7universum.com
UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

UNIVERSUM: МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

Научный журнал
Издается ежемесячно с ноября 2013 года
Является печатной версией сетевого журнала
Universum: медицина и фармакология

Выпуск: 5(60)

Июль 2019

Москва
2019

УДК 61
ББК 5
U55

Главный редактор:

Конорев Марат Русланович, д-р мед. наук;

Заместитель главного редактора:

Волков Владимир Петрович, канд. мед. наук;

Члены редакционной коллегии:

Архипова Людмила Юрьевна, канд. мед. наук;

Воротынцева Наталия Сергеевна, д-р мед. наук;

Выхристенко Людмила Ростиславна, д-р мед. наук;

Козьминых Елена Николаевна, д-р фарм. наук, канд. хим. наук;

Ларионов Максим Викторович, д-р биол. наук;

Лебединцева Елена Анатольевна, канд. мед. наук;

Немцов Леонид Михайлович, д-р. мед. наук.

U55 Universum: медицина и фармакология: научный журнал. – № 5(60). М.,
Изд. «МЦНО», 2019. – 20 с. – Электрон. версия печ. публ. –
<http://7universum.com/ru/med/archive/category/5-60>

ISSN (печ.версии): 2500-1256

ISSN (эл.версии): 2311-6129

DOI: 10.32743/UniMed.2019.60.5

Учредитель и издатель: ООО «МЦНО»

ББК 5

© ООО «МЦНО», 2019 г.

Содержание	
Клиническая медицина	4
Кардиология	4
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ИЛИ СОХРАНЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА	4
Черняева Екатерина Игоревна	
Медико-биологические науки	14
Клиническая иммунология, аллергология	14
ИЗУЧЕНИЕ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЫЛИ ХЛОЧАТОБУМАЖНОГО КОМБИНАТА	14
Олимов Азизбек Алижон угли	
Мадумарова Махфуза Максимовна	
Бектошев Исломжон Бахтиёр угли	
Якубова Раънохон Максимовна	
Рузиматова Нодирабегим Шухратилло кизи	
Маматкулова Манзура Зухритдинова	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**КАРДИОЛОГИЯ****СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
ИЛИ СОХРАНЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА****Черняева Екатерина Игоревна**

ассистент кафедры внутренней медицины №2
Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца,
Украина, г. Киев
E-mail: katcher.work@gmail.com

**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH
HEART FAILURE AND PRESERVED EJECTION FRACTION OF THE LEFT VENTRICLE,
DEPENDING ON THE PRESENCE OF ATRIAL FIBRILLATION OR THE SINUS RHYTHM****Kateryna Cherniaieva**

Assistant, Department of internal medicine № 2,
O.O. Bogomolets' Natinal edical University,
Ukraine, Kyiv

АННОТАЦИЯ

В представленной статье приведена детальная инструментальная оценка пациентов, имеющих верифицированную сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцию предсердий. Учитывая схожесть патогенеза, клиники и диагностических находок ФП и СНсохрФВ, выделены основные достоверные различия с группой пациентов с СНсохрФВ и синусовым ритмом, что дополняет имеющиеся представления о сосуществовании вышеуказанных патологий. Также получены пороговые значения индекса объема левого предсердия, отношения E/e' , уровня СКФ, NT-proBNP, показателей Ea и Es, а также эндотелий - зависимой вазодилатации, которые имеют довольно высокую чувствительность, специфичность и положительную прогностическую ценность развития ФП на фоне СНсохрФВ, что может быть использовано для скрининга пациентов с СНсохрФВ на предмет риска развития ФП.

ABSTRACT

This article presents a detailed instrumental assessment of patients with verified heart failure with a preserved ejection fraction of the left ventricle and atrial fibrillation. Considering the similarity of pathogenesis, clinical signs and symptoms, and diagnostic findings in patients with AF and HF, the main significant differences with the group of patients with HFpEF and sinus rhythm are highlighted, which complements the existing data about the coexistence of the above pathologies. Also threshold values of the left atrium volume index, the E/e' ratio, the GFR, NT-proBNP level, parameters Ea and Es, as well as endothelium-dependent vasodilatation, were obtained. They show a rather high sensitivity, specificity and positive prognostic value of the development of AF on the background of HFpEF that can be widely used in clinical practice to screen patients with HFpEF for the risk of developing AF.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, артериальная жесткость.

Keywords: heart failure, diastolic dysfunction, atrial fibrillation, arterial hypertension, arterial stiffness.

1. Вступление

Хроническая сердечная недостаточность (СН) развивается при различных значениях фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Согласно

классификации СН выделяют пациентов с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов добавлена категория больных с промежуточным значением

ФВ ЛЖ (40-49%), т. е. умеренно сниженной ФВ ЛЖ [1, с. 2137].

Большое количество клинических исследований посвящено изучению патогенеза и подходам к ведению пациентов с СН [2, с. 993]. Сделан вывод о том, что патогенетические механизмы СН с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ частично совпадают, однако препараты с доказанным влиянием на выживание у больных с СН со сниженной ФВ, остаются неэффективными в случае СН с сохраненной ФВ [3, с. 511]. Вероятно, повлиять на исход у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ можно путем контроля состояний, которые стали поводом для обращения пациента за медицинской помощью или усложнили течение СН.

2. Обоснование исследования

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсохрФВ) левого желудочка (ЛЖ) и фибрилляция предсердий (ФП) - это два патологических состояния, которые часто сосуществуют и имеют общие клинические признаки [4, с. 2220]. СНсохрФВ, как и ФП, ассоциируется со старшим возрастом, артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией ЛЖ; следовательно, они неразрывно связаны, как между собой, так и с неблагоприятными последствиями [5, с. 1001]. Проведенные клинические исследования не смогли дифференцировать, что является первоочередным - СНсохрФВ или ФП, и в клинической практике существуют четкие диагностические проблемы.

Наиболее распространенным механизмом развития ФП у больных СНсохрФВ является структурное и функциональное ремоделирование левого предсердия (ЛП). Объем ЛП на 68% больше у пациентов с СНсохрФВ по сравнению с сопоставимыми по возрасту субъектами контрольной группы и на 40% больше, чем у пациентов с гипертонической болезнью без СН [6, с. 202]. Пациенты с СНсохрФВ имеют уменьшенную фракцию опорожнения ЛП и сократительный резерв по сравнению с контрольной группой субъектов и с пациентами с артериальной гипертензией. Дилатация ЛП при СНсохрФВ является доказанным проаритмическим субстратом, который связан с фиброзом предсердий [7, с. 317]. В свою очередь, диастолическая дисфункция с нарушением релаксации левого желудочка, как основной признак СНсохрФВ, приводит к увеличению давления в левом предсердии и требует более эффективного сокращения предсердий для поддержания нормального наполнения левого желудочка [8, с. 340].

Поскольку сама ФП вызывает расширение полости ЛП, нарушение его функции и фиброз, ФП может быть непосредственной причиной СНсохрФВ [9, с. 1536]. Известно, что успешная кардиоверсия ассоциируется с увеличением предсердного вклада в наполнение левого желудочка с 30% до 47% в течение 1 месяца после восстановления синусового ритма [10, с. 154]. ФП также связана с фиброзом миокарда ЛЖ [11, с. 996], что, в свою очередь, сопутствует диастолической дисфункции ЛЖ и развитию СНсохрФВ [12, с. 1248]. Кроме того, ремоделирова-

ние атриовентрикулярного кольца с прогрессирующей митральной и трикуспидальной регургитацией может быть еще одним механизмом, с помощью которого ФП вызывает СНсохрФВ [13, с. 31]. Кроме того, истощение запасов предсердного натрийуретического пептида, которое может возникать при постоянной ФП приводит к вазоконстрикции и застойным явлениям, может инициировать развитие СНсохрФВ [14, с. 434].

