	P_{mg}
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,433
ШОКС, баллы	7,0 [5,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,743
ФВ ЛЖ, %	55,0 [47,0; 60,5]	52,0 [46,0; 59,0]	48,0 [45,0; 55,0]	0,110
ФВ ЛЖ 40-49%, абс. /%	8 / 50,0	11 / 31,4	15 / 80,0	0,195
ФВ ЛЖ > 50%, абс. /%	8 / 50,0	24 / 68,6	5 / 20,0	0,188
ГЛЖ, абс. /%	14 / 87,5	23 / 65,7	13 / 65,0	0,790
ИММЛЖ, г/м ²	140,0 [115,0; 155,0]	142,0 [116,0; 150]	144,0 [112,0; 155,0]	0,306
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	65,0 [45,0; 105,0]	68,0 [45,0; 110,0]	69,0 [47,0; 115,5]	0,350
ИОЛП, мл/м²	35,0 [32,0; 42,0]	36,0 [34,0; 45,0]	40,0 [37,0; 46,0]	0,015
ИОЛП > 40 мл/м ²	2 / 12,5	4 / 11,4	11 / 55,0	0,018
Е/е' среднее	13,5 [9,0; 15,0]	14,0 [9,0; 16,0]	15,0 [9,5; 15,5]	0,017
NT-proBNP, пг/мл	520,0 [380,0; 910,0]	400,0 [360,0; 755,0]	720,0 [540,0; 1100,0]	0,002

Таблица 8 – Показатели, отражающие формирование ренальной дисфункции, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней ЧСС во время эпизода ФП (n=71)

Показатель	ЧСС во время эпизода ФП <80 уд в 1 мин (n=16)	ЧСС во время эпизода ФП 80-110 уд в 1 мин (n=35)	ЧСС во время эпизода ФП >110 уд в 1 мин (n=20)	<i>p_{mg}</i>
Креатинин, мкмоль/л	94,0 [88,0; 116,0]	92,0 [87,0; 115,0]	102,0 [95,0; 122,0]	0,076
СКФ(СКD-EPIcre), мл/мин/1,73м ²	53,0 [46,0; 57,0]	55,0 [47,0; 58,0]	48,0 [44,0; 52,0]	0,100
СКФ (СКD-EPIcre) 45-59 мл/мин/1,73м ² абс. /%	12 / 75,0	22 / 62,9	18 / 90,0	0,696
СКФ (СКD-EPIcre) 30-44 мл/мин/1,73м ² абс. /%	4 / 25,0	13 / 37,1	2 / 10,0	0,229
Цистатин С, нг/мл	2,50 [1,95; 2,70]	2,75 [2,10; 3,00]	2,90 [2,80; 3,25]	0,010
СКФ (СКD-EPIcys), мл/мин/1,73м ²	44,0 [31,0; 51,0]	45,5 [32,0; 52,0]	40,0 [29,0; 48,0]	0,012
UACR, мг/г	190,0 [90,0;]	150,0 [100,0; 290,0]	260,0 [150,0; 360,0]	0,035
UACR>30 мг/г, абс. /%	11 / 68,8	19 / 54,3	18 / 90,0	0,502
UACR, A2, абс. /%	11 / 68,8	15 / 42,9	17 / 85,0	0,295
UACR, A3, абс. /%	0 / 0	5 / 14,3	1 / 5,0	0,240
NGAL, нг/мл	1,8 [1,1; 2,8]	2,0 [1,3; 3,3]	2,5 [1,9; 4,1]	0,010

Сравнение кривых Каплана-Мейера выявляет существенные различия между группами в скорости и частоте наступления конечных точек, при этом наиболее неблагоприятен вклад тахикардии (эпизодов ФП со средней ЧСС >110 уд. в 1 мин.), данные представлены на рис. 20.

Рис. 20 – Анализ кривых развития сердечно-сосудистых конечных точек по группам обследуемых (*p*=0,034)



Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что рекомендованные целевые значения ЧСС для больных с ФП в диапазоне 80-110 уд. в 1 мин. создают наиболее благоприятный профиль сочетанной кардио-ренальной дисфункции. Высокая ЧСС (>110 уд. в 1 мин.) ассоциируется с максимально выраженными дилатацией ЛП, ДД ЛЖ (при оценке по E/e'), тяжестью миокардиального стресса с сопутствующим повышением NT-proBNP, снижением фильтрационной способности почек при оценке по цистатину С, а также повышением тубулярной реабсорбции. Отмечено также, что ЧСС >110 уд. в 1 мин ассоциируется с наибольшей частотой и скоростью наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Пациенты с КРС в сочетании с персистирующей/пароксизмальной формой ФП сформировали две группы в зависимости от средней продолжительности пароксизмов ФП в анамнезе. Группу 1 сформировали пациенты (n=54), отмечавшие среднюю продолжительность эпизода ФП 7 дней и менее, группа 2 включила в себя лиц (n=17) с длительными (> 7 дней) эпизодами ФП. Полученные данные отражены в таблицах 9, 10.

Таблица 9 – Показатели, отражающие формирование ХСН, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней продолжительности эпизода ФП (n=71)

Показатель	Продолжительность эпизода ФП <7 дней (n=54)	Продолжительность эпизода ФП >7 дней (n=17)	P_{mg}
ФК ХСН	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	0,552
ШОКС, баллы	7,0 [5,0; 8,0]	8,0 [6,0; 9,0]	0,301
ФВ ЛЖ, %	57,0 [47,0; 59,0]	53,0 [46,0; 57,0]	0,073
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	24 / 44,4	10 / 58,8	0,718
ФВ ЛЖ > 50%, абс./%	30 / 55,6	7 / 41,2	0,725
ГЛЖ, абс./%	40 / 74,1	10 / 58,8	0,771
ИММЛЖ, г/м ²	140,0 [115,5; 155,0]	142,0 [113,0; 155,0]	0,268
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	63,5 [48,0; 110,0]	68,0 [49,0; 112,0]	0,200
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	34,0 [32,0; 42,0]	38,0 [36,0; 48,0]	0,004
ИОЛП> 40 мл/м ²	9 / 16,7	8 / 47,1	0,110
E/e' среднее	13,0 [9,0; 16,0]	15,0 [9,5; 15,5]	0,002
NT-proBNP, пг/мл	430,0 [370,0; 820,0]	590,0 [450,0; 1050,0]	0,003

Полученные данные демонстрируют, что средняя анамнестическая продолжительность эпизода ФП более 7 дней ассоциируется со статистически значимым

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

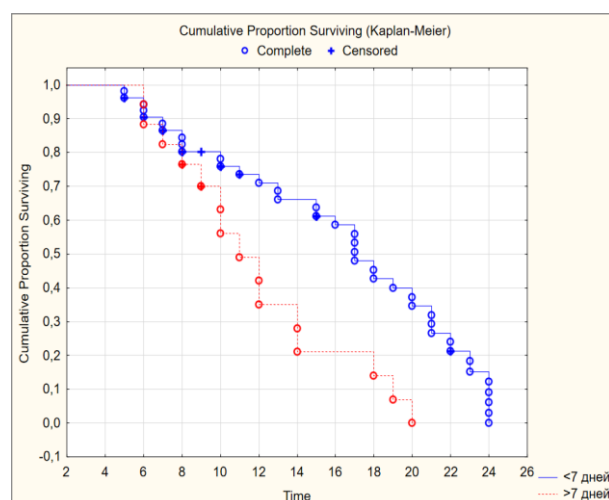
Корреляционный анализ показал, что индекс E/e' и NT-proBNP имеют прямые среднесильные взаимосвязи с продолжительностью эпизодов ФП ($r=0,524$, $p=0,038$ и $r=0,694$, $p=0,002$, соответственно).

Таблица 10 – Показатели, отражающие формирование ренальной дисфункции, у больных персистирующей/пароксизмальной формой ФП в условиях различной средней продолжительности эпизода ФП (n=71)

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

Сравнение кривых Каплана-Мейера демонстрирует негативный вклад продолжительности пароксизмов ФП более 7 дней в развитие конечных точек и срок их наступления (рис. 21).