ФП затрудняет диагностику СНсохрФВ. Последняя характеризуется сочетанием: клинических симптомов и признаков с соответствующим органическим поражением сердца или объективно подтвержденной диастолической дисфункцией ЛЖ и повышенным уровнем N-типа терминального мозгового натрийуретического пептида [1, с. 2140]. Первые 3 компонента из перечисленных довольно трудно установить и оценить при наличии ФП, потому что симптомы ФП похожи на проявления СНсохрФВ, параметры диастолической функции сложно получить, а уровень натрийуретического пептида может повышаться даже при отсутствии СН.

Учитывая вышесказанное, существует необходимость более детального изучения различий в структуре и функции ЛЖ и миокарда в целом у больных СНсохрФВ с ФП и с синусовым ритмом (СР), и определение критериев стратификации риска развития ФП у пациентов с СНсохрФВ.

3. Цель исследования

Выявить различия структурно-функционального состояния сердца и сосудов, а также особенности клинического течения заболевания у больных с АГ 1-2 степени и СНсохрФВ в зависимости от наличия ФП или синусового ритма.

4. Материалы и методы

Исследование выполнялось на базе КО «Александровская клиническая больница г. Киев». Было включено 115 гемодинамически стабильных пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени, с диагнозом СН с сохраненной ФВ II или III функционального класса (ФК) по NYHA, последовательно госпитализированных в кардиологические отделения (инфарктное №1 и №2, хронической коронарной патологии, кардиологической реабилитации). Среди пациентов было 67 (55,8%) мужчин и 53 (44,2%) женщины. Средний возраст - $(67,3 \pm 9,7)$ лет. Критерии диагноза АГ: систолическое артериальное давление (САД) > 140 мм. рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) > 90 мм. рт. ст., подтвержденные результатами повторных измерений или приемом регулярной антигипертензивной терапии. Диагноз СН с сохраненной ФВ устанавливали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕТК, 2016) при наличии соответствующих симптомов и клинических признаков, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) > 125 нг/мл и наличии не менее 1 из 3 критериев: увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) с учетом пола, индекса объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м², среднего $e' < 9$ и $E/e' > 13$.

Критерии включения: возраст > 18 лет, СН II стадии (по классификации Стражеско - Василенко), II - III ФК NYHA с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и наличие гипертрофии ЛЖ и/или дилатации ЛП и/или признаков диастолической дисфункции ЛЖ по данным доплероэхокардиографии (доплер-ЭхоКГ) в соответствии с рекомендациями ЕТК (2016); подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст более 85 лет, резистентная АГ, вторичная АГ, АГ 3 степени, тахисистолический вариант фибрилляции предсердий (ФП), атриовентрикулярная блокада II - III степени, синдром слабости синусового узла, врожденные и приобретенные пороки сердца, частые эктопические аритмии, стабильная стенокардия выше II ФК с потребностью в короткодействующих нитратах больше трех раз в неделю, некоронарогенные заболевания миокарда, легочная артериальная гипертензия, венозный тромбоэмболизм, миокардит, перикардит, хроническое заболевание почек (ХЗП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м², декомпенсированные сопутствующие заболевания: хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) с обструкцией III - IV степени, неконтролируемая бронхиальная астма, анемия с уровнем гемоглобина < 90 г/л, декомпенсированный сахарный диабет (СД) и поражения опорно-двигательного аппарата, значительно лимитирующее объем физической нагрузки.

Согласно описанным нами ранее клиническим фенотипам на основе критериев критериев Samson [15, с. 78] пациенты были разделены на клинические фенотипы. В группу больных с фенотипом «старение» вошли 26 (21,6%) больных пожилого и старческого возраста, то есть старше 65 лет, с фенотипом «ожирение» (с индексом массы тела ≥ 35 кг/м²) - 23 (19,2 %) пациента, фенотип «заболевания коронарных артерий» (с ИМ в анамнезе не ранее чем 6 месяцев назад, наличием атеросклеротического поражения сосудов по результатам коронарографии, стенокардией напряжения I-II ФК, подтвержденной пробой с дозированной физической нагрузкой), составили 27 (22,5%) больных. В группу с фенотипом «легочная гипертензия» вошло 27 (22,5%) пациентов со средним давлением в легочной артерии (СДЛА) > 45 мм. рт. ст. в покое, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Фенотип «артериальная гипертензия» составили 17 (14,2%) больных с АГ без критериев, специфичных для других фенотипов СН с сохраненной ФВ, сопоставимых по возрасту и величине артериального давления. Пациенты получали лечение согласно рекомендаций ЕОК по ведению больных с АГ (2018) [17, с. 3056] и СН с сохраненной ФВ ЛЖ [1 с. 2157], а именно петлевые диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, тиазидовые и тиазидоподобные диуретики, β -блокаторы, а также статины, антитромбоцитарные препараты, в случае необходимости, антикоагулянты.

Для выполнения поставленной цели пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия

или отсутствия постоянной или персистирующей фибрилляции предсердий по данным ЭКГ. Обследование, кроме общеклинического рутинного лабораторного, предусматривало расчет СКФ по формуле СКД-EPI, определение иммуноферментным методом уровня NT-proBNP; тест с 6-минутной ходьбой, проведение доплер-ЭхоКГ.

Проанализирована частота коморбидных состояний, некардиальных, диагностированных ранее или впервые выявленных при обследовании (сахарный диабет 2 типа, анемия, ожирение, хроническое заболевание почек (ХЗП), хроническое обструктивное заболевание легких с обструкцией I - II степени) и кардиальных (ФП). Трансторакальная ЭхоКГ выполнена на ультразвуковом оборудовании ProSound-5000 (Aloka, Япония) по общепринятой методике с определением ФВ ЛЖ, индекса объема левого предсердия (ИОЛП), индексов конечнодиастолического и конечносистолического объема (КДИ и КСИ) по Simpson, толщины стенки левого желудочка (ТСЛЖ), ИММ ЛЖ, диаметра правого желудочка (ПЖ) в апикальной 4-камерной позиции. С помощью доплер-ЭхоКГ определяли скорость потока трикуспидальной регургитации и среднего давление в легочной артерии (СДЛА), параметры трансмитрального кровотока (время замедления раннего диастолического потока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT), скорость раннего диастолического трансмитрального потока Е и позднего потока А с расчетом соотношения Е/А). Методом тканевой доплерографии определяли е' лат, е' септ с последующим расчетом среднего е'и Е/е'. Давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) рассчитано по формуле: $ДЗЛК = \left(1,24 \times \frac{E}{e'}\right) + 1,9$; транспульмонарный градиент (ТПГ) по формуле: $ТПГ = СДЛА - ДЗЛК$ [18, с. 218]. Рассчитана эффективная артериальная жесткость (Еа) по формуле: $Ea = \frac{(0,9 \times \text{САД})}{\text{УО}}$, где УО – ударный объем ЛЖ. Конечносистолическую жесткость (Еes) ЛЖ определяли по формуле: $Ees = \frac{(0,9 \times \text{САД})}{\text{КСО}}$, где КСО – конечносистолический объем ЛЖ. Рассчитан диастолический эластанс, как отношение Е/е' к КДО ЛЖ, артериально-желудочковое сопряжение – как отношение Еа/Еes [19, с. 448].

Показатель системного сосистого сопротивления (ССС) подсчитан по формуле: $ССС = 80 \times \left(\frac{\text{среднее АД}}{\text{сердечный выброс}}\right)$; системный артериальный compliance (САК) по формуле $САК = \frac{\text{УО}}{\text{пульсовое давление}}$ [20, с. 17].

Масса миокарда ЛЖ рассчитана по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + МЖП + ЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$, где КДР – конечно-диастолический размер, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка. Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ ≥ 115 г/м² для мужчин ≥ 95 г/м² для женщин [21, с. 86].

Тест 6-ти минутной ходьбы проведен согласно рекомендаций Американского торакального общества [22, с. 113].

Статистическая обработка проведена в программе IBM SPSS Statistics Base v.22, EZR. Статистическую значимость разницы средних величин в группах сравнения оценивали с помощью параметрических критериев для независимых выборок (сравниваемые данные существенно не отличались от критериев нормального распределения). Для сравнения категориальных переменных использовали – χ^2 -тест. Наличие взаимосвязи между параметрами, его силу и направление определяли по ранговому коэффициенту корреляции Кендала (r) и коэффициенту корреляции Спирмена (ρ). Для определения пороговых уровней показателей для оценки риска выявления фибрилляции предсердий применялся ROC-анализ с оценкой чувствительности, специфичности и прогностической эффективности полученных значений. При использовании любых статистических методов статистически значимыми считали различия при значениях риска ошибки $p < 0,05$. Исследование выполнено, как этап диссертационной работы. Вывод комиссии по вопросам биоэтической экспертизы при НМУ имени А.А. Богомольца сделала вывод: в материалах была «Форма информированного согласия»; исследования не содержало повышенного риска для субъектов исследования; выполнено с учетом существующих биоэтических норм и научных стандартов проведения клинических исследований (протокол №121 от 24.04.2019 г.).

5. Результаты исследования

Группа пациентов с СНсохрФВ и синусовым ритмом (группа 1) состояла из 85 больных; группа с СНсохрФВ и ФП (группа 2) - из 35 больных, среди которых 7 (20%) с персистирующей ФП и 28 (80%) с постоянной формой ФП. Пациенты были сопоставимы по возрасту, гендерному составу и антропометрическим характеристикам ($p > 0,05$). В группе с ФП

была большая тяжесть СН согласно клинико-лабораторными данными: III ФК (NYHA) установлен у 54,3% больных 2-й группы, по сравнению с 34,1% пациентов 1-й группы ($p < 0,05$); уровень NT-proBNP во 2-й группе - $1084,7 \pm 317,7$ пг/мл был достоверно выше, чем у больных 1-й группы - $579,2 \pm 289,4$ пг/мл, ($p < 0,01$); дистанция 6-минутной ходьбы пациентов 2-й группы в среднем составляла $318,3 \pm 73,3$ м, что было достоверно меньше, чем в 1-й - $442,9 \pm 93,6$ м ($p < 0,001$). Анализируя частоту коморбидных состояний, не обнаружено достоверной разницы в частоте сахарного диабета, ХОЗЛ и ожирения (все $p < 0,05$), однако обращает на себя внимание значительно ниже СКФ ($63,6 \pm 1,1$ против $74,2 \pm 19,1$ мл/мин/1,73 м², $p < 0,01$) и, как следствие, большая частота анемии (25,7% против 9,4%, $p < 0,05$), в группе с ФП.

При анализе частоты разных фенотипов, выделенных нами с использованием критериев Samson [15, с.78], привлекало внимание преобладание среди пациентов 2-й группы фенотипа «легочная гипертензия» и «ожирение», которые определялись в 48,6% и 34,1% случаев соответственно, что было статистически значимо чаще, чем у пациентов 1-й группы (11,7%, $p < 0,001$ и 12% $p < 0,05$, соответственно). Статистически значимые межгрупповые различия получены по частоте фенотипа «старение» (группа 1 - 27%, группа 2 - 8,6%, $p < 0,01$) и «артериальная гипертензия» (20% и 0% соответственно $p < 0,001$). В них вошли пациенты с более легкой СН и меньшим количеством сопутствующих патологий. В группе пациентов с ФП отмечена достоверно меньшая частота фенотипа ИБС (11,4% против 27% в группе с СР, $p < 0,01$) и ИМ в анамнезе (58,2% против 14,3%, $p < 0,001$), в том числе Q-ИМ (31,8% против 14,3%, $p < 0,05$). (мм. Табл. 1).

Таблица 1.

Общеклиническая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=35)	P
Мужчины, n (%)	49 (57,6±5,4%)	18 (51,4±8,4%)	$p > 0,05$
Средний возраст, годы	65±10,8	68,1±10,2	$p > 0,05$
ИМ в анамнезе в т.ч. Q-ИМ	41 (48,2±5,4%) 27 (31,8±5,0%)	5 (14,3±5,9%) 5 (14,3±5,9%)	$p < 0,001^*$ $p < 0,01^*$
СД 2 типа	28 (32,9±5,1%)	14 (40±8,3%)	$p > 0,05$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	74,2±19,1	63,6±11	$p = 0,003^*$
ХЗП (СКФ<60)	23 (27,1±4,8%)	8 (22,9±7,1%)	$p > 0,05$
Анемия	8 (9,4±3,2%)	9 (25,7±7,4%)	$p < 0,01^*$
ХОЗЛ	28 (32,9±5,1%)	14 (40±8,3%)	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ² , M±SD ИМТ>30	30,3±4,5 45 (52,9±5,4%)	30,8±6,4 16 (45,7±8,4%)	$p > 0,05$ $p > 0,05$
Гидроторакс (n, %)	3 (3,5±2,0%)	6 (17,1±6,4%)	$p < 0,01^*$
Периферические отеки (n, %)	32 (37,6±5,3%)	11 (31,4±7,8%)	$p > 0,05^*$
Набухание шейных вен (n, %)	3 (3,5±2,0%)	6 (17,1±6,4%)	$p < 0,05^*$
Гепатомегалия (n, %)#	56 (65,9±5,1%)	29 (82,9±6,4%)	$p < 0,05^*$

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=35)	P
ФК NYHA			
II	56 (65,9±5,1%)	16 (45,7±8,4%)	p<0,01*
III	29 (34,1±5,1%)	19 (54,3±8,4%)	
NT-pro BNP, пг/мл, M±SD	579,4±289,4	1084,7±317,7	p<0,001*
Дистанция 6MX, м, M±SD	442,9±93,6	318,3±73,3	p<0,001*
Лечение:			
β-блокаторы (% от целевой дозы):			
25%	32 (37,6±5,3%)	9 (25,7±7,4%)	p> 0,05
50%	27 (31,8±5,0%)	20 (57,1±8,4%)	p<0,05*
100%	8 (9,4±3,2%)	4 (11,4±5,4)	p> 0,05
Не принимали	3 (3,5±2,0%)	2 (5,7±3,9%)	p> 0,05
Петлевые диуретики	27 (31,8±5,0%)	18 (51,4±8,4%)	p<0,05*
иАПФ/БРА	64 (75,3±4,7%)	32 (91,4±4,7%)	p<0,05*
Тиазиды	61 (71,8±4,9%)	30 (85,7±5,9%)	p> 0,05
Статины	85 (100%)	35 (100%)	p> 0,05
Ацетилсалициловая кислота	83 (97,6±1,6%)	23 (65,7±8,0%)	p<0,001*
Варфарин/НОАК	0	29 (82,9±6,4%)	p<0,001*
Клинические фенотипы:			
• «страение»	23 (27±4,8%)	3 (8,6±4,7%)	p<0,01*
• «ожирение»	12 (14±3,8%)	11 (31,4±7,8%)	p<0,05*
• «ИБС»	23 (27±4,8%)	4 (11,4±5,4%)	p<0,001*
• «легочная гипертензия»	10 (11,7±3,5%)	17 (48,6±7,1%)	p<0,001*
• «артериальная гипертензия»	17 (20±4,3%)	0	p<0,001*

Примечание: Показатели в процентах, представлены в виде $M \pm m$; * - разница показателей статистически значима по сравнению с такими у пациентов группы 1 ($p < 0,05$)

Обнаруженное во время физического обследования смещение нижнего края печени на 2 и более см от края правой реберной дуги; НОАК - новые оральные антикоагулянты.