Рисунок 21 – Анализ кривых развития сердечно-сосудистых конечных точек по группам обследуемых ($p=0,017$)



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

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

В таблице 11 приведены данные, демонстрирующие наличие статистически значимых различий уровня креатинина и СКФ (СКD-EPIcre) не только между группами с ХБП и без ХБП, но и между группами с кардиоренальным синдромом.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, по группам обследуемых ($n=188$)

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

СКФ (СКD-EPIcre) 30-44 мл/мин/1,73м² абс. /%	19 / 26,8	10 / 10,2	0 / 0,0	0,010	0,577	0,358	0,124
Цистатин С, нг/дл	2,74 [2,08; 3,13]	2,4 [1,7; 3,0]	2,11 [1,66; 2,36]	0,034	---	---	---
СКФ (СКD-EPIcys) мл/мин/1,73м²	45,6 [29,5; 52,5]	46,2 [31,5; 52,5]	61,3 [51,5; 68,5]	0,003	0,378	<0,001	<0,001
UACR, мг/г	220,0 [104,0; 370,0]	180,0 [90,0; 360,0]	25,0 [0; 32,0]	0,015	0,045	<0,001	<0,001
UACR>30 мг/г, абс. /%	48 / 67,6	66 / 67,3	1 / 5,3	0,007	0,915	0,004	0,005
UACR, A2, абс. /%	43 / 60,6	41 / 41,8	1 / 5,3	0,012	0,212	0,040	0,009
UACR, A3, абс. /%	5 / 7,0	23 / 23,5	0 / 0,0	0,009	0,026	0,020	0,200
NGAL, нг/мл	1,90 [1,10; 4,15]	1,0 [0,6; 1,1]	0,95 [0,60; 2,10]	0,015	0,030	0,460	0,023

Концентрация цистатина С не имела статистически значимых различий между группами ($p_{\text{mg}}=0,034$). При этом СКФ, рассчитанная на основе цистатина С по формуле СКD-EPIcys, продемонстрировала статистически значимые различия между группами. Экскреция альбумина с мочой по данным UACR была статистически значимо выше в первой группе. Альбуминурия A2 и выше (UACR> 30 мг/г) была выявлена у 67,6% пациентов в первой группе, у 67,3% больных во второй группе и у 5,3% в третьей группе. Число больных, у которых была выявлена альбуминурия A2, статистически значимо было меньше в третьей группе, где доля таких пациентов составила 5,3%, тогда как в первой группе их число достигало 60,6%, во второй 41,8%. Наибольшее число больных с альбуминурией A3 было выявлено во второй группе (23,5%), что статистически значимо выше, чем в первой (7,0%) и в третьей (0,0%).

Концентрация NGAL была статистически значимо выше в первой группе, где составила 1,9 [1,10; 4,15] нг/мл, тогда как во второй группе среднее значение NGAL было 1,0 [0,60; 1,10] нг/мл, в третьей 0,95 [0,60; 2,10] нг/мл.

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

Пациенты с множественной коморбидной патологией, представляющей фенотип – персистирующая/пароксизмальная форма ФП и кардиоренальный синдром, характеризуются более тяжелой ХСН с преобладанием умеренно сниженной ФВ ЛЖ, выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП (табл. 12).

Таблица 12 – Сравнительная характеристика структурно-функциональных эхокардиографических показателей по группам обследуемых (n=188)

Показатель	ХСН+ХБП+пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.-перс. ФП без ХСН и ХБП(n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
КСО, мл	38,5 [30,0; 47,0]	36,0 [31,5; 50,5]	38,0 [30,0; 46,0]	0,053	---	---	---
КСО ЛЖ / ППТ, мл/м ²	24,9 [20,5; 29,4]	26,3 [16,5; 37,0]	18,9 [14,9; 22,9]	0,060	---	---	---
КДО, мл	98,5 [78,4; 160,6]	81,5 [68,5; 105,5]	94,00 [73,0; 101,0]	0,017	0,038	0,042	0,216
КДО ЛЖ / ППТ, мл/м²	54,5 [34,5; 65,7]	46,5 [39,0; 60,0]	54,8 [36,3; 59,2]	0,015	0,027	0,062	0,355
УО, мл	42,0 [31,5; 53,0]	46,5 [37,5; 57,0]	48,0 [43,0; 65,0]	0,129	---	---	---
ФВ (Симпсон), %	57,0 [46,5; 60,5]	57,0 [44,5; 64,0]	60,0 [54,0; 64,0]	0,198	---	---	---
ФВ 40-49%, абс./%	34 / 47,9	38 / 38,8	0 / 0,0	0,015	0,545	0,018	0,008
ФВ >50%, абс./%	37 / 52,1	60 / 61,2	19 / 100	0,300	---	---	---
МЖП, мм	13,5 [12,0; 14,0]	13,5 [11,5; 15,0]	12,0 [11,0; 13,0]	0,158	---	---	---
ЗСЛЖ, мм	13,0 [11,0; 14,0]	12,0 [10,5; 14,0]	12,0 [10,0; 13,0]	0,220	---	---	---
ИММЛЖ, г/м ²	142,0 [112,0; 156,5]	130,5 [117,5; 158,0]	122,0 [90,0; 138,0]	0,223	---	---	---
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	69,4 [47,5; 110,5]	66,4 [43,5; 106,4]	53,7 [41,2; 89,5]	0,180	---	---	---
ГЛЖ, абс. /%	50 / 70,4	77 / 78,6	6 / 31,6	0,165	---	---	---
Объем ЛП, мл	63,5 [57,5; 67,0]	53,5 [50,5; 59,0]	59,0 [55,0; 63,0]	0,003	<0,001	0,045	0,318
ИОЛП, мл/м²	35,5 [32,6; 42,4]	30,5 [28,9; 35,7]	33,3 [27,4; 36,2]	0,001	<0,001	0,070	0,220
ИОЛП >34 мл/м², абс./%	30 / 42,2	13 / 13,0	6 / 31,6	0,005	0,002	0,200	0,751
ИОЛП >40 мл/м², абс./%	17 / 23,9	7 / 7,1	1 / 5,2	0,015	0,015	0,826	0,223
Е/А	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [0,8; 1,3]	1,0 [0,7; 1,0]	0,519	---	---	---
IVRT, мс	93,8 [72,5; 102,5]	83,6 [68,5; 98,5]	77,7 [67,5; 85,5]	0,050	---	---	---
Septale e', см/сек	7,0 [5,0; 7,5]	5,5 [5,0; 7,0]	7,0 [6,0; 8,0]	0,146	---	---	---
Laterale e', см/сек	8,0 [7,5; 9,0]	7,0 [6,0; 8,0]	8,0 [7,0; 11,0]	0,011	0,012	<0,001	0,046
Среднее e', см/сек	15,0 [14,0; 15,5]	12,5 [8,5; 15,0]	10,6 [8,5; 12,5]	0,020			
Среднее Е/е'	14,5 [9,5; 15,5]	12,0 [8,0; 15,0]	10,0 [8,0; 12,0]	0,002	0,070	0,002	<0,001
Среднее Е/е'>9 м/с, абс./%	58 / 81,7	55 / 56,1	4 / 21,1	0,030	0,157	0,128	0,025
ДД ЛЖ, абс. /%	61 / 85,9	56 / 57,1	2 / 10,5	0,005	0,046	0,045	0,003
СДЛА, мм рт.ст.	36,0 [16,7; 44,3]	34,1 [18,5; 40,8]	24,2 [15,5; 28,8]	0,135	---	---	---

Среди показателей, отражающих состояние левых отделов сердца, статистически значимые различия между группами выявлены по КДО и по индексированному КДО. Показатели толщины МЖП и ЗСЛЖ, ИММЛЖ, частоты встречаемости ГЛЖ не имели статистически значимых различий между группами.

Выявлены статистически значимые различия по объему ЛП, индексированному объему ЛП. Доля пациентов с индексированным объемом ЛП >34 мл/м² статистически значимо преобладала в первой группе, где составила 42,2%, тогда как во второй группе доля таких больных была 13,0%, в третьей – 31,6%. Аналогичный результат был получен в отношении индексированного объема ЛП >40 мл/м², доля таких пациентов в первой группе составила 23,9%, во второй – 7,1%, в третьей – 5,2%.

Показатели трансмитрального потока крови и движения фиброзного кольца митрального клапана также статистически значимо различались по следующим параметрам: Lateral e', среднее E/e'; доля пациентов с значением E/e' >9 м/с, которая в первой группе составила 81,7%, во второй группе – 56,1%, в третьей – 21,1%. Признаки ДД ЛЖ выявлялись статистически значимо чаще у больных в первой группе (85,9%), чем во второй (57,1%) и в третьей (10,5%).

Дана характеристика дополнительных биомаркеров у больных в зависимости от наличия кардиоренального синдрома и пароксизмальной/персистирующей формы фибрилляции предсердий (рис.22)

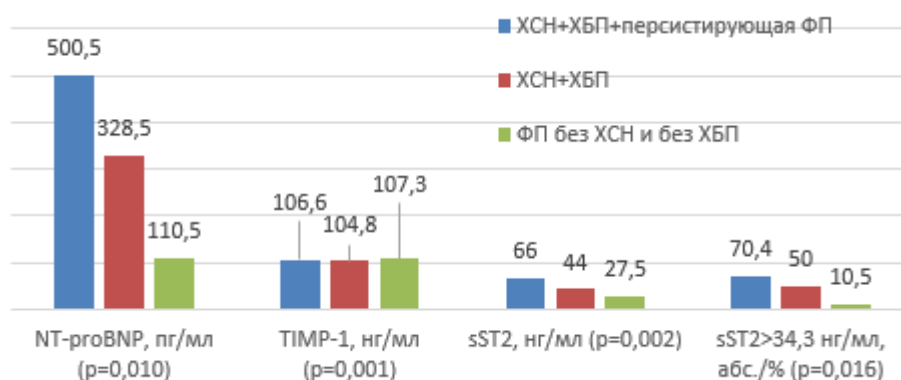


Рис. 22. Характеристика дополнительных биомаркеров.

Результаты исследования функционального состояния артериальной стенки приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ показателей, характеризующих функциональное состояние артериальной стенки, по группам обследуемых (n=188)

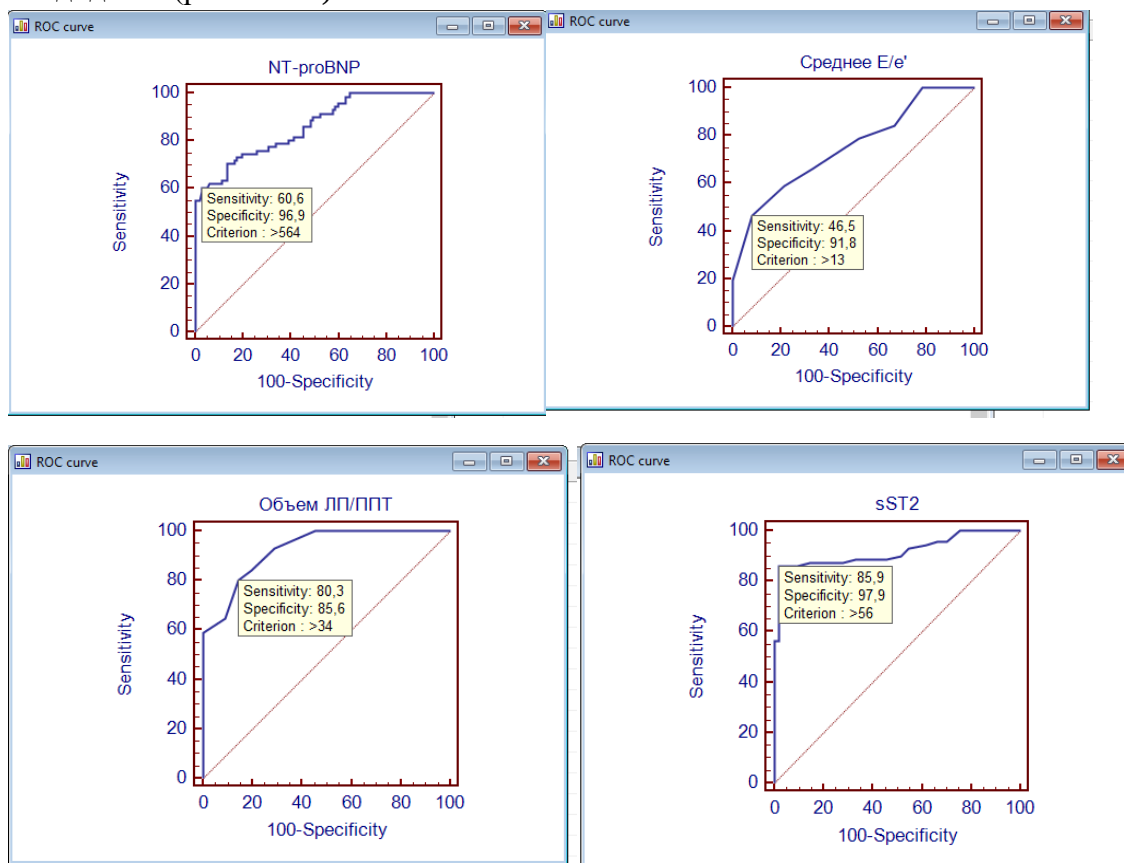
Показатель	ХСН+ХБП +пар.-перс. ФП (n=71)	ХСН+ХБП без ФП (n=98)	Пар.- перс. ФП без ХСН и ХБП (n=19)	p_{mg}	p_{1-2}	p_{2-3}	p_{1-3}
SBPao, мм рт. ст.	136,0 [107,0; 147,0]	124,0 [102,0; 136,0]	128,5 [118,0; 137,0]	0,753	---	---	---
AIXao	35,4 [25,2; 45,2]	19,6 [5,4; 35,2]	37,1 [29,7; 44,5]	0,544	---	---	---
AIXbr	-18,9 [-64,8; 12,0]	-35,7 [-63,7; 19,3]	-4,9 [- 47,5; 10,2]	0,545	---	---	---

PPao, (ПД в аорте) мм рт. ст.	45,0 [37,0; 75,0]	50,5 [35,0; 61,5]	44,5 [367,0; 59,0]	0,957	---	---	---
PWVao (СПВ в аорте)	11,3 [9,3; 12,6]	7,0 [6,5; 7,4]	10,2 [8,8; 11,4]	<0,001	<0,001	<0,001	0,487
PWVao > 7,8 м/с, абс./%	29 / 40,8	15 / 15,3	10 / 52,6	0,006	0,008	0,016	0,737

Выявлены статистически значимые различия между группами по СПВ в аорте. Так, СПВ в аорте в первой группе была максимальной и составила 11,3 [9,3; 12,6] м/с, во второй группе – 7,0 [8,8; 11,4] м/с, в третьей – 10,2 [8,8; 11,4] м/с. Доля больных с СПВ в аорте >7,8 м/с в первой группе составила 40,8%, во второй – 15,3%, в третьей была статистически значимо выше и достигла 52,6%.

При построении логистической регрессии предикторную значимость в отношении риска развития пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом продемонстрировали показатели СКФ (СКД-EPICys), PWVao, TIMP-1, NT-proBNP, sST2, ИОЛП, E/e' среднее (AUC=0,702, p=0,011).

Для верификации предикторной ценности определенных ранее параметров, для поиска точки отсечения прогностического уровня, а также определения чувствительности и специфичности данных параметров как прогностических маркеров пароксизмальной/персистирующей формы ФП был проведен ROC-анализ для каждого из кандидатов (рис. 23-29).