По результатам ЭхоКГ выявлено больший КСИ ($33,2 \pm 11,3$ против $28,7 \pm 8,2$ мл), $p < 0,05$, и достоверно ниже ФВ ЛЖ ($53,4 \pm 5,1$ против $56,8 \pm 5,9$ %, $p < 0,05$), а также больший ИОЛП ($48,3 \pm 9,9$ и $38,4 \pm 4,5$ мл, $p < 0,001$) в группе с ФП по сравнению с СР. Среди пациентов 2-й группы по данным показателей тканевой доплерографии отслеживается меньший показатель $e'_{септ}$ ($4,1 \pm 0,6$ и $5,2 \pm 1,3$, $p < 0,001$), латеральное ($4,7 \pm 0,7$ и $6,6 \pm 1,8$, $p < 0,001$) и среднее ($4,4 \pm 0,5$ и $5,9 \pm 1,5$, $p < 0,05$) и выше расчетный показатель E/e' покоя ($16,3 \pm 1,8$ и $13,2 \pm 1,9$, $p < 0,01$). Значительная легочная гипертензия, по данным СДЛА ($53,1 \pm 19,5$ и $32,1 \pm 7,5$, $p < 0,001$), ДЗЛК ($22 \pm 2,4$ и

$18,3 \pm 2,4$, $p < 0,001$), ТПГ ($31,1 \pm 17,8$ и $13,8 \pm 6,4$, $p < 0,001$) и среднего градиента на клапане ЛА ($47,1 \pm 18,8$ и $27,1 \pm 7,5$, $p < 0,001$) и скорости трикуспидальной регургитации (СТР) ($3,6 \pm 0,7$ и $2,9 \pm 0,3$, $p < 0,001$) обнаружена в группе больных с ФП по сравнению с больными с синусовым ритмом. Также среди больных с ФП была значительно больше частота СДЛА > 45 мм. рт. ст. ($71,4\%$ и $34,1\%$, $p < 0,001$). Нами получены данные о статистически достоверных различиях между группами в показателях E_a , с более выраженными изменениями в группе с ФП ($2,2 \pm 0,8$) по сравнению с пациентами с синусовым ритмом ($1,8 \pm 0,6$), $p < 0,05$. (см. Таблицу 2).

Таблица 2.

Показатели структурно-функционального состояния сердца у пациентов сАГ и СНсохрФВ с синусовым ритмом и при фибрилляции предсердий (M±SD)

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=35)	P
КДИ, мл/м ²	67±12,3	70±18,3	p=0,22
КСИ, мл/м ²	28,7±8,2	33,2±11,3	p=0,01*
УИ, мл/м ²	38,1±6,2	39,1±9,1	p=0,48
ФВ ЛЖ, %	56,8±5,9	53,4±5,1	p=0,004*
ИММЛПШ, кг/м ²	181,4±31,1	188,4±40,6	p=0,3
ИОЛП, мл/м ²	38,4±4,5	48,3±9,9	p<0,001*

Параметр	Группа 1 (n=85)	Группа 2 (n=35)	P
СДЛА, мм.рт.ст.	32,1±7,5	53,1±19,5	p<0,001*
>45 мм.рт.ст., (n, %), **	29 (34,1±5,1%)	25 (71,4±7,6%)	p<0,001*
диаметр ПЖ, см	2,5±0,3	2,9±0,4	p<0,001*
e' септ, см/с	5,2±1,3	4,1±0,6	p<0,001*
e' лат, см/с	6,6±1,8	4,7±0,7	p<0,001*
e' средн, см/с	5,9±1,5	4,4±0,5	p<0,001*
E/e', у.о.	13,2±1,9	16,3±1,8	p<0,001*
СТР, м/с	2,9±0,3	3,6±0,7	p<0,001*
ЭЗВД, %	9,3±5,2	7±5,2	p=0,032*
брСАД мм.рт.ст.	143±11,6	148,4±10,6	p=0,02*
брДАД мм.рт.ст.	85,3±11,2	86,7±7,1	p=0,5
брПАД, мм.рт.ст.	57,4±8,7	62,3±7,4	p=0,004*
>50 мм.рт.ст., %, **	51 (60±5,3%)	31 (88,6±5,4%)	p<0,001*
Ea мм.рт.ст./мл	1,8±0,6	2,2±0,8	p<0,009*
Es мм.рт.ст./мл	3,1±2,5	2,7±1,1	p=0,41
Ea/ Es	0,77±0,35	0,84±0,22	p=0,034*
АД сред мм.рт.ст.	108,3±10,6	111,6±8,1	p=0,09
САК мл/ мм.рт.ст.	1,3±0,3	1,2±0,4	p=0,13
ССС мм.рт.ст./мл	1,8±0,4	1,9±0,7	p=0,46
ДЗЛК, мм.рт.ст.	18,3±2,4	22±2,4	p<0,001*
ТПГ, мм.рт.ст.	13,8±6,4	31,1±17,8	p<0,001*
Средний градиент трикуспидальной регургитации, мм.рт.ст.	27,1±7,5	47,1±18,8	p<0,001*

Примечание: * - разница показателей статистически значима по сравнению с пациентами группы 1; ** - данные представлены в виде M±m.

После проведения корреляционного анализа, была обнаружена корреляционная связь средней интенсивности между показателями ИОЛП $\rho = 0,547$,

e' среднее $\rho = -0,557$, E/e' $\rho = 0,568$, СТР $\rho = 0,511$ (все $p < 0,01$) и наличием фибрилляции предсердий. (см. табл. 3).

Таблица 3.

Связь между структурно-функциональными параметрами левого желудочка и наличием ФП у гипертензивных больных с СНсохрФВ

Параметр	Коэффициент корреляции (ρ)	P
ИОЛП мл/м ²	$\rho = 0,547$	p<0,01
e' сред, см/с	$\rho = -0,557$	p<0,01
E/e', у.о.	$\rho = 0,568$	p<0,01
СТР, м/с	$\rho = 0,511$	p<0,01

Также была проанализирована корреляционная связь между исследованными нами структурно-функциональными параметрами сердца и сосудов и основными показателями диастолической дисфункции ЛЖ. Выявленная связь между последними и КСИ у пациентов с синусовым ритмом значительно реже встречалась у больных с ФП. Также, у пациентов 2-й группы показатель Ea коррелировал с наличием ФП, что не отмечено у больных группы 1. Отсутствие корреляционной связи между тяжестью СНсохрФВ согласно среднего ФК NYHA и параметрами ДД ЛЖ у пациентов с ФП, указывает на то, что «симптомность» у таких больных, обусловлена не только присутствием ФП на фоне СН. Действительно,

по данным нашего исследования, выявлено значительно большее влияние некардиальных коморбидной патологии (СД 2 типа, анемии, ХЗП, ХОЗЛ) на развитие ФП на фоне СНсохрФВ. Другие проанализированные показатели демонстрируют одинаковую связь с основными параметрами диастолической функции левого желудочка, как в группе с синусовым ритмом, так и при фибрилляции предсердий. Значительно большее влияние имеет некардиальная сопутствующая патология на развитие ФП. Установлена корреляционная связь между СД 2 типа, анемией, ХЗП и ХОЗЛ и наличием ФП. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Корреляционная взаимосвязь между параметрами структуры и функции сердца и сосудами основными показателями диастолической дисфункции больных СНсохрФВ с ФП и без нее

Параметр	Группа 1 (n=85)			Группа 2 (n=35)		
	ИОЛП, мл/м ²	е' сред, мл/м ²	Е/е', у.о.	ИОЛП, мл/м ²	е' сред, мл/м ²	Е/е', у.о.
ИОЛП, мл/м ²		r=-0,413*	r=0,506*		r=-0,296*	r=0,441*
КСИ, мл/м ²	r=0,158*	r=-0,290*	r=0,279*	r=-0,087	r=-0,007	r=-0,141
ФВ ЛЖ, %	r=-0,202*	r=0,414*	r=-0,323*	r=-0,162*	r=0,111	r=-0,252*
ИММЛЖ, г/м ²	r=0,220*	r=-0,204*	r=0,180*	r=-0,091	r=0,105	r=-0,318*
е' септ, см/с	r=-0,392*	r=0,835*	r=-0,493*	r=-0,018	r=0,342*	r=-0,712*
е' лат, см/с	r=-0,403*	r=0,839*	r=-0,648*	r=-0,421*	r=0,658*	r=-0,763*
е' сред, см/с	r=-0,413*		r=-0,605*	r=-0,296*		r=-0,511*
Е/е', у.о.	r=0,506*	r=-0,605*		r=0,386*	r=-0,511*	
Еа мм.рт.ст./мл	r=0,038	r=0,030	r=-0,117	r=0,134	r=-0,191*	r=0,492*
СТР, м/с	r=0,172*	r=-0,420*	r=0,371*	r=0,339*	r=-0,304*	r=0,525*
СКФ, мл/мин/1,73м ²	r=-0,069	r=0,118	r=-0,020	r=-0,205*	r=0,316*	r=0,654*
ХОЗЛ	r=0,052	r=0,012	r=-0,006*	r=0,269*	r=-0,245*	r=0,197*
СД 2 тип	r=0,008	r=0,003	r=-0,068	r=0,429*	r=-0,015	r=0,336*
Анемия	r=0,081	r=-0,054	r=0,079	r=0,123	r=-0,349*	r=0,321*