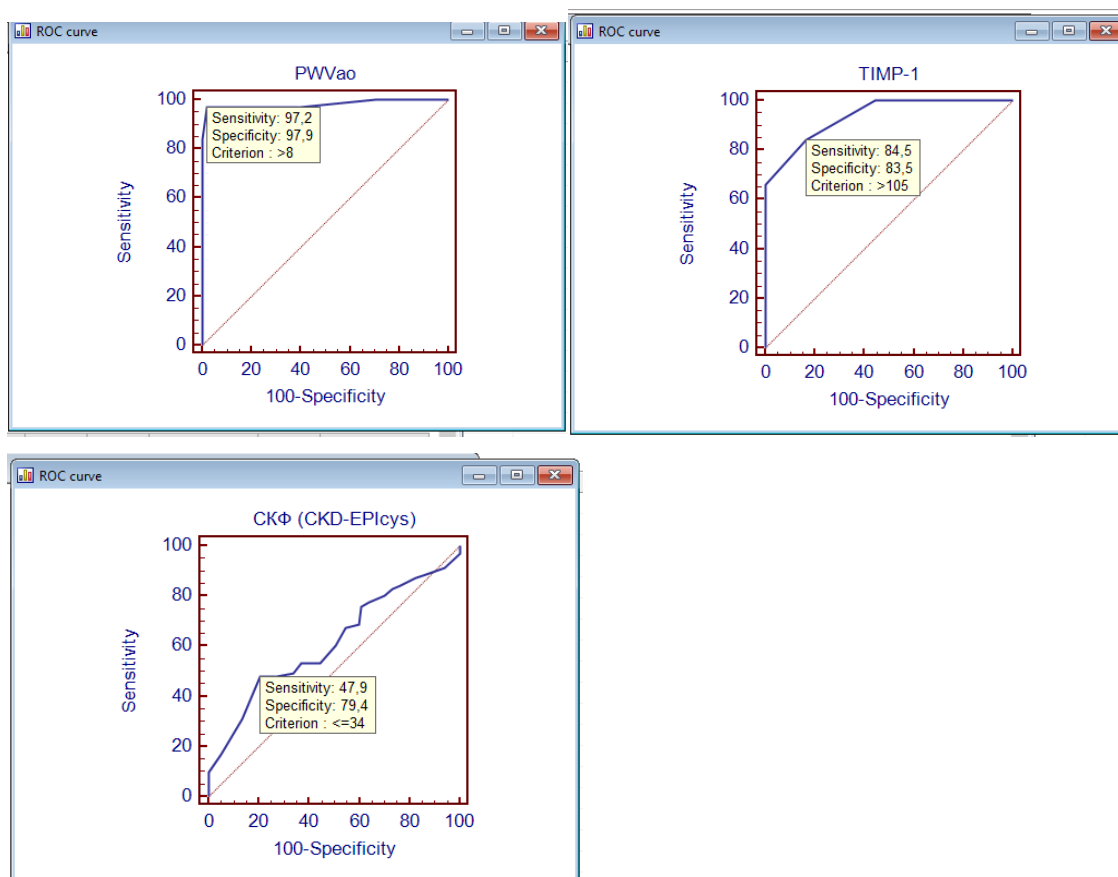


Рис. 23-29 – ROC-кривые для маркеров-предикторов пароксизмальной/персистирующей формы ФП.

Для установленных предикторов развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом был проведен мета-анализ с определением отношения шансов. Форрест-плот диаграммы мета-анализа представлены на рисунках 30-32.

На рис. 30 продемонстрированы результаты мета-анализа показателей, отражающих почечную дисфункцию, и оценка их способности повышать риск развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных с КРС. Представленные данные демонстрируют, что снижение у пациента с синусовым ритмом СКФ (CKD-EPIcys) ниже 34 мл/мин/1,73 м² повышает риск развития постоянной формы ФП почти в 3 раза (ОШ 2,580 (95% ДИ (1,566; 9,820), $p < 0,001$).

Результаты мета-анализа, проведенного по некоторым структурно-функциональным показателям кардиальной функции, демонстрируют повышение риска развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных КРС при увеличении ИОЛП > 34 мл/м² в 2 раза (ОШ 1,853 (95% ДИ (0,723; 2,535), $p < 0,001$), при уровне NT-proBNP > 564 пг/мл в 3 раза (ОШ 2,648 (95% ДИ (1,255; 6,830)), при повышении концентрации sST2 > 56 нг/мл – в 5 раз (ОШ 5,220 (95% ДИ (2,694; 11,170), $p < 0,001$), при повышении среднего E/e' > 13 выше в 3 раза (ОШ 3,113 (95% ДИ (1,555; 7,125), $p < 0,001$) (рис. 31).

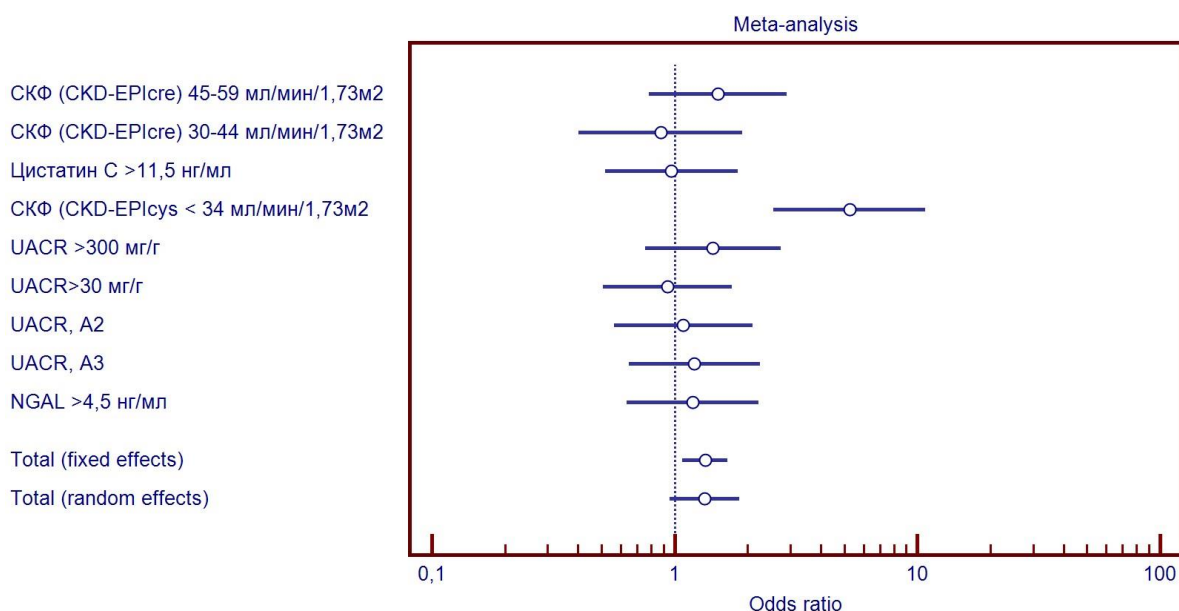


Рисунок 30 – Отношение шансов развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП для кандидатов-предикторов среди показателей ренальной функции.

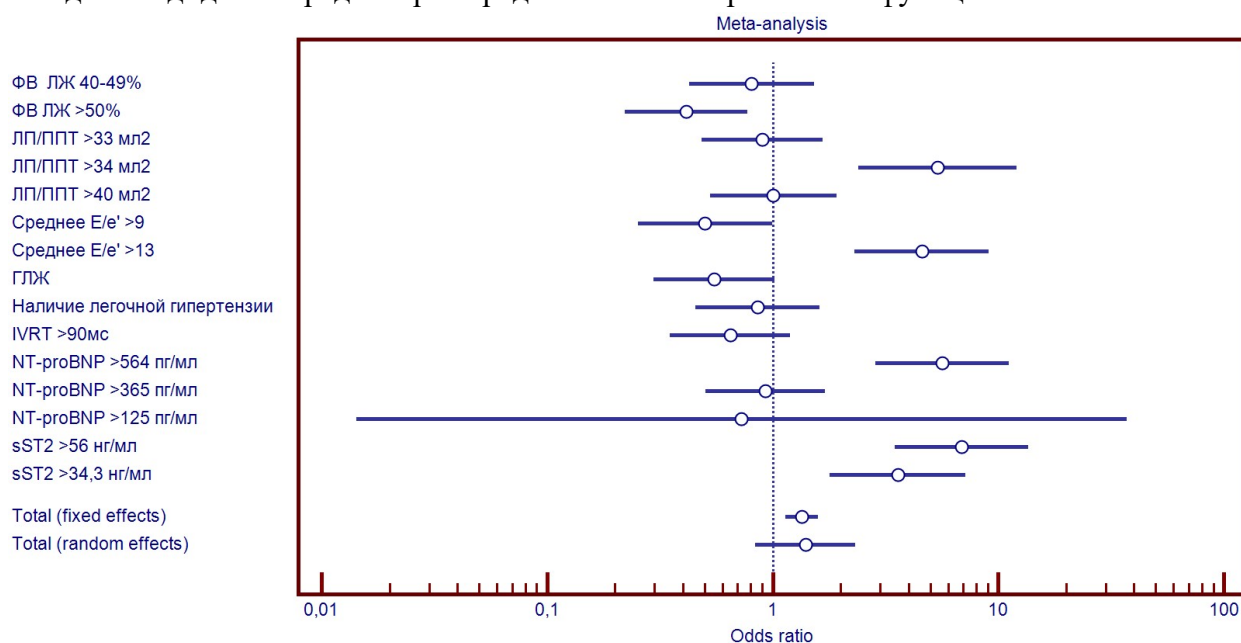


Рисунок 31 – Отношение шансов развития пароксизмальной/ персистирующей формы ФП для кандидатов-предикторов среди структурно-функциональных показателей сердца.

Был проведен также мета-анализ по показателям фиброза и жесткости артериальной стенки. Его результаты представлены на рис. 32. Предикторную ценность демонстрируют $PWV_{ao} > 8$ м/с, наличие которой способствует росту риска развития пароксизмальной/персистирующей формы ФП в 3 раза (ОШ 3,041 (95% ДИ (1,300; 15,231), $p < 0,001$) и концентрация $ТИМР-1 > 105$ нг/дл, способствующая увеличению риска развития ФП почти в 2 раза (ОШ 1,750 (95% ДИ (0,630; 4,100), $p < 0,001$).

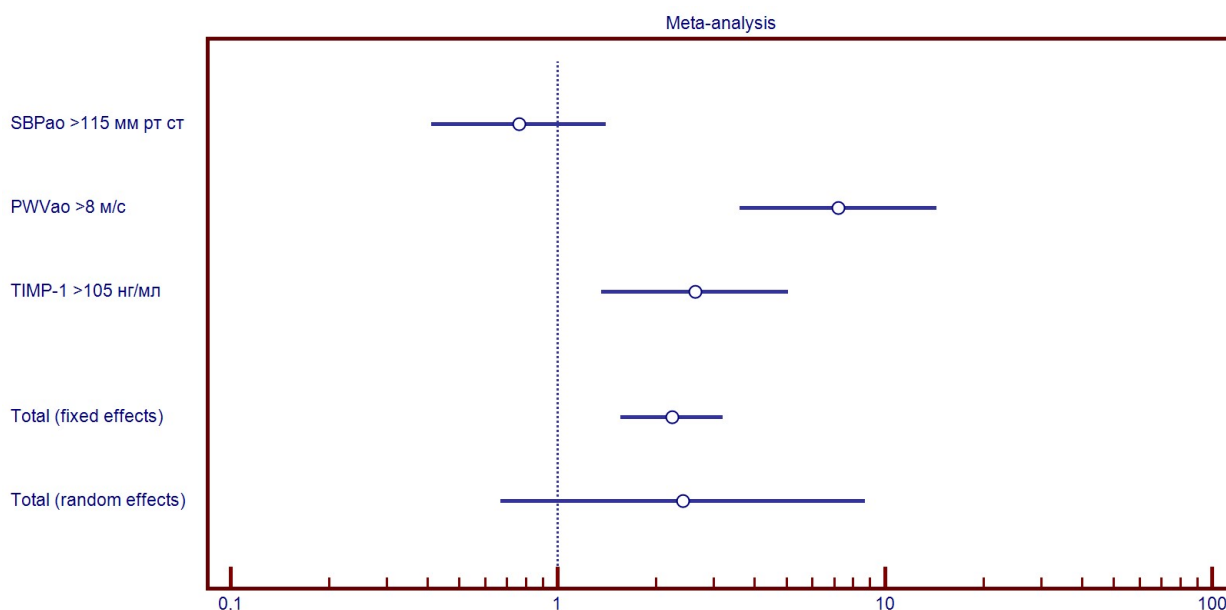


Рисунок 32 – Отношение шансов развития постоянной формы ФП для кандидатов-предикторов у показателей фиброза и жесткости артериальной стенки.

В таблице 14 представлены сводные данные о предикторах пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом.

Таблица 14 – Предикторы пароксизмальной/персистирующей формы ФП у больных кардиоренальным синдромом

Кандидат-предиктор	Отношение шансов, 95% ДИ	p
СКФ (CKD-EPIcys) <34 мл/мин/1,73м	2,580 [1,566; 9,820]	<0,001
Среднее E/e' >13	3,113 [1,555; 7,125]	<0,001
sST2 > 56 нг/мл	5,220 [2,694; 11,170]	<0,001
NT-proBNP >564 пг/мл	2,648 [1,255; 6,830]	<0,001
TIMP-1 >105 нг/дл	1,750 [0,630; 4,100]	<0,001
Объем ЛП/ППТ >34 мл/м ²	1,853 [0,723; 2,535]	<0,001
PWVao >8 м/с	3,041 [1,300; 15,231]	<0,001

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

Средняя продолжительность наблюдения составила 12,0 [6,5; 18,5] месяцев. Результаты, полученные в ходе проспективной части исследования, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=188)

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

Количество пациентов, у которых отмечены конечные точки, абс. /%	68 / 95,8	55 / 56,1	3 / 15,8	0,002	0,034	0,066	0,004
Общее количество конечных точек, п	81 (1,1 на 1 пациента)	88 (0,9 на 1 пациента)	3 (0,2 на 1 пациента)	0,002	0,325	0,005	0,001
Кол-во госпитализаций по поводу ХСН (включая смерть от ХСН), абс./%	39 / 54,9	42 / 42,9	3 / 15,8	0,123	---	---	---
Количество смертельных исходов, абс./%	11 / 15,5	11 / 11,2	0 / 0	0,224	---	---	---
Среднее время до наступления первой конечной точки, мес	9,0 [4,5; 20,0]	14,2 [6,0; 21,0]	12,5 [10,0; 15,0]	0,044	---	---	---

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

Отдельно были проанализированы исходы в первой и второй группах, результаты представлены на рис. 33 и 34. Отмечается, что наличие пароксизмальной/персистирующей ФП у больных кардиоренальным синдромом увеличивает частоту и скорость наступления сердечно-сосудистых событий.

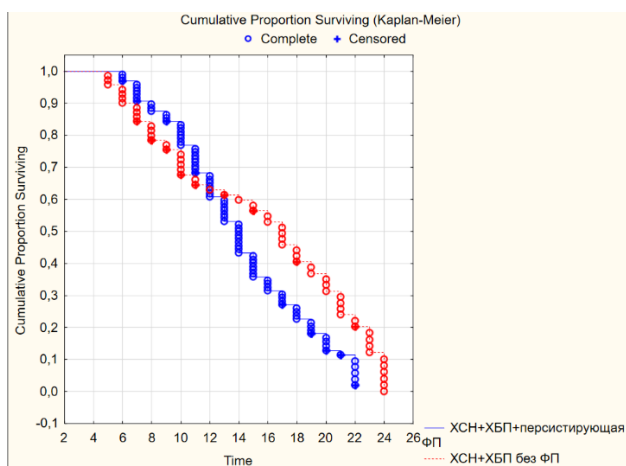


Рис. 33

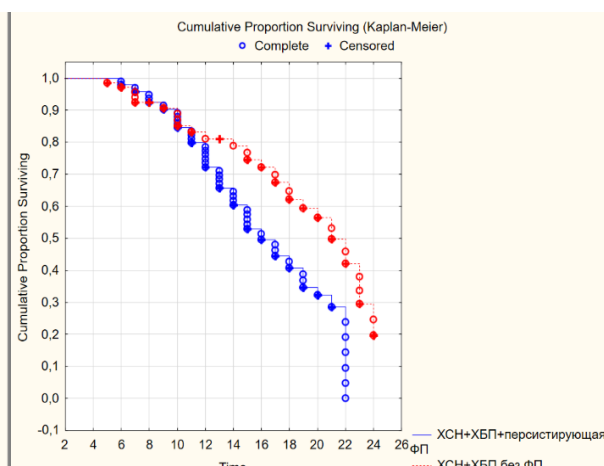


Рис.34

Рис.33 Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН среди больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с пароксизмальной/персистирующей ФП или с синусным ритмом ($p=0,05$)

Рис.34 Анализ кривых выживаемости среди больных с кардиоренальным синдромом в сочетании с пароксизмальной/персистирующей ФП или с синусным ритмом ($p=0,295$).