Примечание: * - разница показателей статистически значима по сравнению с такими у пациентов группы 1 ($p < 0,05$)

Методом Рос-анализа было выявлено, что частота выявления фибрилляции предсердий достоверно увеличивается при ИОЛП ≥ 40 мл/м², соотношение $E/e' \geq 14,75$ у.о., $Ea \geq 1,68$, $Es \geq 2,35$, приросте диаметра плечевой артерии после компрессии $< 10\%$

по результатам манжеточной пробы и уровне NT-proBNP ≥ 600 пг/мл. Также при СКФ < 70 мл/мин/1,73м² отмечалось увеличением случаев выявления ФП у пациентов с СНсохрФВ (см.табл. 5).

Таблица 5.

Частота выявления ФП в зависимости от величины отдельных показателей и их прогностическая ценность

Признак	Группы	Частота ФП В соответствующих группах/N (%)	Отношение шансов, OR (95%ДИ)	p (χ^2)
Возраст 65 лет	≥ 65	21/65 (32,3%)	1,4 (0,63-3,1)	p=0,411
	< 65	14/55 (25,5%)		
NTproBNP > 600 пг/мл	≥ 600	33/55 (60,0%)	47,3 (10,46-213,4)	p<0,001
	< 600	2/65 (3,1%)		
ИОЛП > 40 мл/м ²	≥ 40	29/45 (64,4%)	20,8 (7,41-58,6)	p=0,0001
	< 40	6/75 (8,0%)		
ИМТ > 35 кг/м ²	≥ 35	8/17 (47,1%)	2,5 (0,88-7,1)	p=0,080
	< 35	27/103 (26,2%)		
$E/e' > 14,75$ у.о.	$\geq 14,75$	27/42 (64,3%)	15,8 (5,99-41,4)	p=0,0001
	$< 14,75$	8/78 (10,3%)		
ИММЛЖ > 200 г/м ²	≥ 200	11/29 (37,9%)	1,7 (0,71-4,1)	p>0,05
	< 200	24/91 (26,4%)		
$Ea > 1,68$	$\geq 1,68$	33/79 (41,8%)	14,0 (3,15-62,1)	p=0,0001
	$< 1,68$	2/41 (4,9%)		
$Es > 2,35$	$\geq 2,35$	22/64 (34,4%)	1,65 (0,8-3,8)	p=0,218
	$< 2,35$	13/56 (23,2%)		
СКФ < 70 мл/мин/1,73м ²	< 70	25/62 (40,3%)	3,2 (1,39-7,6)	p=0,005
	≥ 70	10/58 (17,2%)		
D1/D2 < 10%	$< 10\%$	27/73 (37,0%)	2,9 (1,17-7,0)	p=0,019
	$\geq 10\%$	8/47 (17,0%)		

Примечание: отношение шансов выявления ФП в группе в числителе по сравнению с группой в знаменателе.

Полученные пороговые значения имеют довольно высокую чувствительность и специфичность: ИОЛП - 82,8% и 81,2%, соответственно, с положительной предикторной ценностью - 64,4%; E/e' - 77,1% и 82,3%, соответственно, с положительной предикторной ценностью - 64,3%.

6. Обсуждение результатов

Сопоставимость групп по возрастному и гендерному составу, а также антропометрическим показателям указывает на достаточно гомогенное распределение больных. Обнаружена достоверно меньшая частота фенотипа ИБС и ИМ в анамнезе (в том числе Q-ИМ) в группе пациентов с ФП дополнительно, хотя и не напрямую, свидетельствует о меньшем влиянии именно систолической дисфункции левого желудочка на структурное ремоделирование левого предсердия.

По результатам ЭхоКГ были выявлены признаки объемной перегрузки ЛЖ у пациентов 2-й группы, по сравнению с пациентами 1-й группы по данным КСИ. Вероятно, первоначальное нарушение систолической функции ЛЖ приводит к повышению давления в полости ЛП с развитием его дилатации, что подтверждается большим показателем ИОЛП у больных с фибрилляцией предсердий. В то же время, среди пациентов 2-й группы отслеживается более выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка по данным показателей тканевой доплерографии, а именно e' септального, латерального и среднего и показателя E/e' , что подтверждается корреляцией наличия ФП с давлением наполнения левого желудочка.

Ретроградная перегрузка малого круга кровообращения подтверждается более значимой легочной гипертензией, по данным СДЛА, ДЗЛК, ТПГ и среднего градиента на клапане ЛА, и, как следствие, дилатацией правого желудочка с развитием относительной недостаточности трикуспидального клапана, по данным СТР в группе больных с ФП по сравнению с больными с синусовым ритмом. В то же время увеличение этих показателей у больных 2-й группы могло указывать на присоединение реактивной прекапиллярной ЛГ. Следует отметить, что повышение давления в ЛА характерно и для пациентов группы с синусовым ритмом, но среди больных с ФП чаще обнаруживалось СДЛА > 45 мм. рт. ст.

Отдельного внимания заслуживает вклад сосудистого русла в резистивную нагрузку на ЛЖ, что является неотъемлемым звеном патогенеза СНсохрФВ. Нами получены данные о повышении сосудистой жесткости, согласно E_a , E_a/E_s и САК у пациентов обеих групп, с более выраженными изменениями в группе с ФП.

Стоит отметить, что сопоставимость обследованных групп пациентов с различными генотипами по полу, возрасту, частоте сахарного диабета и средним показателям брахиального АД позволяет исключить значимость этих факторов в нарушении упруго-эластичных свойств. Развитие ФП у пациентов с СНсохрФВ в нашем исследовании, вероятно, было обусловлено повышением пульсовой нагрузки на ЛЖ, его гипертрофии, по данным ИММЛЖ, и усугублению диастолической дисфункции. Согласно рекомендациям ЕОК 2016 по оценке диастолической

функции ЛЖ, основными показателями, которые учитываются при ее подтверждении являются ИОЛП, E/e' , e' ср, СТР [23, с. 127]. Значимая корреляционная связь между этими параметрами и наличием ФП у пациентов с СНсохрФВ, подтверждает схожие патогенетические механизмы ФП, как основной кардиальной коморбидности, и СНсохрФВ. Интересен тот факт, что объемная перегрузка миокарда по данным КДИ, КСИ и УИ, что оказывает существенное влияние на все параметры ДД ЛЖ у пациентов с синусовым ритмом, теряет свое значение с присоединением ФП. Напротив, отмечается вклад в развитие ФП резистивной нагрузки, по данным E_a . Это можно объяснить тем, что именно резистивная нагрузка на ЛЖ и ЛП характерна для пациентов с СНсохрФВ, что позволяет считать, что ФП у обследованных нами больных является вторичной по отношению к СН. Такое предположение подкреплено анамнестическими данными, согласно которым больший процент больных - 45,7% имели симптомы СН до момента возникновения ФП по сравнению с теми, где ФП предшествовала СН - 14,3%, диагностирована одновременно с СН - 17,1%, или неизвестной давности - 22,8%. Отсутствие корреляционной связи между тяжестью СНсохрФВ согласно среднего ФК NYHA и параметрами ДД ЛЖ у пациентов с ФП, указывает на то, что «симптомность» у таких больных, обусловлена не только присутствием ФП на фоне СН.

Исследовав основные структурные и функциональные показатели, которые влияют на развитие ФП у больных с СНсохрФВ, методом Roc-анализа были выявлены ориентировочные пороговые значения, при которых достоверно увеличивается частота выявления фибрилляции предсердий. Так параметры диастолической дисфункции ЛЖ, а именно ИОЛП ≥ 40 мл/м² и соотношение $E/e' \geq 14,75$ у.е., увеличивают риск возникновения ФП у пациентов с доказанной, согласно действующим рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов и ЕТК, сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ. Более выраженная сосудистая и желудочковая жесткость с высокой достоверностью влияют на развитие ФП с ориентировочными пороговыми значениями $\geq 1,68$ и $\geq 2,35$, соответственно. Нами была доказана диагностическая ценность достаточно простого метода оценки эндотелиальной дисфункции - манжеточной пробы. Эндотелий зависящая вазодилатация с приростом диаметра после компрессии $< 10\%$ достоверно имела связь с наличием ФП у пациентов с СНзбФВ.

Еще одним вопросом, который до сих пор не решен окончательно, является уровень биомаркера СН - NT-proBNP, который часто превышает значения, установленные для СНсохрФВ, в когортах пациентов с пароксизмальной и постоянной ФП [23, с. 2276, 24, с. 5766]. McKelvie et al. [25, с. 128] описали пятикратное увеличение уровня натрийуретического пептида у пациентов с СНсохрФВ и фибрилляцией предсердий по сравнению с пациентами с СНсохрФВ при синусовом ритме. Учитывая результаты проведенного статистического анализа, мы предполагаем, что уровень NT-proBNP ≥ 600 пг/мл свидетельствует о такой перегрузке левого предсердия, которая способна создать морфологический субстрат для запуска фибрилляции предсердий у больных с СНсохрФВ.

Почечная дисфункция, как одна из самых распространенных сопутствующих патологий при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [26, с.393], была рассмотрена как отдельный фактор риска, так как даже легкое нарушение функции почек связано с повышенным сердечно-сосудистым (СС) риском [27, с.2490] за счет нарушения структуры и функции сердца. Результаты поперечных срезов в общей популяции и группе населения с гипертонической болезнью демонстрируют высокую распространенность гипертрофии ЛЖ у пациентов со сниженной СКФ. Однако до сих пор недостаточно данных о взаимосвязи между дисфункцией почек и структурным и электрофизиологическим ремоделированием сердца, которые рассматриваются как основа развития ФП у пациентов с СНсохрФВ [28, с. 229]. Полученные нами результаты указывают на то, что даже начальное снижение СКФ, что в случае обследованных нами больных составляло ≤ 70 мл/мин/1,73м², отмечалось увеличением случаев выявления ФП у пациентов с СНсохрФВ.

Ограничения исследования. Одним из ограничений этого исследования является его одноцентровой дизайн. Несмотря на то, что нельзя исключить определенные, специфические для нашего медицинского учреждения ограничения, сбор данных в одном центре имеет преимущество в возможности постоянной клинической обработки, отсутствие различий в процедуре обследования и наблюдения. Вторым важным ограничением является то, что мы не оценивали диастолические показатели или желудочково-артериальные свойства с использованием инвазивных методик. Хотя инвазивные методы, характеризующие желудочково-артериальную механику, считаются золотым стандартом, применить их в этой работе технически было невозможно. Также, изучение влияния реактивной ЛП требует непосредственного измерения давления в ЛА и «легочных капиллярах», что в условиях нашего исследования не проводилось и является недостатком.

По сравнению с предыдущими исследованиями, которые изучали особенности миокарда и течения СНсохрФВ в зависимости от наличия ФП или СР, когорты пациентов в нашей работе относительно невелика, а количество событий ограничено. Однако благодаря оценке диастолической функции ЛЖ с учетом последних рекомендаций ЕТК, мы смогли

хорошо охарактеризовать популяцию пациентов с «чистой» СНсохрФВ и в сочетании с фибрилляцией предсердий.

Использованный подход к распределению больных и полученные результаты являются сопоставимыми с проведенными ранее популяционными исследованиями. Rosita Zakeri и соисследователи установили, что меньший показатель СКФ, больший ИОЛП и E/e' , отражающие давление наполнения ЛЖ, ассоциируются с возникновением ФП у больных с СНсохрФВ и АГ [29, с.1087]. Похожие результаты получены группой исследователей O'Neal, Sandesara, Patel и другие, которые рассмотрели прогностическую ценность именно эхокардиографических параметров в возникновении ФП на фоне СНсохрФВ, придя к выводу, что дилатация полости ЛП, и, особенно, его диастолическая функция непосредственно являются факторами риска ФП [30, с. 728].

Полученные результаты требуют подтверждения в более крупных клинических исследованиях, с возможностью проспективного наблюдения больных, для того чтобы четко определить предикторы возникновения ФП на фоне СНсохрФВ левого желудочка.

7. Выводы

1. Наличие фибрилляции предсердий у пациентов с АГ 1-2 степени и сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ ЛЖ в отличие от сохранения синусового ритма, ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями сердечной недостаточности по результатам дистанции 6-тиминутной ходьбы, частоте ШФК по классификации NYHA и более высокому уровню NTproBNP.

2. Наличие ФП у пациентов с АГ 1-2 степени и сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ ЛЖ достоверно ассоциируется с увеличением давления наполнения левого желудочка с ориентировочными пороговыми значениями ИОЛП ≥ 40 мл/м² и $E/e' \geq 14,75$ у.е. с нарушением эндотелий зависимой вазодилатации и начальным снижением скорости клубочковой фильтрации.

3. Развитие ФП у пациентов с АГ 1-2 степени и СНсохрФВ связано с нарушением упруго-эластичных свойств системных артерий по данным показателей артериальной жесткости, желудочково-аортального и системного артериального комплаенса.

Список литературы:

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37 (27). p. 2129–2200.
2. Lund L. H., Donal E., Oger E. et al. Association between cardiovascular vs. non-cardiovascular co-morbidities and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. 2014. Vol. 16. p. 992 — 1001.
3. Cleland J. G., Pellicori P., Dierckx R. Clinical trials in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction // Heart Fail. Clin. 2014. Vol. 10. p. 511 — 523.
4. Kotecha D., Lam C.S.P., Van Veldhuisen D.J. et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins // Journal of the American College of Cardiology. 2016. Vol. 68 (20). p. 2217-2228.
5. Vermond R.A., Geelhoed B., Verweij N. et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands // J Am Coll Cardiol. 2015. Vol. 66. p. 1000-1007.

6. Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B., et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction // *J Am Coll Cardiol*. 2007. Vol.49. p. 198-207.
7. Knackstedt C., Gramley F., Schimpf T. et al. Association of echocardiographic atrial size and atrial fibrosis in a sequential model of congestive heart failure and atrial fibrillation // *Cardiovasc Pathol*. 2008. Vol. 17. p. 318-324.
8. Quinones MA. Assessment of diastolic function // *Prog Cardiovasc Dis* 2005. Vol.47. p. 340–355.
9. Manning W.J., Silverman D.I., Katz S.E. et al. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. // *J Am Coll Cardiol*. 1994. Vol. 23 p. 1535-1540.
10. Shite J., Yokota Y., Yokoyama M. Heterogeneity and time course of improvement in cardiac function after cardioversion of chronic atrial fibrillation: assessment of serial echocardiographic indices. // *Br Heart J*. 1993. Vol. 14. p. 154-159.
11. Shantsila E., Shantsila A., Blann A.D., et al. Left ventricular fibrosis in atrial fibrillation // *Am J Cardiol*. 2013. 111. p. 996-1001.
12. Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S., et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. // *Circulation*. 2015. Vol.131. p. 1247-1259.
13. Pai R.G., Varadarajan P., Tanimoto M. Effect of atrial fibrillation on the dynamics of mitral annular area. // *J Heart Valve Dis*. 2003. Vol. 12. p. 31-37.
14. van den Berg M.P., van Gelder I.C., van Veldhuisen D.J. Depletion of atrial natriuretic peptide during longstanding atrial fibrillation. // *Europace*. 2004. Vol 6. p. 433-437.
15. Амосова Е.Н., Черняева Е.И., Руденко Ю.В. и др. Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. // *Серце і судини*. 2018. № 3. С. 76-83.
16. McKelvie R.S., Komajda M., McMurray J. et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. // *J Card Fail*. 2010. Vol. 16(2). p. 128-134.
17. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39(33). p. 3021-3104.
18. Naeije R., Vachiery J.-L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. // *Eur. Respiratory J*. 2013. Vol. 41. p. 217–223.
19. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure. // *Cardiol. Clin*. 2011. Vol. 29. p. 447–459.
20. Otsuki T., Maeda S., Iemitsu M. et al. Contribution of systemic arterial compliance and systemic vascular resistance to effective arterial elastance changes during exercise in humans. // *Acta Physiol (Oxf)*. 2006. Vol.188. p. 15-20.
21. Lang R. M., Bierig M., Devereux R. B., Flachskampf F. A. Recommendations for chamber quantification // *Eur J Echocardiography*. 2006. Vol. 7. p. 79-108.
22. ATS Statement. Guidelines for the six-minute walk test // *Amer. J. Respir. Critical Care Medicine*. 2002. Vol. 166 (1). p. 111–117.
23. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2009. Vol. 22 (2). p. 107–133.
24. Hijazi Z., Wallentin L., Siegbahn A. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 61(22). p. 2274-2284.
25. Kristensen S.L., Mogensen U.M., Jhund P.S., et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for risk prediction in patients with heart failure and preserved ejection fraction according to atrial fibrillation status. // *Circ Heart Fail*. 2019. Vol. 12(3). p. 5766.
26. McKelvie R.S., Komajda M., McMurray J. et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. // *J Card Fail*. 2010. Vol. 16(2). p. 128-134.
27. Ahmed A., Rich M.W., Sanders P.W. et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. // *Am J Cardiol*. 2007. Vol. 99(3). p. 393-398.
28. Hallan S., Astor B., Romundstad S. et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. // *J Arch Intern Med*. 2007. Vol.167(22). p. 2490-2496.
29. Afshinnia F., Spitalewitz S., Chou S.Y. et al. Left ventricular geometry and renal function in hypertensive patients with diastolic heart failure. // *Am J Kidney Dis*. 2007. Vol. 49(2). p. 227-236.
30. Rosita Z., Alanna M. Chamberlain, Véronique L. Roger Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. A Community-Based Study. // *Circulation*. 2013. Vol.128. p. 1085-1093.
31. O'Neal W.T., Sandesara P., Patel N. et al. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol.18(7). p. 725-729.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЯ****ИЗУЧЕНИЕ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПЫЛИ
ХЛОЧАТОБУМАЖНОГО КОМБИНАТА****Олимов Азизбек Алижон угли**

студент,
Андижанский государственный медицинский институт,
Узбекистан, г. Андижан

Мадумарова Махфуза Максимовна

ст. преподаватель,
Андижанский государственный медицинский институт,
Узбекистан, г. Андижан

Бектошев Исломжон Бахтиёр угли

студент,
Андижанский государственный медицинский институт,
Узбекистан, г. Андижан

Якубова Раънохон Максимовна

ст. преподаватель,
Андижанский государственный медицинский институт,
Узбекистан, г. Андижан

Рузиматова Нодирабегим Шухратилло кизи

студент,
Андижанский государственный медицинский институт,
Узбекистан, г. Андижан

Маматкулова Манзура Зухритдинова

доцент,
Андижанский государственный медицинский институт,
Узбекистан, г. Андижан
E-mail: Ayubshoh@mail.ru

**THE STUDY OF ANTIGENIC SPECIFICITY OF PRODUCTION DUST
OF THE COTTON COMBINE****Azizbek Olimov**

student, Andijan State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan

Mahfuza Madumarova

senior lecturer, Andijan State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan

Islomjon Bektoshev

student, Andijan State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan

Ranokhon Yakubova*senior lecturer, Andijan State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan***Nodirabegim Ruzimatova***student, Andijan State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan***Manzura Mamatkulova***Associate Professor,
Student, Andijan State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan*

АННОТАЦИЯ

Проблема профессиональной аллергии носит глобальный характер и поэтому относится к актуальным проблемам современной медицины. В течение последних нескольких десятилетий отмечается рост числа рабочих, страдающих различными клиническими формами аллергии. Среди них, удельная частота респираторных аллергозов велика и находится в широких пределах – от 5 до 35 % [1, 2]. Профессиональные факторы, вредно действующие на организм рабочих, могут быть причиной различных аллергических заболеваний, от негативных последствий которых страдают не только сами рабочие, но также и их дети [3].

В связи с этим возникает необходимость в детальных экспериментальных исследованиях, направленных на выяснение характера и природы пылевых антигенов (аллергенов), встречающихся в различных промышленных производствах.

ABSTRACT

The problem of occupational allergy is global in nature and therefore belongs to the urgent problems of modern medicine. Over the past few decades, there has been an increase in the number of workers suffering from various clinical forms of allergy. Among them, the specific frequency of respiratory allergies is high and is in wide limits, from 5 to 35% [1, 2]. Occupational factors that adversely affect the workers' bodies can be the cause of various allergic diseases, from the negative consequences of which not only the workers themselves but also their children suffer [3].

In this regard, there is a need for detailed experimental studies aimed at clarifying the nature and nature of dust antigens (allergens) found in various industrial industries.

Ключевые слова: антигенные свойства, аллергозов, иммунодиффузии, преципитирующих, Шюттль-аппарате.

Keywords: antigenic properties, allergies, immunodiffusion, precipitating, Schüttl apparatus

Цель работы – определить антигенные свойства экстракта производственной пыли Андижанского хлопчатобумажного комбината в экспериментах на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Экстракт из пыли (1-2-3%) приготовили по общепринятым методикам [4, 5]. Пыль экстрагировали в течение 21 часа при температуре +4°C на Шюттль-аппарате. Консервантом служил фенол, содержание которого определяли по Р.А.Волковой [6]. Содержание белкового азота в экстракте определяли реактивом Нesslera по методике [4], разработанной в лаборатории биохимии НИИ стандартизации и контроля медицинских и биологических препаратов имени Тарасевича (Москва). Стерильность препарата определяли посевом экстракта в пробирках, содержащих тиогликолевые среды. Экстракт считали стерильным, если отсутствовал рост микроорганизмов при инкубации пробирок в термостате в течение 14 суток. Апирогенность экстрагирующей жидкости определяли на кроликах. Безвредность препаратов определяли по методике полной токсикометрии [7]. Для опытов отбирали интактных животных, прошедших 10-14 дневное карантинное наблюдение в условиях вивария.

Антигенные свойства экстракта пыли изучили на 15 кроликах – самцах массой тела 1,2 – 1,6 кг (опытных – 12, контрольных – 3). Процесс иммунизации опытных кроликов состоял из 4-5 курсов. Первый курс иммунизации провели еженедельным (4 раза в месяц) подкожным введением экстракта из пыли и полном адьюванте (стимуляторе) Фрейнда, который предварительно автоклавировали при 1,5 атм. в течение 40 мин. Дважды (с интервалом в 24 часа). Перед иммунизацией готовили смесь, состоящую из экстракта пыли и адьюванта в соотношении 1:1. Смесь тщательно встряхивали (смешивали) до получения однородной массы без разделения фаз. После перерыва (один месяц) второй курс иммунизации провели точно таким же способом, как это было в первый раз. Повторный перерыв один месяц. Третий курс иммунизации состоял из ежедневного введения только экстракта из пыли: 1-й день – внутрибрюшинно, 2 и 3-й день – внутримышечно. Специфические преципитирующие антитела в сыворотке крови иммунизированных кроликов определяли методом двойной радиальной иммунодиффузии. Реакцию иммунодиффузии ставили в двух модификациях: 1) микрометод (на предметных стеклах) и 2) макрометод (в чашках Петри). Антисыворотку

против антигена наносили в центральную лунку, а экстракт пыли (антиген) в периферийные лунки. За реакцией наблюдали ежедневно. Характер линий преципитации срисовывали. Заключение о результатах реакции делали через 72 при (микрометодном варианте) и через 7 дней (при макрометодном варианте). Цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с вычислением достоверности числовых различий. Различия считали достоверными при условии, когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Готовый экстракт из производственной пыли хлопчатобумажного комбината представлял собой прозрачную, стерильную жидкость, от светло-желтого до интенсивно коричневого цвета, не содержащий посторонних взвешенных частиц ($pH\ 7,00 \pm 0,2$). Содержание консерванта – фенола в пределах допустимого ($0,3 \pm 0,1\%$). Концентрация белкового азота составляла 10000 до 40000 PNU/мл. Апирогенность экстрагирующей жидкости установили, проводя опыты на 3 интактных половозрелых кроликах – самцах массой тела 2,2 – 2,4 кг. После внутривенного введения экстрагирующей жидкости кроликам (по 2 мл) температура тела (в прямой кишке) оставалась в нормы ($37,5 - 38^{\circ}C$). Безвредность экстракта пыли определили на 31 лабораторных животных (белых мышах, белых крысах, морских свинках, кроликах): опытных – 21, контрольных – 10. Экстракт с различным содержанием белкового азота опытным животным вводили разными способами (подкожно, внутрибрюшинно, внутривенно) из расчета на 1 кг массы тела (по белковому азоту): мышам – 1,5 мг, крысам – 2 – 10 мг, морским свинкам – 5 – 15 мг, кроликам – 10 – 20 мг. Контрольным животным теми же способами вводили экстрагирующую жидкость в объеме 0,5 – 2,0 мл. В течение 7 суток наблюдения все опытные и контрольные остались живы, были активны и хорошо принимали корм. Температура тела находилась в общем состоянии и поведении животных не наблюдали, что указывало на отсутствие токсичности исследуемой пыли.

Проведенные исследования показали, что экстракт из производственной пыли хлопчатобумажного комбината обладает четко выраженными антигенными свойствами. Об этом свидетельствуют следующие факты. Первая (слабая) линия преципитации появилась между лункой, заполненной сывороткой иммунизированных кроликов и экстрактом пыли через две недели, от начала первого курса иммунизации у 6 из 12 опытных животных. Через 1 месяц от начала иммунизации по одной линии преципитации появилось у остальных 6 опытных кроликов. Через 2 месяца от начала иммунизации полосы преципитации (по одной линии) продолжались выявляться у всех опытных животных и четкость линий преципитации была выражена сильнее, что указывало на увеличения титра специфических антител. Наряду с этим у 9 опытных животных при постановке реакции в макроварианте выявились и вторые линии преципитации. Через 3 месяца от начала первого курса иммунизации и через месяц после второго

курса иммунизации появилась третья линия преципитации. В дальнейшем вместе с увеличением срока иммунизации и проведения повторных курсов иммунизации улучшалась четкость изображения линий преципитации, а также увеличивалась и их толщина. На 4–5 месяцах иммунизации появились всего 5 линий преципитации. У всех контрольных животных реакции были отрицательными, то есть линии преципитации не выявлялись.

Для выяснения специфичности иммунных реакций ставили отдельные опыты. Центральную лунку заполняли сывороткой крови иммунизированных кроликов, а периферийные лунки – экстрактом (антигеном) пыли, аллергенами пыльцы айлантуса, грецкого ореха и чинары. Проведенные исследования показали, что линии преципитации появились только между лункой, заполненной исследуемой сывороткой крови иммунизированного кролика и экстрактом пыли.

Для выявления общих антигенных детерминант ставили отдельные серии опытов. Для этой цели центральную лунку заполняли смесью, содержащей равное количество исследуемой сыворотки крови кроликов, иммунизированных экстрактом пыли и аллергеном комаров, а периферийные лунки экстрактом пыли и аллергеном комаров. Появившиеся линии преципитации перекрещивались, что указывало на отсутствие общих антигенных детерминант экстракта пыли и аллергена комаров. В другом варианте исследований центральную лунку заполняли смесью сывороток крови кроликов, иммунизированных экстрактом пыли и аллергеном пыльцы хлопчатника, а периферийные лунки экстрактом пыли и аллергеном пыльцы хлопчатника. Появившиеся линии преципитации не перекрещивались и образовалась так называемая «Шпора», что указывало на наличие общих антигенных детерминант между антигенами пыли и пыльцой хлопчатника. В связи с этим можно полагать, что у лиц, имеющих повышенную чувствительность к производственной пыли хлопчатобумажного комбината, вероятность развития перекрестной аллергии увеличивается.

Анализ результатов определения геометрического титра преципитирующих антител в динамике развития процесса иммунизации показал следующие результаты.

Отрицательный логарифм среднего геометрического титра антител при основании, равном двум через один месяц от начала иммунизации составил $3,6 \pm 0,17$. в процесс развития иммунизации титр антител имел тенденцию к росту и через 5 месяцев от начала иммунизации достиг уровня $8,2 \pm 0,26$, то есть увеличился более, чем в 2 раза ($P < 0,05$). Величина обратная среднему геометрическому титру и величина среднего геометрического титра также достоверно имели тенденцию к увеличению.

Таким образом, вместе с увеличением сроков иммунизации улучшались четкость изображений линий преципитаций, их толщина и количество, а также титр специфических преципитирующих антител к антигену производственной пыли.

ВЫВОДЫ

1. Экстракт производственной пыли хлопчатобумажного комбината обладает четко выраженными антигенными свойствами, что подтверждается выявлением специфических преципитирующих антител в высоких титрах в сыворотке крови у иммунизированных животных

2. Антиген производственной пыли состоит, по крайней мере, из 5-ти антигенных компонентов.

3. Имеются общие антигенные детерминанты между антигеном производственной пыли хлопчатобумажного комбината и антигеном пыльца хлопчатника.

Список литературы:

1. Антони Ж.Ф. (Antony J. Frew) – Загрязнение воздуха и астма // Научные труды Европейского конгресса по астме. Москва, Россия 9–12 сентября 2001. Астма, 2001. – Том 2. -№ 1. – С. 39-40.
2. Ильина Н.И., Хаитов Р.М. – Эпидемиология аллергии, астмы – в чем причина? //Научные труды Европейского конгресса по астме. Москва, Россия 9-12 сентября 2001. Астма, 2001. – Том 2. -№ 1. – С. 35-38.
3. Ещанов М.К. – Особенности распространения аллергической заболеваний у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Педиатрия, Ташкент, 1999. - № 3. –С. 52-55.
4. Фрадкин В.А. Диагностические и лечебные аллергены. М.: Медицина, 1990. - 256 с.
5. Медуницын Н.В. – Иммунологическая безопасность медицинских препаратов // Сб. тр. 1 Национальной конф. Российской ААКИ, 28-31.01.1997. Москва, Россия. –С. 142-144.
6. Способ определения фенола в аллергене / Волкова Р.А., Каргина Т.М., Гавриленко Б.Ю. и др. // Авторское свидетельство. Заявление 20.03.1981. – Москва, 1981.
7. Саноцкий И.В., Уланова М.П. – Критерий вредности химических соединений // М.: Медицина, 1975. - 135 с.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научный журнал

UNIVERSUM:
МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

№ 5(60)
Июль 2019

Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС 77 – 66241 от 01.07.2016
Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС 77 – 54437 от 17.06.2013

Подписано в печать 11.07.19. Формат бумаги 60x84/16.
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.
Усл. печ. л. 2,5. Тираж 550 экз.

Издательство «МЦНО»
123098, г. Москва, улица Маршала Василевского, дом 5, кв. 74
E-mail: mail@7universum.com
www.7universum.com

Отпечатано в полном соответствии с качеством
предоставленного оригинал-макета в типографии «Allprint»
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3