Результаты третьего субанализа

Формирование хронического кардиоренального синдрома зависит от формы ФП. При наличии перманентной формы ФП в сравнении с наличием персистирующей или пароксизмальной формы ФП развивается более тяжелая ХСН, определяемая как по большей потребности в приеме петлевых диуретиков, так и по более высокому показателю NT-proBNP, и характеризующаяся более низкими показателями ФВ ЛЖ, более выраженной ДД ЛЖ и дилатацией ЛП в сочетании с высокой частотой ЛЖД, достигающей 51%. На рис. 35 представлена сравнительная характеристика анамнестических показателей и структура коморбидности у больных кардиоренальным синдромом в зависимости от клинической формы ФП.

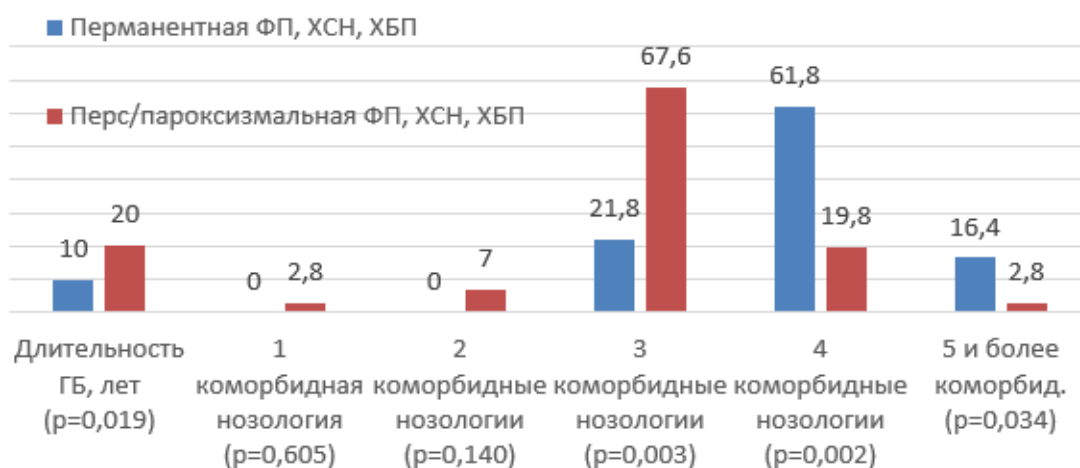


Рис. 35. Сравнительный анализ анамнестических показателей по группам обследуемых

Пациенты в первой группе статистически значимо чаще принимали петлевые диуретики (74,6%), чем во второй (16,9%), $p < 0,001$ и препараты железа (27,3% против 8,5%.

При этом пациенты второй группы статистически значимо чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики (60,6%), чем больные в первой группе (18,2%). По остальным классам препаратов статистически значимых различий между группами не отмечено (рис.36).

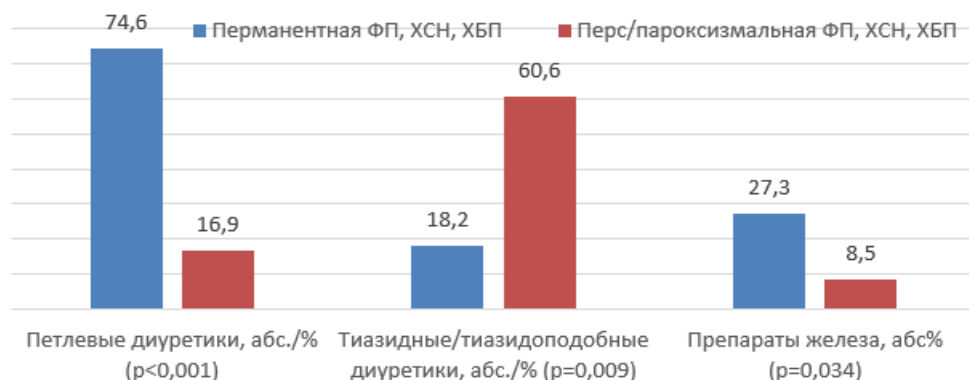


Рис. 36. Сравнительный анализ структуры постоянно принимаемого лечения.

Таблица 16 – Параметры анемии и обмена железа (n=126)

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

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

В таблице 16 представлены параметры обмена железа. Отмечено, что уровень гемоглобина статистически значимо выше был в первой группе, где составил 121,5 [109,0; 134,5] г/л, чем во второй – 116,0 [106,0; 129,5] г/л, $p=0,002$. Частота гемоглобина <130 г/л при гематокрите <39% у мужчин и <120 г/л при гематокрите <36% у женщин, была статистически значимо выше в первой группе, где составила 51,0%, а во второй – 22,5%, $p=0,035$. Уровень ферритина в первой группе был статистически значимо выше и составил 79,6 [38,7; 155,4] нг/мл, во второй – 66,5 [38,2; 152,3], $p=0,040$. Отмечены также статистически значимые

различия между группами в количестве больных, уровень ферритина у которых был <100 нг/мл: в первой группе доля таких больных была 59,2%, во второй группе – 28,2%, $p=0,035$. Концентрация трансферрина, соответственно, была ниже в первой группе 224,0 [151,0; 244,0] мг/дл, чем во второй – 288,5 [210,0; 386,0] мг/дл, $p=0,050$. Коэффициент насыщения трансферрина железом <20% статистически значимо чаще был отмечен в первой группе (67,3%), чем во второй (29,6%), $p=0,017$. ЛЖД без наличия в анамнезе анемии выявлялся статистически значимо чаще в первой группе, чем во второй – 51,0% против 25,4%, $p=0,049$.

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

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

Не были получены статистически значимые различия по объему ЛП и по индексированному показателю ЛП ($p=0,831$ и $p=0,644$, соответственно). Однако в первой группе статистически значимо преобладали пациенты с индексированным объемом ЛП >34 мл/м² (90,1% и 42,2%, соответственно, $p=0,013$) (табл. 17).

Таблица 17 - Сравнительная характеристика показателей, отражающих особенности формирования ХСН, по группам обследуемых (n=126)

Показатель	Постоянная ФП +ХСН+ХБП (n=55)	Перс/пароксизм. ФП+ХСН+ХБП (n=71)	<i>p</i>
ШОКС, баллы	8,0 [6,5; 8,5]	8,0 [7,0; 9,0]	0,454
ХСН, ФК	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,408
ХСН, длительность, лет	10,0 [5,0; 15,0]	12,0 [10,0; 20,0]	0,110
Тест 6-минутной ходьбы, м	288,7 [200,0; 360,5]	310,5 [220,0; 390,0]	0,070
КСР, см	3,40 [2,8; 3,6]	3,00 [2,80; 3,35]	0,099
КДР, см	4,4 [4,3; 5,4]	4,70 [4,35; 5,25]	0,867
КСО, мл	37,5 [21,0; 60,0]	38,5 [30,0; 47,0]	0,643
КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ²	27,4 [18,2; 40,4]	24,9 [20,5; 29,4]	0,090
КДО, мл	94,0 [60,5; 115,0]	98,5 [78,4; 160,6]	0,550
КДО ЛЖ / ППТ, мл/м ²	56,4 [48,8; 68,9]	54,5 [34,5; 65,7]	0,065
УО, мл	42,0 [32,0; 49,5]	42,0 [31,5; 53,0]	0,986
ФВ 40-49%, абс. /%	27 / 49,0	34 / 47,9	0,938
ФВ>50%, абс. /%	28 / 51,0	37 / 52,1	0,938
ФВ ЛЖ, %	53,5 [47,0; 58,5]	57,0 [46,5; 60,5]	0,008
МЖП, мм	12,5 [12,0; 14,0]	13,5 [12,0; 14,0]	0,641
ЗСЛЖ, мм	12,5 [11,5; 14,0]	13,0 [11,0; 14,0]	0,500
ИММЛЖ, г/м ²	130,5 [117,5; 158,0]	142,0 [112,0; 156,5]	0,250
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	61,2 [42,2; 95,6]	69,4 [47,5; 110,5]	0,180
ГЛЖ, абс. /%	33 / 60,0	50 / 70,4	0,679
Объем ЛП, мл	61,5 [60,0; 65,5]	63,5 [57,5; 67,0]	0,831
ИОЛП, мл/м ²	35,2 [34,3; 40,0]	35,5 [32,6; 42,4]	0,644

ИОЛП>34 мл/м2, абс. /%	50 / 90,1	30 / 42,2	0,013
ИОЛП>40 мл/м2, абс. /%	20 / 36,4	17 / 23,9	0,353
Е/А	1,0 [0,85; 1,15]	0,9 [0,7; 1,0]	0,109
Septale e' см/сек	6,5 [6,0; 8,0]	7,0 [5,0; 7,5]	0,464
Laterale e', см/сек	6,2 [5,5; 7,5]	8,0 [7,5; 9,0]	0,040
Среднее e', см/сек	9,0 [7,0; 9,0]	8,0 [7,5; 9,0]	0,568
Е/е'	15,0 [14,0; 15,5]	15,0 [14,0; 15,5]	0,606
Среднее Е/е'>9 м/с, абс./%	53 / 96,4	58 / 81,7	0,616
IVRT, мс	93,6 [77,1; 110,4]	93,8 [72,5; 102,5]	0,370
ДД ЛЖ, абс. /%	50 / 91,0	61 / 85,9	0,933
СДЛА, мм рт.ст.	38,3 [18,8; 42,5]	36,0 [16,7; 44,3]	0,255
Легочная гипертензия, абс. /%	17 / 30,9	15 / 21,1	0,446
NT-proBNP, пг/мл	615,1 [282,5; 1152,0]	500,5 [270,0; 990,0]	0,026

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

На рис. 37 представлены показатели, отражающие степень выраженности ХСН.

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

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

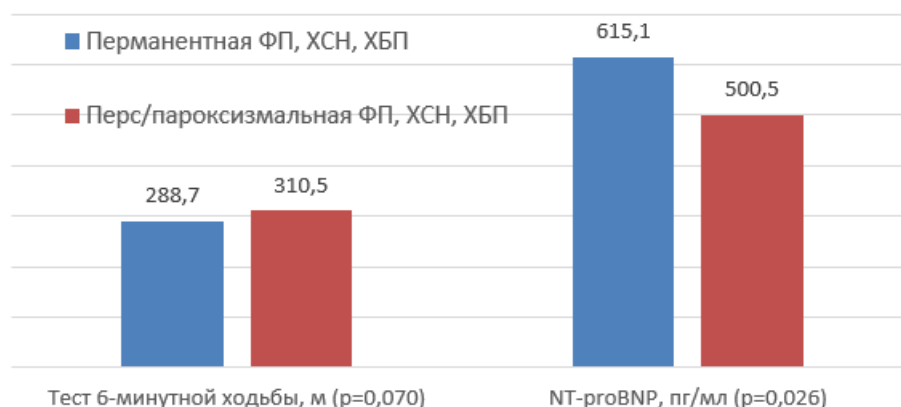


Рис. 37. Сравнительная характеристика параметров, отражающих тяжесть ХСН

Был проведен анализ дополнительных прогностических маркеров у пациентов с КРС в зависимости от формы ФП, его результаты представлены на рис 38.

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

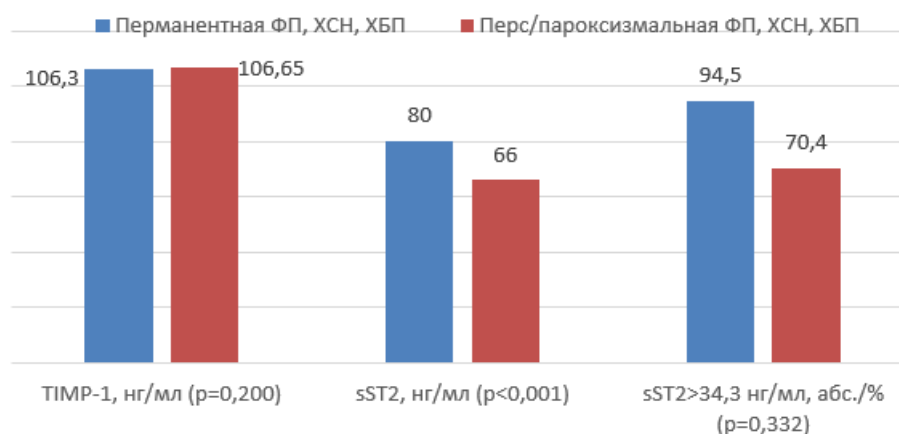


Рис. 38. Анализ дополнительных прогностических маркеров по группам больных

Проведено долгосрочное наблюдение пациентов с целью оценки прогноза у больных с кардиоренальным синдромом в зависимости от формы ФП

Медиана продолжительности наблюдения составила 12,0 [6,5; 18,5] месяцев. Результаты, полученные в ходе проспективной части исследования, представлены в табл. 18.

Таблица 18 – Сравнительный анализ частоты неблагоприятных исходов по группам обследуемых (n=126)

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

Отмечается, что среднее время до наступления первой конечной точки было статистически значимо короче у пациентов с перманентной формой ФП, чем у больных с пароксизмальной/персистирующей формой ФП (8,5 [3,0; 18,5] мес и 15,0 [5,0; 24,0] мес, $p < 0,001$). В остальном – по количеству конечных точек, количеству смертельных исходов – статистически значимых различий между группами получено не было.

Лог-ранг-тест сравнения кривых выживаемости продемонстрировал существенный вклад перманентной ФП в развитие конечных точек и скорость их наступления. Так, в отсутствие различий в абсолютных цифрах, характеризующих наступление таких конечных

точек, как госпитализация по поводу ХСН и смерть от ХСН, логарифмический ранговый анализ продемонстрировал статистически значимые различия между группами в отношении подобного исхода ($p=0,003$) (рис. 39, 40).

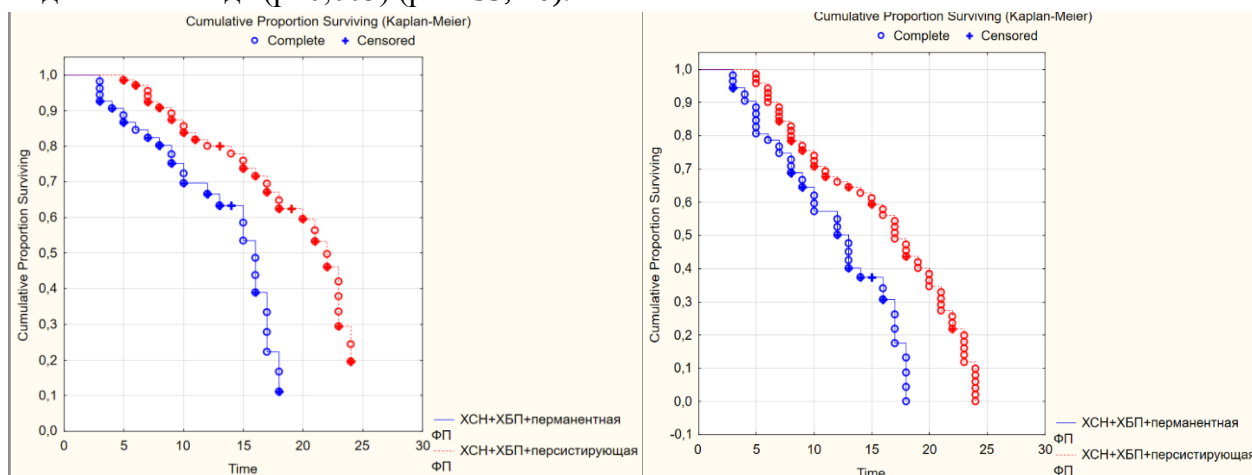


Рис. 39. Анализ кривых госпитализации по поводу ХСН и смерти от ХСН по группам обследуемых ($p=0,003$).

Рис. 40. Анализ кривых выживаемости по группам обследуемых.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

5. При наличии кардиоренального синдрома рекомендуется выполнять не только электрокардиографическое исследование, но и длительное мониторирование ЭКГ для

выявления бессимптомной формы ФП, частота которой у больных кардиоренальным синдромом достигает 56,3%, что предопределяет негативный прогноз.

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

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

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

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

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Полянская Е.А.** Прогноз у пациентов с кардиоренальным синдромом в зависимости от клинической формы фибрилляции предсердий / **Полянская Е.А.** // Трансляционная медицина. -2023. – Т.10, №2. – С. 53-59.

2. **Полянская Е.А.** Маркеры фиброза — предикторы постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов с кардиоренальным синдромом / **Полянская Е.А.** // РМЖ. 2023. - №4. – С.2–5

3. **Полянская Е.А.** Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий / **Полянская Е.А.**, Козиолова Н. А. // Российский кардиологический журнал. -2021.- Т. 26. № 1.- С. 79-86.

4. **Полянская Е.А.** Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий / **Полянская Е.А.**, Веклич А.С., Козиолова Н.А. // Российский кардиологический журнал. -2021.- Т. 26. № 3.- С. 9-14.

5. **Полянская Е.А.** Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий / **Полянская Е.А.**, Козиолова Н.А., Миронова С.В. // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25. № 1. С. 72-77.

6. **Полянская Е.А.** Особенности формирования хронической сердечной недостаточности у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от фенотипа почечной дисфункции / **Полянская Е.А.**, Козиолова Н.А. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). -2020.- Т. 35. № 2.- С. 81-88.

7. **Полянская Е.А.** Состояние органов-мишеней у больных хронической сердечной недостаточностью и персистирующей формой фибрилляции предсердий в зависимости от частоты сердечных сокращений во время пароксизма / Козиолова Н.А., Миронова С.В., **Полянская Е.А.** // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. -2019. -Т. 3. № 6. -С. 31-34.

8. **Полянская Е.А.** Неклапанная фибрилляция предсердий и диабетическая нефропатия: эпидемиология, прогноз и выбор антикоагулянтной терапии / Козиолова Н.А., **Полянская Е.А.**, Суровцева М.В., Караваев П.Г. // Кардиология. -2018.- Т. 58. № 4. -С. 81-95.

9. **Полянская Е.А.** Перестройка сердца и сосудов у больных фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью, в зависимости от цистатин-с обусловленной скорости клубочковой фильтрации / Миронова С.В., **Полянская Е.А.**, Суровцева М.В. // Российский кардиологический журнал. -2018. -Т. 23. № 1. -С. 14-20.

10. **Полянская Е.А.** Влияние вариабельности ритма сердца на течение хронической сердечной недостаточности и функции почек у больных фибрилляцией предсердий / **Полянская Е.А.**, Миронова С.В., Козиолова Н.А. // Российский кардиологический журнал. - 2018. -Т. 23. № 1. -С. 7-13.

11. **Полянская Е.А.** Выбор антикоагулянтной терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек / Козиолова Н.А., **Полянская Е.А.**, Колегова И.И. // Кардиология. -2017. -Т. 57. № 1. -С. 76-85.

12. **Полянская Е.А.** Проблемы выбора антитромботической терапии у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией / Козиолова Н.А., **Полянская Е.А.** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2015. -Т. 14. № 4.- С. 75-85.

13. **Полянская Е.А.** Состояние структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий и оценка вазопротективного эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот / Козиолова Н.А., Шилова Я.Э., Никонова Ю.Н., Агафонов А.В., **Полянская Е.А.** // Кардиология. -2013. -Т. 53. № 3. – С. 15-24.

14. **Полянская Е.А.** Характеристика хронической сердечной недостаточности на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий / Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., **Полянская Е.А.** // Журнал сердечная недостаточность. -2013. -Т. 14. № 1 (75). -С. 14-21.

15. **Полянская Е.А.** Регресс структурно-функциональной перестройки сердца и почек у больных хронической сердечной недостаточностью в сочетании с перманентной формой фибрилляции предсердий на фоне терапии омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами / Никонова Ю.Н., Козиолова Н.А., Шилова Я.Э., Агафонов А.В., **Полянская Е.А.** // Журнал сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 4 (78). С. 181-190.

16. **Полянская Е.А.** Морфологические и функциональные особенности артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью с перманентной формой фибрилляции предсердий / Козиолова Н.А., Никонова Ю.Н., Шилова Я.Э., **Полянская Е.А.** // Здоровье семьи – 21 век. 2013. №2. С. 101-118.

Список работ, опубликованных по теме диссертации в международных изданиях, входящих в реферативные базы данных и системы цитирования

17. **Polyanskaya, E.** ST2 is an effective marker of long-term prognosis in patients with persistent atrial fibrillation and chf with a preserved ejection fraction / N. Koziołowa, **E. Polyanskaya**, S. Mironova // JACC 2020, -Vol. 75, № 11 – P.478

18. **Polyanskaya, E.** Evaluation of kidney function impairment in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction depending on cardiac rhythm / N. Koziołowa, S. Mironova, **E. Polyanskaya** // European Journal of Heart Failure 2019. – Vol. 21. – Supp.Sl. – P.531

19. **Polyanskaya, E.** Impaired filtration and tubular kidney functions in patients with chronic heart failure with a moderately reduced left ventricular ejection fraction and persistent atrial

fibrillation / N. Koziolova, S. Mironova, **E. Polyanskaya** // European Journal of Heart Failure - 2019. – Vol. 21. – Suppl.Sl. – P.421.

20. **Polyanskaya, E.** Features of the arterial wall functional state in patients with chronic heart failure with a moderately reduced left ventricular ejection fraction and a persistent form of atrial fibrillation / N Koziolova, **E Polyanskaya**, S Mironova // European Journal of Heart Failure 2019. – Vol. 21. – Suppl.Sl. – P.250.

21. **Polyanskaya, E.** Renal function injury in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation depending on brain natriuretic peptide / N. Koziolova, **E. Polyanskaya**, S. Berestneva // European journal of heart failure -2017. – Vol. 19, S1. – P. 263.

22. **Polyanskaya, E.** Renal filtration function in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation depending on left ventricle ejection fraction / N. Koziolova, **E.Polyanskaya**, S. Berestneva, M. Surovtceva // European journal of heart failure 2017, -Vol. 19, Issue S1, – P. 264

23. **Polyanskaya, E.** Shock-absorbing and conductive functions of arterial wall in patients with ischemic CHF and preserved systolic function and permanent atrial fibrillation in compare with sinus rhythm patients /N. Koziolova, **E.Polyanskaya**, S.Berestneva //Atherosclerosis 2017, -Vol 253. – e127.

24. **Polyanskaya, E.** Characteristics of heart failure decompensation on atrial fibrillation and on sinus rhythm. /N Koziolova; **E Polyanskaya** // European Journal of Heart Failure 2016. – №18(Suppl. 1). – P.204

25. **Polyanskaya, E.** Cardio-vascular interconnection in patients with decompensated CHF depending on cardiac rhythm / N. Koziolova, **E. Polyanskaya** // European Journal of Heart Failure 2016. – №18(Suppl. 1). – P.206

26. **Polyanskaya, E.** Peculiarities of arterial wall remodeling depending on cystatin C in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation / N. Koziolova, Y. Shilova, **E. Polyanskaya**, Y. Nikonova // European Journal of Heart Failure 2015. – №17(Suppl. 1). – P. 319

27. **Polyanskaya, E.** Contribution of permanent atrial fibrillation in course and progression of renal dysfunction in patients with chronic heart failure / N. Koziolova, **E Polyanskaya**, Y. Shilova, J. Nikonova // European Journal of Heart Failure 2015. – №17(Suppl. 1). – P. 409

28. **Polyanskaya, E.** Cardiovascular interconnections depending on Cystatin C in CHF patients with permanent atrial fibrillation / N. Koziolova, **E. Polyanskaya**, Y. Shilova, J. Nikonova // EP Europace 2015. – Vol. 17, № suppl_3 – P.822, iii109.

29. **Polyanskaya, E.** Dynamics of functional status and collagen matrix markers of arterial wall in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation during therapy including omega-3 unsaturated fatty acids / N. Koziolova, **E. Polyanskaya**, Y. Shilova, J. Nikonova // EP Europace 2013. – Vol. 15, № suppl_2. – P.640, ii85

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

КНТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

ЛЖД – латентный железодефицит

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОР – относительный риск

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК – функциональный класс
ХБП – хроническая болезнь почек
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
AIXao – индекс аугментации в аорте
AUC – Area Under Curve
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов
NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида
PWVao – скорость пульсовой волны в аорте
sST2 – soluble ST2 (растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2)
TIMP-1 – tissue inhibitor of matrix metalloproteinases of type 1 (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа)
UACR – Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – соотношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи