

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ГЕРМАНОВА ОЛЬГА АНДРЕЕВНА**

**НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА КАК ФАКТОР РИСКА  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗА  
МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ**

**3.1.20. Кардиология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
заслуженный работник высшей школы РФ,  
доктор медицинских наук, профессор  
Щукин Юрий Владимирович

Самара - 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>19</b>
1.1. Нарушения сердечного ритма. Экстрасистолия.....	19
1.2. Нарушения сердечного ритма. Фибрилляция предсердий.....	24
1.3. Артериальные тромбозы, эмболии при нарушениях сердечного ритма. Определение риска артериальных тромбоэмболических осложнений.....	30
1.4. Атеросклероз магистральных артерий. Современный взгляд на этиологию и патогенез.....	34
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>47</b>
2.1. Дизайн исследования.....	47
2.2. Клиническая характеристика групп.....	48
2.3. Методы обследования.....	55
2.4. Методы лечения .....	81
2.5. Методы статистической обработки.....	83
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....</b>	<b>87</b>
3.1. Экстрасистолия. Гемодинамические эффекты. Классификация. Осложнения.....	87
3.1.1. Особенности гемодинамики при экстрасистолии. Характеристики первого постэкстрасистолического сокращения.....	87
3.1.2. Экстрасистолия – дополнительный фактор риска артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений.....	107
3.1.3. Модели прогнозирования отдаленных осложнений при ЭС .....	110
3.1.4. Компьютерная программа - калькулятор по оценке риска отдаленных осложнений при ЭС.....	123
3.1.5. Функциональная классификация экстрасистолии в зависимости от момента возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле.....	126

<b>3.2. Фибрилляция предсердий. Гемодинамические эффекты.</b>	
Классификация. Осложнения.....	130
<b>3.2.1. Особенности гемодинамики при фибрилляции предсердий.....</b>	<b>130</b>
<b>3.2.2. Фибрилляция предсердий. Отдаленные осложнения через 1 год.....</b>	<b>146</b>
<b>3.2.3. Функциональная классификация фибрилляции предсердий в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ.....</b>	<b>148</b>
<b>3.3. Понятие феномена «гидравлического удара» при нарушениях сердечного ритма.....</b>	<b>153</b>
<b>3.4. Экстрасистолия и фибрилляция предсердий. Взаимосвязь с развитием и прогрессированием атеросклероза.....</b>	<b>161</b>
<b>ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>185</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>203</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>207</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>209</b>
<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>210</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>213</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>253</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Экстрасистолия (ЭС) – самый частый вид нарушения ритма, который, по данным различных авторов, встречается до 95% людей [6, 7, 9, 12, 33, 49, 204, 224, 314, 321]. Причины развития этого нарушения ритма различны. ЭС могут быть как физиологического, так и органического происхождения [1, 2, 34, 68, 240, 371, 278, 313]. Перед кардиологом всегда возникает вопрос не только о диагностике наличия факта самой ЭС, определении ее вида, но также и установлении причины и решении вопроса о необходимости ее купирования. Проблемам изучения особенностей нарушения сердечного ритма посвящено достаточно много исследований. Впервые упоминание об ЭС встречается в 1886 г. в работах Е. Marey, который описал новое возбуждение желудочков в ответ на электрическую стимуляцию. Хотя сам термин ЭС появился 20 лет спустя и связан с именем Т. Engelman. В дальнейшем исследования зарубежных и российских ученых были направлены на изучение этиологии, патогенеза, клинических проявлений данной аритмии. Так, с именем Sh. Kinoshita связано описание механизма re-entry, и эта теория применима до сих пор. Были созданы различные классификации (Lown, Ryan и другие), причем все они датированы прошлым веком. Общепринятые на сегодняшний момент классификации ЭС, в основном, ориентированы на ЭКГ картину: установление эктопического центра, частоты встречаемости в 1 час [25, 59, 98, 99]. Таким образом, редкая одиночная ЭС остается без лечения и внимания со стороны кардиолога, даже если она относится к ранней по времени возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле. Более естественная и физиологическая, с нашей точки зрения, классификация, в зависимости от времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, предложенная ранее в наших работах, до сих пор не применяется в клинической практике [9, 20]. То есть при решении вопроса о необходимости проведения противоритмической терапии и профилактики возможных

осложнений момент возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле никогда не учитывается.

Важно отметить, что к понятию «ранняя» ЭС в настоящий момент относится исключительно ЭС по типу «R» на «T», выявленная на основании ЭКГ методов исследования, а не с точки зрения биомеханики сердца и гемодинамики [1, 2, 9].

Кроме того, у больного с ЭС в настоящее время не выполняется исследование биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий. Такие неинвазивные методы, как цифровые АКГ и СГ, не входят в перечень обязательных инструментальных методов исследования при нарушениях сердечного ритма.

В то же время клинические наблюдения показывают, что основные кинетические параметры магистральных сосудов при нарушениях ритма подвергаются значительным изменениям, что вносит свой вклад в патогенетические механизмы, возникающие у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [20]. И эти данные необходимо принимать во внимание при оценке состояния каждого пациента с аритмией.

Другим нарушением ритма, имеющим широкое распространение и являющимся общепризнанным фактором риска развития тромбоэмболического инсульта, является фибрилляция предсердий (ФП) [3, 5, 63, 101, 117, 218, 232, 234]. В настоящее время эта аритмия изучена достаточно хорошо, определены ее осложнения и тактика лечения при каждом варианте [222, 231, 233, 237, 252, 253, 256]. Однако в применяемых на сегодняшний момент классификациях ФП не проводится градация по продолжительности максимального RR интервала. Клинические наблюдения при данном нарушении ритма демонстрируют значительные различия в гемодинамических показателях в зависимости от варианта ФП, отличающихся продолжительностью максимального RR интервала на ЭКГ, что также необходимо принимать во внимание при анализе данных исследований каждого пациента [18, 21, 191].

Одним из приоритетов современной кардиологической науки является предупреждение развития артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Осложнения, такие

как инсульты, инфаркт миокарда (ИМ), окклюзии артерий нижних конечностей (АНК), могут привести к летальному исходу или инвалидизации больных [35-39, 47, 83, 104, 106, 111, 118, 309, 344]. Факторы риска этих осложнений установлены, и лечебные меры направлены на их коррекцию или исключение. В число факторов риска артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений до сих пор не включена ЭС, не произведена оценка риска их развития у пациентов с различными вариантами данного нарушения ритма, в зависимости от момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. При этом наши клинические наблюдения показывают, что у пациентов при прочих равных общепринятых факторах риска наблюдается возрастание вероятности развития тромботических и тромбоэмболических событий при «ранней» ЭС, систола желудочков которой возникает до пика трансмитрального кровотока (ТК) в кардиоцикле.

Кроме того, общепризнанные шкалы оценки риска тромбоэмболических осложнений применяются при ФП, однако нет градации ее по максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ и указания на разницу в вероятности развития данных осложнений [3, 5, 141, 144, 180, 189, 205, 206, 322, 348, 349, 352]. Наши клинические наблюдения позволяют нам утверждать о различии в потенциальной опасности развития тромбоэмболических осложнений, в зависимости от варианта ФП, поскольку показатели биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий возрастают с увеличением максимальной продолжительности RR интервала.

При указании источника артериальной тромбоэмболии при ФП обычно отмечают наличие внутрисердечного тромба ушка левого предсердия (ЛП) или верхушки левого желудочка (ЛЖ) [35-37, 276, 336, 337]. Однако на практике известно немало фактов, когда при исключении тромбов данных локализаций тромбоэмболические осложнения все-таки происходят. Возможно ли существование других, дополнительных источников тромбов при ФП, помимо общеизвестных, в том числе при отсутствии гемодинамически значимых стенозов каротидной бифуркации?

Другой важнейшей проблемой кардиологии сегодня, как и сто лет назад, остается атеросклероз магистральных артерий [40, 88]. На сегодняшний день этот вопрос многократно и всесторонне изучался, описаны теории происхождения и развития атеросклероза магистральных артерий, определены факторы риска, разработаны принципы лечения и профилактики [55, 115, 167, 169, 207, 282, 297, 295]. Однако любой практикующий врач периодически встречает несоответствие, когда у пациента, на фоне нормального профиля липидограммы, развивается и быстро прогрессирует атеросклеротическое поражение артериальных сосудов, и, наоборот, отсутствуют признаки атеросклероза при постоянно высоких уровнях липидов крови. В последнее время основные направления научных исследований посвящены, в основном, изучению дополнительных биохимических маркеров, их роли в патогенезе атероматоза. Кроме того, в литературе не существует общего мнения, почему атеросклеротическое поражение чаще локализуется именно в месте бифуркации или трифуркации артерий, где кровоток разделяется. Возможно ли существование других, дополнительных факторов риска атеросклероза, помимо общепринятых? При этом изучения влияния механических факторов воздействия увеличенной пульсовой волной после длительной паузы при различных нарушениях ритма не проводилось. В понятие термина «гидравлический удар» традиционно входит колебание давления в замкнутой системе; этим фактором объясняли происхождение тонов сердца (Егоров Н.Е., 1899; Сафонов Ю.Д., 1968). Возможный вклад дополнительного механического фактора и обоснование участия его в патогенезе прогрессирования атеросклероза магистральных артерий мы упоминали ранее в наших работах.

При этом необходимо отметить, что в число факторов риска атеросклероза магистральных артерий до сих пор не входят ЭС и ФП, не проанализирована роль развития факторов дополнительного механического растяжения стенки магистральных артерий увеличенной пульсовой волной, возникающей при прохождении волны 1ПЭС или после длительного RR интервала при ФП.

Попытки моделирования внутриартериальной гемодинамики *in vitro* осуществлялись еще в начале XX века. Однако, изучив особенности нативных

артерий, от таких экспериментов многие исследователи отказались, решив, что имеются значительные расхождения между возможностями физического моделирования процессов и реальной живой биологической системой. Своеобразное возрождение метода произошло в начале XXI века, когда было запатентовано несколько установок, предназначенных для наблюдения за кровообращением *in vitro* (Маряхина В.С., 2012). Однако предложенные модели обладали рядом недостатков - невозможностью применения ее при стенозах, эндопротезах и нарушениях ритма. При этом эксперимент, по нашему мнению, является одним из важнейших доказательств клинических закономерностей, наряду с методами статистики. Создание универсального «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» в значительной степени может помочь подтвердить закономерности клинических работ в кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии и объяснить наблюдаемые закономерности с физической точки зрения [194].

Таким образом, в настоящее время тематика работ по изучению таких нарушений ритма, как ЭС, ФП в основном затрагивает электрофизиологические механизмы. При этом не проанализированы основные изменения внутриартериальной гемодинамики при аритмиях, а также не показана их возможная роль в патогенезе атеросклероза магистральных артерий. А в число факторов риска артериальной тромбоэмболии входит ФП, однако нет ее градации по максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Не установлена взаимосвязь ЭС с развитием ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах.

Все вышеперечисленные несоответствия и противоречия вызвали интерес и привели к нашему пониманию необходимости выполнения данного исследования.

### **Цель исследования**

Разработать тактику ведения пациентов с экстрасистолией и фибрилляцией предсердий с учетом риска развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах.



### **Задачи исследования**

1. Изучить основные параметры гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий - общей сонной артерии (ОСА), задней артерии голени - при различных вариантах ЭС, в зависимости от момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

2. Проанализировать основные параметры гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий - ОСА, задней артерии голени - при различных вариантах постоянной формы ФП, разделенной по максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ.

3. Разработать классификацию ЭС, основанную на времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, и дополнить классификацию ФП, с учетом максимальной продолжительности интервала RR на ЭКГ и различием в риске развития тромбоэмболических осложнений.

4. Определить влияние ЭС на развитие ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах).

5. Разработать модель прогнозирования осложнений у пациентов с ЭС. Создать компьютерную программу-калькулятор с применением разработанной модели.

6. Создать «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» для экспериментального изучения гемодинамических явлений при различных условиях функционирования сердечно-сосудистой системы.

7. Изучить особенности внутриартериальной гемодинамики при нарушениях сердечного ритма (ЭС с различным моментом возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле и ФП с различной продолжительностью максимального RR интервала на ЭКГ) с помощью разработанных устройств.

8. Сформулировать понятие о феномене «гидравлического удара» при нарушениях сердечного ритма, определить его роль при ЭС и ФП в прогрессировании атеросклероза магистральных артерий.

9. Разработать оптимальный алгоритм прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС и ФП для определения тактики ведения пациентов.

### **Научная новизна**

1. Показана негативная роль первого постэкстрасистолического сокращения (1ПЭС) и пульсовой волны 1ПЭС в создании дополнительного механического растяжения стенки магистральных артерий. Определено возрастание основных параметров гемодинамики в 1ПЭС: ЛСК и объемного кровотока на артериях эластического (ОСА) и эласто-мышечного типов (задняя артерия голени), а также систолического АД.

2. Впервые предложена оригинальная классификация ЭС на основе ее функционального значения и разделенная по принципу времени возникновения систолы желудочков внеочередного сокращения в кардиоцикле.

3. Разработаны и проанализированы модели по оценке риска развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС. Среди разработанных моделей выбрана наиболее точная, названная «Экс-прогноз».

4. На основании наиболее точной разработанной модели «Экс-прогноз», создана программа-калькулятор для ПК – для оценки осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки.

5. Предложено понятие феномена «гидравлического удара» в артериальной системе, описаны его особенности, потенциальная опасность, воздействие на стенку магистральных артерий, его участие в процессе формирования и прогрессирования атером как дополнительного фактора риска атеросклероза магистральных артерий. Доказано значение феномена «гидравлического удара» в формировании нестабильной атеромы. Установлена взаимосвязь феномена «гидравлического удара» и формирования артериальных тромбоэмболических осложнений.

6. Дополнена классификация ФП на основе функционального значения максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ. Впервые показано различие в опасности развития отдаленных осложнений при ФП при различной максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ.

7. Выявлены наиболее неблагоприятные нарушения сердечного ритма с точки зрения развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральные ишемические события, ИМ, случаи эмболии в других сосудистых регионах): ФП с максимальной продолжительностью RR интервала на ЭКГ от 1,5 секунд и более; ЭС с систолой желудочков ЭС до пика трансмитрального кровотока (ТК) в кардиоцикле.

8. Впервые разработаны, созданы и применены на практике полезные модели - «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент РФ на полезную модель RU202780U1) и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент РФ на полезную модель RU216921U1) для широкого спектра экспериментальных работ по изучению внутриартериальной гемодинамики при различных условиях.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного исследования, изучены особенности гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ЭС и ФП. Показана угроза 1ПЭС при ЭС, систола желудочков ЭС которой возникает до пика ТК, а также первого сокращения после длительного RR интервала ЭКГ при ФП.

Расширен взгляд на патофизиологию магистральных артерий при различных видах ЭС и ФП. Показана ведущая роль феномена «гидравлического удара» при прохождении пульсовой волны 1ПЭС, а также после длительного RR интервала на ЭКГ при ФП, в развитии гемодинамических изменений в магистральных артериях.

Предложена оригинальная, естественная, функциональная классификация ЭС, основанная на гемодинамике, биомеханике сердца и кинетике магистральных артерий. Данная классификация является универсальной и может применяться в клинической практике, в дополнение к существующим классификациям, отражает

риск развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС, а также определяет целесообразность принятия решения о необходимости медикаментозной коррекции, направленной на улучшение прогноза и нивелировании возможных осложнений для каждого пациента. Обоснована необходимость уточнения момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле для определения градации ЭС согласно предложенной нами классификации. Создана шкала прогнозирования отдаленных осложнений при ЭС. Разработанная оригинальная компьютерная программа на основе шкалы прогнозирования позволяет быстро и точно оценить риск развития ишемических сосудистых событий (инсультов, ИМ, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки и может использоваться врачами-кардиологами, терапевтами в ежедневной клинической практике, проста и быстра в применении, подходит к любой современной операционной системе, занимает мало места на жестком диске, может быть скопирована на флеш-карту или отправлена по электронной почте.

Предложена оригинальная, функциональная классификация ФП, в дополнение к существующей, основанная на максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ. Данная классификация является универсальной и может применяться в клинической практике врачами-кардиологами, терапевтами и наиболее полно отражает риск развития отдаленных осложнений у каждого конкретного пациента.

Созданы, разработаны и внедрены в экспериментальную доклиническую практику универсальные физические модели - «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения», а также «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», которые могут применяться в широком спектре экспериментальных работ, связанных с биофизикой, нормальной и патологической физиологией, экспериментальной кардиологией, сосудистой хирургией.

Дополнено и расширено понимание о формировании патогенетических и патофизиологических процессов прогрессирования атеросклероза магистральных

артерий у человека, отмечена важная роль механических факторов феномена «гидравлического удара» при прохождении пульсовой волны 1ПЭС у больных с ЭС, а также первого желудочкового сокращения после длительного RR интервала при ФП; описаны другие гемодинамические ситуации, при которых может возникать данный феномен.

Предложены алгоритмы ведения пациентов с ФП и ЭС. Выводы, полученные в ходе исследования, могут быть использованы семейными врачами, врачами общей практики, кардиологами и терапевтами поликлиник, а также в отделениях терапии, кардиологии, сосудистой хирургии. Экспериментальная часть работы может быть использована специалистами по биофизике, нормальной и патологической физиологии, в доклинических исследованиях в кардиологии, сосудистой хирургии.

### **Методология и методы исследования**

Методология диссертационной работы строится на анализе имеющихся данных отечественной и зарубежной литературы, тематикой которых является изучение нарушений сердечного ритма, во взаимосвязи их с возможным развитием отдаленных осложнений и развитием и прогрессированием атеросклероза. Анализ и обобщение имеющихся данных позволили сформулировать цель и задачи исследования, на основании чего был разработан дизайн, выбран объект исследования и актуальные методы диагностики.

Объект исследования – пациенты с нарушением сердечного ритма (ЭС в количестве 700 и более в сутки или постоянной формой ФП). Предметом исследования в работе стало изучение особенностей гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма, анализ отдаленных осложнений, а также взаимосвязь аритмий с прогрессированием атеросклероза. Эксперименты, выполненные с применением физической модели, дополняют клиническую часть работы.

В методологии дизайна диссертационного исследования применялись принципы доказательной медицины. Использованные методы статистической обработки полученных данных способствовали реализации поставленной цели и

задач. Статистический анализ проводился с использованием программ MedCalc® Statistical Software version 20.118 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022), GraphPad Prism for Windows, version 10.1.0 (GraphPad Software, San Diego, California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) и свободной программной среды R (<https://cran.rstudio.com/>).

### **Личное участие автора**

Автором обозначены цель и задачи исследования, создан дизайн научного исследования, выбраны методы для реализации цели и задач работы. Собран и проанализирован материал, отобраны данные для создания компьютерных программ. Автор принимал непосредственное участие в создании и разработке оригинальных полезных моделей - «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», выполнял самостоятельно экспериментальную часть работы с использованием данных устройств по изучению внутриартериальной гемодинамики при ЭС и ФП.

Автор принимал личное участие в проведении диагностических и клинических обследований пациентов, принимавших участие в исследовании, разработал протокол обследования, оформил базу данных пациентов, провел статистическую обработку данных, проанализировал полученные результаты.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Первое постэкстрасистолическое сокращение характеризуется возрастанием основных параметров гемодинамики магистральных артерий. Максимальное увеличение параметров наблюдается при экстрасистолии, систола желудочков экстрасистолического сокращения которых возникает до пика трансмитрального кровотока (пика E на эхокардиограмме).

2. Исходя из влияния на гемодинамику и различия в развитии ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, инфаркта миокарда, случаев эмболии в других сосудистых регионах), целесообразно дополнительно классифицировать экстрасистолию по времени возникновения ее систолы желудочков в кардиоцикле: экстрасистолия с

систолой желудочков до пика трансмитрального кровотока; экстрасистолия с систолой желудочков после пика трансмитрального кровотока.

3. С учетом влияния на гемодинамику и различия в развитии отдаленных осложнений, целесообразно дополнительно классифицировать фибрилляцию предсердий в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ: фибрилляция предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала менее 1,5 секунд; фибрилляция предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 и более секунд.

4. Экстрасистолия и фибрилляция предсердий являются дополнительными факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза магистральных артерий.

5. Алгоритм рациональной тактики ведения пациентов при экстрасистолии включает в себя определение количества экстрасистол в сутки и уточнение момента возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле, с учетом дополнительного риска развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах, с их определением по разработанной шкале прогнозирования «Экс-прогноз». Алгоритм рациональной тактики ведения пациентов при постоянной форме фибрилляции предсердий включает в себя определение максимального RR интервала ЭКГ, с дальнейшим уточнением риска развития осложнений.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 65 печатных работ, из них 28 статей, в том числе 13 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (К1, К2) для публикации по диссертациям, 3 в зарубежных журналах из перечня SCOPUS, 2 в зарубежных журналах из перечня Web of Science, 10 в других журналах. Получены 4 патента РФ (1 - на изобретение «Способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений у пациентов с аритмиями высокого риска», 3 - на полезную модель «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения», «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», «Устройство для моделирования

кровообращения в области трифуркации артериального сосуда»), 4 свидетельства о регистрации программы ЭВМ («Программа для оценки риска тромбоэмболических осложнений», «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в течение 1 года при нарушениях сердечного ритма», «Калькулятор - шкала оценки риска ишемических сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки», «Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолией  $\geq 700$  в сутки»). Подана 1 заявка в Роспатент на полезную модель «Способ прогнозирования ишемических сосудистых событий (инсультов, инфарктов миокарда, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки с помощью шкалы Экс-ПРО», проводится экспертиза по существу (приложение 5).

### **Степень достоверности и апробация исследования**

Достоверность диссертационного исследования, его результатов и выводов, являются убедительными по достаточному объему материала, а также всестороннему изучению имеющихся литературных данных по тематике работы, актуальными методами исследования и современными методами статистической обработки данных. При интерпретации полученных результатов применялись принципы доказательной медицины.

Основные результаты исследования доложены автором в виде устных и постерных докладов на международных конференциях на английском языке: Европейских конгрессах: ESC congress (онлайн, 2021; Барселона, 2022); EACVI congress (Милан, 2018; Вена, 2019, 2020; Берлин, 2021); Acute cardiovascular care (АССА, Милан, 2018; Малага, 2019, 2020, 2021; Марсель, 2022); Конгрессе Европейского общества по атеросклерозу (EAS congress 2020, 2021, 2022, 2023, 2024); Международном конгрессе по психиатрии “International Twinned Congress 2023” (Монс, 2023); Всемирном конгрессе по неврологии WCN (Монреаль, 2023); на итальянском языке: на Итальянском национальном конгрессе кардиологов (Римини, 2021); Международном конгрессе «Acute heart failure and the vulnerable



phase» (Милан, 2024); на всероссийских научных конференциях с международным участием: Российском национальном конгрессе терапевтов (2014, 2015, 2016, 2020); Российском национальном конгрессе кардиологов (2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); Санкт-петербургском аритмологическом форуме (2018, 2022); Всероссийском съезде аритмологов (2017, 2021); Съезде терапевтов Приволжского ФО (онлайн, 2021); региональной конференции РНМОТ (Уфа, 2022); Всероссийской конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2020, 2022, 2023); форуме «Жигулевская Долина» (Самара, 2022); Всероссийской образовательной интернет-сессии (онлайн, 2023); XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023); Пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск, 2024); Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2024).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр пропедевтической терапии с курсом кардиологии, госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, факультетской терапии, внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ (протокол №6 от 03.04.2024 г.).

### **Внедрение в практику**

Основные результаты диссертационного исследования используются в преподавании на кафедре пропедевтической терапии с курсом кардиологии ФГБОУ ВО СамГМУ студентам 3 курса Института клинической медицины, ординаторам 1 и 2 года обучения по специальности «Терапия», в рамках образовательного контента, создаваемого Международным научно-образовательным центром кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации СамГМУ, для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей функциональной диагностики, а также применяется в отделении в отделении кардиологии Клиник СамГМУ и в практической деятельности врачей МЦ «Самарский» (ООО «Арника»). Кроме того, материалы исследования вошли в реализуемый в СамГМУ проект «Разработка методов персонализированного лечения сердечно-сосудистых

заболеваний посредством мультимаркерной стратегии» МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации.

### **Связь с планом НИР**

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательской работы кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии СамГМУ в рамках темы НИОКТР «Междисциплинарный подход в профилактике, диагностике, лечении и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний» (номер государственного учета АААА-А20-120060890050-7).

### **Структура диссертации**

Диссертация оформлена на 263 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 основных глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, а также главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, приложения. Список литературы включает 354 отечественных и зарубежных источника.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Нарушения сердечного ритма. Экстрасистолия

ЭС – нарушение ритма, при котором происходит преждевременное возбуждение сердца в результате механизма повторного входа электрического импульса (re-entry) или постдеполяризации. Описаны также механизмы аномального автоматизма либо асинхронизма как возможные причины развития данной аритмии. ЭС относится к самым частым нарушениям ритма и, по данным различных авторов, встречается до 95% людей при суточном мониторинге ЭКГ [57, 59, 79, 84, 92, 102, 108, 118, 134, 218, 281].

Традиционно выделяют функциональные и органические причины ЭС. К функциональным относятся такие факторы, как психический или физический стресс, табакокурение, употребление крепкого чая, кофе, алкогольных напитков. В перечне органических причин определена роль АГ, ИБС, пороков сердца (врожденных и дегенеративных), воспалительных заболеваний миокарда, кардиомиопатий, заболеваний легких, длительного применения лекарственных препаратов (например, сердечных гликозидов), наличия очагов хронической инфекции, а также различных электролитных нарушений [7, 9, 12, 27, 34, 49, 52, 62, 66, 68, 98, 242, 270, 333].

Существует несколько общепринятых классификаций ЭС. Так, ЭС классифицируется в зависимости от локализации эктопического центра на: синусовую, предсердную, из АВ соединения, желудочковую. При этом наиболее часто встречается желудочковая ЭС (до 62,6%), реже – предсердная (25%), еще реже – из АВ соединения (2%), синусовые регистрируются у 0,2% пациентов. Различные сочетания данного нарушения ритма встречаются в 10,2% случаев [9, 33, 49]. Существуют монотопные ЭС, с единственным эктопическим центром, характеризующиеся равным интервалом сцепления ( $\leq 0,08$  с). Кроме этого, возможно существование политопной ЭС, при которой источником патологической эктопии являются не 1, а несколько локаций миокарда. В этом

случае на ЭКГ определяются переменные интервалы сцепления в одном и том же отведении ( $>0,08$  с.). ЭС также могут быть мономорфные (единые по форме), полиморфные (переменные по форме в одном отведении). Существуют одиночные (единичная ЭС на фоне регулярного ритма), парные (следующие друг за другом 2 подряд ЭС), групповые (3-5 подряд). 6 и более ЭС подряд уже классифицируют как пароксизмальную тахикардию (наджелудочковую или желудочковую, в зависимости от локализации эктопического центра). По периодичности и закономерности возникновения выделяют спорадические и регулярные, или аллоритмии (бигеминия – ЭС является каждым вторым комплексом, тригеминия – ЭС является каждым третьим комплексом, квадригеминия – после очередных синусовых комплексов ЭС комплекс является каждым четвертым).

Традиционно для классификации желудочковых ЭС применяется классификация по В. Lown и N. Wolf, предложенная еще в 1971 году. Согласно ей, выделяют 5 классов желудочковых ЭС.

I – Редкие одиночные мономорфные желудочковые ЭС с частотой менее 30 в 1 час.

II – Частые одиночные мономорфные ЭС более 30 в 1 час.

III – Полиморфные желудочковые ЭС.

IVa - Парная ЭС, IVb – групповая ЭС.

V – Ранние желудочковые ЭС по типу «R» на «T».

При этом важно отметить, что традиционно опасными и прогностически неблагоприятными являются классы III и V, а также IV. Следовательно, такую ЭС необходимо купировать и контролировать. Об этом написано во многих литературных источниках и рекомендациях [1, 7, 9, 33, 68, 98, 99].

В литературе к понятию «ранние» ЭС относят градацию V класса по В. Lown из приведенной выше классификации, имея в виду, что это ЭС типа «R» на «T». Однако в данном понятии учитывается лишь электрическая составляющая момента возникновения ЭС – по ЭКГ. При этом данный вариант ЭС не изучен относительно момента возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в

кардиоцикле. Также общеизвестно, что к такой ЭС могут быть причислены различные ее варианты, ведь начало ЭС может выпадать на нисходящее колено волны Т, на середину его и даже на самое начало волны Т, являясь сравнительно еще более ранней. Такое изучение и сопоставление возникновения данной ЭС с периодами биомеханики сердца, не проводилось. А ведь этот вариант ЭС является одним из самых прогностически опасных в плане развития фатальных аритмий.

В классификации 1984 г. R. Myerburg описаны различные варианты желудочковых нарушений ритма. При этом к «аритмиям высоких градаций» определяют пароксизмы желудочковой тахикардии и парные желудочковые ЭС. Данную классификацию рационально применять при анализе данных суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. J.T. Bigger в 1993 г. предложил прогностическую классификацию желудочковых аритмий:

1. Доброкачественные (безопасные): не вызывающие нарушения гемодинамики желудочковые ЭС, а также непродолжительные эпизоды желудочковой тахикардии без кардиальной патологии. В случае их наличия прогноз для пациента не отличается от общей популяции, показаний для проведения противоаритмической терапии нет.

2. Потенциально злокачественные (потенциально опасные) желудочковые аритмии при наличии поражения сердца: частые или парные, политопные, желудочковые ЭС; при этом они не имеют большого значения для гемодинамических изменений, не приводят к их нарушению. Главным показателем развития тяжелых аритмий, приводящих к летальному исходу, Bigger считал наличие нарушения показателей систолической функции ЛЖ (если ФВ ЛЖ <45%).

3. Опасные для жизни, или так называемые, злокачественные желудочковые аритмии: к ним относят пароксизмы желудочковой тахикардии, которые потенциально могут привести к фатальным осложнениям - фибрилляции желудочков. Эти нарушения сердечного ритма приводят к значительным нарушениям гемодинамики. При этом вопрос о целесообразности лечения такого пациента противоаритмическими препаратами должен быть решен индивидуально, исходя из всех имеющихся данных. Чаще этот вид аритмии возникает у пациентов

с имеющимся поражением сердца, сопровождающимся снижением систолической функции ЛЖ. Желудочковые ЭС могут быть частью аритмий в числе других, также имеющих желудочковую эктопию.

Важно отметить, что в вышеупомянутой классификации градация ЭС осуществляется также без учета биомеханики - момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Кроме того, в 1 группе безопасных аритмий подчеркивается, что данные нарушения ритма не вызывают значимого изменения гемодинамики. Однако даже среди редкой желудочковой ЭС могут быть те, которые являются ранними в кардиоцикле. Мы считаем, что именно на момент возникновения ЭС в кардиоцикле нужно обратить внимание, поскольку параметры гемодинамики будут отличаться, и наличие ЭС все же будет оказывать свое влияние на гемодинамику [20]. Тогда тактика назначения или не назначения противоаритмического препарата будет несколько иная, и решение нужно будет принимать в каждом конкретном клиническом случае.

Таким образом, среди многочисленных существующих на сегодняшний день классификаций ЭС, нет единообразного принципа. Согласно одной из них, больному следует назначить противоаритмическое лечение, согласно другой – нарушение ритма считается безопасным. При всех этих противоречиях становится очевидным, что существует необходимость применения дополнительной функциональной классификации ЭС, основанной на естественном принципе. Эта классификация могла бы дать ответы на два главных вопроса – опасен ли данный вид ЭС у конкретного больного в плане развития осложнений? И второй, не менее важный, - нужно ли применять противоаритмическую терапию в данном клиническом случае?

Кроме того, не изучены особенности биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных видах ЭС, не описаны их изменения. В литературе в некоторых работах произведены попытки описания гемодинамических изменений, происходящих при ЭС. Так, в работе Исхакова Н.Н., 1995, показано, что изменения биомеханики сердца у больных с желудочковой ЭС начинаются в предэкстрасистолическом сокращении и характеризуются

увеличением основных показателей кинетики миокарда перед появлением ЭС. Также отмечено, что компенсаторные реакции ССС в условиях ЭС характеризуются увеличением показателей механической активности миокарда 1ПЭС в фазу максимального изгнания II при работе всех мышечных слоев как синергистов. Однако в исследовании не была предложена конкретная классификация ЭС. Также существуют работы по изучению влияния желудочковой ЭС на церебральную гемодинамику (Зафираки В.К., Канорский С.Г., 2005). В исследовании было установлено, что желудочковые ЭС приводят к снижению средней скорости кровотока в средней мозговой артерии, что составляет  $81,4 \pm 7,6\%$  от соответствующего значения в синусовом цикле. Однако более подробного анализа гемодинамики не было проведено.

Других работ по изучению влияния ЭС на гемодинамические изменения при анализе литературных данных не было нами найдено.

Мы считаем, что артериальная система, ее функционирование в условиях развития ЭС, незаслуженно отошла на последний план. Как изменяются параметры кинетики магистральных артерий при ЭС и какое влияние оказывают эти изменения на функционирование системы кровообращения в целом, приводит ли это к развитию осложнений – изучению этих вопросов в литературе не уделяется должного внимания.

В настоящее время является очевидным, что требуется обоснованное дополнение существующих классификаций и оценка возможности развития осложнений у пациентов с редкой, но ранней ЭС в кардиоцикле, что может привести к пересмотру терапевтических стратегий.

При диагностике ЭС учитывают жалобы, данные анамнеза, физикальных методов исследования, а также дополнительные методы исследования. Среди инструментальных методов исследования в диагностике данного нарушения ритма ведущее значение имеет ЭКГ. Однако далеко не всегда удастся зарегистрировать ЭС при простой регистрации ЭКГ, особенно, если она редкая, возникает в ночное время. Тогда проводится суточное мониторирование ЭКГ. При анализе данных особое внимание уделяют эктопии ЭС, частоте встречаемости, циркадным

особенностям, а также наличие жалоб со стороны пациента. Врач получает данные, определяет необходимость купирования ЭС и назначает соответствующее лечение.

Таким образом, диагностика ЭС не представляет трудности. Однако при обнаружении ЭС в рекомендациях до сих пор нет указания на необходимость изучения биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий у этих пациентов. Оценка внутриартериальных гемодинамических изменений с помощью УЗДГ при ЭС не выполняется, цифровые АКГ и СГ магистральных артерий не производятся.

Отдельный вопрос, требующий рассмотрения, — это осложнения при ЭС. В литературе к традиционным осложнениям относят те, которые связаны с развитием фатальных нарушений ритма и внезапной смертью [29, 65, 114, 131, 201, 240, 254, 258]. То есть ЭС в отношении возможных осложнений рассматривается исключительно с точки зрения электрических изменений, происходящих в сердце. И не учитываются гемодинамические изменения в сердце и сосудах, к которым приводит ЭС. При этом при оценке рисков при ЭС не упоминаются тромботические и тромбоэмболические осложнения - инсульты, ИМ, дистальные эмболии артерий нижних конечностей и другие.

## **1.2. Нарушения сердечного ритма. Фибрилляция предсердий**

Традиционно под ФП понимают ту аритмию, при которой происходит сокращение отдельных кардиомиоцитов предсердий с высокой частотой - 600-700 в минуту. При этом систолы предсердий как таковой в кардиоцикле нет.

По данным Фремингемского исследования, ФП у лиц в возрасте 55-65 лет встречается с частотой 2-3:1000 населения, а в 85-95 лет – достигает 35:1000 населения. Таким образом, распространенность в популяции данного нарушения сердечного ритма увеличивается пропорционально возрасту, причем преобладают лица мужского пола. По состоянию на 2010 год, общее число людей с диагнозом ФП в развитых странах составило 20,9 млн., при этом 12,6 млн было симптомных



пациентов. Ожидаемое число пациентов с ФП к 2030 г. в странах Европы составит 14-17 млн., составляя до 3% в возрастной категории старше 20 лет; при этом ежегодно прогнозируется выявление 120 – 250 тыс. новых случаев [45, 122, 177, 183, 186, 196, 197, 200, 215, 222, 233, 311, 331]. Значительный перевес численности будет наблюдаться в сторону пожилых пациентов [70, 139, 140, 146, 147, 153, 156, 165, 184, 185, 199, 211, 222, 231]. В структуре коморбидности основное место занимают АГ, ИБС, ХСН, пороки сердца, СД, абдоминальное ожирение, когнитивные нарушения, ХБП [120, 123, 143, 203, 205, 225, 226, 247]. Данную тенденцию роста заболеваемости связывают как с улучшением методики диагностики бессимптомной ФП (которая может быть до 40% больных), так и с естественным старением населения, а также с увеличением числа факторов риска. Особо отмечена роль современных смарт-устройств в диагностике этого заболевания [22, 121, 125, 158, 172, 179, 209, 210, 213, 214, 217, 223, 234, 239, 251, 257, 263, 265, 273, 279, 299, 300, 302, 303, 328, 339, 340].

Согласно Российским рекомендациям Министерства здравоохранения РФ от 2020 г., на сегодняшний день основные разновидности ФП следующие:

1. Впервые выявленная – впервые зарегистрированная ФП, независимо от длительности и тяжести симптомов, если ранее у пациента не было ФП.
2. Пароксизмальная – при этом эпизод ФП длительностью до 48 часов, иногда до 7 дней, который купируется самостоятельно или с помощью кардиоверсии в течение обозначенного периода времени.
3. Персистирующая – ФП, которая купируется медикаментозно или с помощью электрической кардиоверсии в течение 7 дней - 1 года.
4. Длительно персистирующая - ФП, купирующаяся медикаментозно или с помощью электрической кардиоверсии в течение >1 года.
5. Постоянная. Данный термин является терапевтическим. Это ФП длительностью >1 года, при которой принимается решение о контроле средней ЧСС.
6. Бессимптомная – ФП, не имеющая клинических проявлений и выявляемая случайно при скрининговой ЭКГ-диагностике.

Также по средней частоте желудочковых сокращений различается тахисистолическая ( $>90$  в минуту), нормосистолическая (60-90 в минуту), брадисистолическая ФП ( $<60$  в минуту). Кроме того, существует клиническая классификация ФП в зависимости от причины. Так, выделяют вторичную ФП на фоне органической патологии сердца, полигенную, моногенную, очаговую, постоперационную, ФП у спортсменов, ФП у пациентов с митральным стенозом или протезами клапанов [1, 49].

Таким образом, в применяемых на сегодняшний день основных классификациях ФП в основе лежит принцип длительности существования данного нарушения ритма, этиологии, а также учитывается средняя частота желудочковых сокращений в минуту. Важно отметить, что ни в одной существующей классификации ФП нет ее градации в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ.

При ФП изучение изменений гемодинамики затрагивают в основном анализ 3 факторов: отсутствие полноценного сокращения предсердий, беспорядочность ответа желудочков и высокой ЧСС. Было описано, что в связи с ухудшением сократительной функции предсердий может наблюдаться значительное снижение сердечного выброса, особенно у больных со редуцированным диастолическим наполнением желудочков, при митральном стенозе, АГ, гипертрофической или рестриктивной КМП. Помимо влияния на функцию предсердий, ускоренная частота желудочковых сокращений при ФП может приводить к прогрессированию дилатационной КМП (аритмогенная КМП, вызванная тахикардией) [222].

Подобные выводы были сделаны рабочей группой врачей республики Беларусь (2010). Так, по их данным, при ФП сократимость миокарда – величина переменная, что связано с наличием зависимости между силой желудочкового сокращения и продолжительностью кардиоцикла. При персистирующей ФП предсердия со временем дилатируются, однако восстановление синусового ритма с последующим его поддержанием способствует их уменьшению. При проведении чреспищеводной ЭхоКГ после кардиоверсии выявлено восстановление скорости ТК и сократимости ЛП, что, с точки зрения авторов, является показателем

обратимости КМП у больных с ФП. Можно предположить, что восстановление синусового ритма улучшает другие показатели гемодинамики, однако это не совсем соответствует действительности. Так, имеются данные о развитии дилатационной КМП у больных с ФП [226, 237, 334].

Имеются работы по изучению состояния гемодинамики и системного воспаления при ФП. Было показано, что ФП, независимо от функционального состояния желудочков, ведет к левопредсердной и правопредсердной недостаточности, следствием чего служит повышение давления в ЛА и появление субклинических признаков венозного застоя в большом круге кровообращения [64, 73, 95, 260, 264, 286, 354]. Очевидно, что основное изучение процессов гемодинамики при ФП затрагивает патологические процессы, происходящие в сердце, при этом не уделяется внимание гемодинамике и кинетике магистральных артерий, изменению основных параметров, причем при ФП каждый раз регистрируются различные интервалы между сокращением желудочков.

Таким образом, до сих пор до конца не изучены особенности биомеханики сердца, гемодинамики и кинетики магистральных артерий при ФП, при различных ее вариантах в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Об этом впервые упоминалось в наших публикациях [18, 21, 191].

Среди причин развития ФП различают органические (до 80% среди всех больных с ФП): врожденные пороки сердца, ИБС, в том числе ИМ, АГ с выраженной гипертрофией ЛЖ, патология клапанного аппарата (сопровождающаяся повышением давления в ЛП), КМП (дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная). Кроме того, развитие ФП описано при острой ТЭЛА, остром миокардите, перикардите, в послеоперационном периоде при различных кардиохирургических вмешательствах, а также у лиц пожилого возраста (так, по данным Фремингемского исследования, ассоциация между органическими причинами или возрастными изменениями в сердце с ФП более выражена с последними), при других нарушениях ритма (например, возможен переход трепетания предсердий в ФП). К экстракардиальным причинам относятся патология щитовидной железы (гипертиреоз), легких (пневмония, ХОБЛ, операции

на органах грудной клетки, синдром обструктивного ночного апноэ), злоупотребление алкоголем (при этом упоминают так называемый «синдром воскресного сердца» - когда у пациента регистрируется пароксизм ФП на следующий день после употребления алкоголя в больших дозах), систематическое злоупотребление алкоголем, электролитные нарушения (в первую очередь, гипокалиемия), дисбаланс симпатической и парасимпатической нервной системы. В ряде случаев причину ФП установить не удастся, и тогда говорят об идиопатической ФП [129, 222]. В последнее время проведено значительное число исследований, доказывающих важную роль воспаления в развитии ФП и ее осложнений [8, 50, 61, 67, 119, 220, 221, 222, 238, 259, 269]. Так, с развитием данной аритмии связывают некоторые маркеры воспаления – С-реактивный белок, интерлейкин – 6, фактор некроза опухолей  $\alpha$ .

Еще одной причиной развития осложнений, связанных с ФП, является эндотелиальная дисфункция. Доказано, что подавление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы в ушке ЛП (за счет снижения скорости движения крови) при ФП может способствовать тромбообразованию. В эндокарде ЛП выявлен высокий уровень базальной секреции NO [136, 174, 229, 337].

При ФП цели диагностики и выработки дальнейшей тактики лечения – это установление самого диагноза ФП (поскольку не всегда, например, при пароксизмальном течении удастся зарегистрировать ЭКГ в момент пароксизма), ее пароксизмальный или постоянный характер, выраженность клинических проявлений. При наличии ФП выясняют возможное ассоциированное заболевание, рассматривая его как причину, обязательно проводят оценку риска развития тромбоэмболических осложнений с учетом всех имеющихся факторов. В список обязательных методов исследования входят такие, как ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ, электрофизиологическое исследование после консультации аритмолога. Кроме того, при подозрении на экстракардиальные причины пациента осматривает эндокринолог или пульмонолог. Таким образом, в план необходимых методов исследования при ФП не входит определение анализа

внутриартериальной гемодинамики с помощью УЗДГ, а также не изучаются параметры биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий с помощью методов цифровых АКГ и СГ (скорость, ускорение, мощность, работа).

Когда говорят об осложнениях ФП, то имеют в виду, в первую очередь, тромбоэмболические осложнения, приводящие к развитию ИИ. Так, ФП ассоциируется с увеличением риска развития инсульта, ХСН и общей смертности, особенно у женщин [46, 51, 94, 95, 112, 113, 116, 126, 128, 133, 137, 152, 178, 181, 182, 188, 198, 243, 288, 345, 350, 351, 354]. В крупных исследованиях у больных ХСН (СОМЕТ, Val-HeFT) ФП оказалась мощным независимым фактором риска смертности и заболеваемости [129, 260, 286, 354]. Во Фремингемском исследовании риск инсульта у больных с ФП и пороками сердца ревматического генеза был примерно в 17 раз выше, чем у группы контроля, равнозначной по возрасту. У больных с неревматической ФП атрибутивный риск был в 5 раз ниже. В исследовании также было показано, что риск развития инсульта был прямо пропорционален возрасту пациентов. Так, в возрасте 50-59 лет связанный с ФП ежегодный риск инсульта регистрировался на уровне 1,5%, а в категории пациентов 80-89 лет уже достигал значения 23,5%. При наличии ФП у больных летальность в 2 раза превышала данный показатель у лиц с синусовым ритмом и находилась в прямой зависимости от тяжести заболевания сердца. У больных с неревматической ФП частота развития ИИ в год составляет в около 5%, что в 2-7 раз выше показателя у пациентов с синусовым ритмом. В каждом шестом случае инсульта у больного имеется ФП [30, 35, 75, 216, 227, 228, 236, 246, 248, 249, 255, 256, 262, 302, 310, 344].

В используемых шкалах по оценке риска тромбоэмболических осложнений (CHADS, CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) нет градации ФП по вариантам, в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. При этом наличие ФП само по себе является фактором риска развития артериальной тромбоэмболии, а какая именно ФП самая опасная, не уточняется. Хотя очевидно, что при различных вариантах ФП с разной максимальной продолжительностью RR интервала гемодинамические изменения в сердце и артериальных сосудах будут различаться.

Может ли этот фактор повлиять на прогноз? В литературе данный вопрос остается открытым.

### **1.3. Артериальные тромбозы, эмболии при нарушениях сердечного ритма.**

#### **Определение риска артериальных тромбоэмболических осложнений**

Артериальные тромботические и тромбоэмболические осложнения остаются одной из самых актуальных проблем современной кардиологии. Смертность от ССЗ занимает лидирующие позиции уже много лет в статистике европейских стран, США и России [28, 29, 30, 128, 159, 274, 295, 318, 320, 325, 332, 341].

Кардиоэмболический инсульт – это основное осложнение ФП. По разным данным, кардиогенная эмболия может быть причиной инфаркта головного мозга от 15 до 31% случаев. Развитие данного заболевания острое. Причиной кардиоэмболического инсульта является окклюзия церебральной артерии фрагментом тромба, образовавшегося в полостях сердца или на его клапанах. В ряде исследований было установлено, что кардиоэмболический инсульт имел место в 19% больных с инфарктом мозга (13,6% больных с инсультом). При этом инфаркт мозга неясной этиологии отмечен у 39,9% больных с инфарктом мозга (28,1% больных с инсультом). После проведения церебральной ангиографии больным с инфарктом мозга неясного генеза позволило диагностировать у части из них кардиоэмболический инсульт, при этом его доля составила 38,8% среди всех больных инсультом [58, 77, 253, 254, 301, 309, 326].

В проведенных различными центрами исследованиях было доказано, что наиболее опасной аритмией, ведущей к эмболии кардиального генеза, является ФП. Так, по данным различных источников, частота развития ИИ возрастает в 5 раз при наличии у больного ФП. ФП является причиной развития ИИ у 25% больных. По другим данным, постоянная форма ФП как единственная причина инсульта отмечается у 10% больных с кардиоэмболическим инсультом, пароксизмальная – у 20% больных [110, 117, 178, 180, 219]. При ФП частота развития тромбоза ЛП колеблется от 8 до 25%, причем более 90% тромбов локализованы в ушке ЛП.

Тромбоз ушка ЛП чаще диагностируется при неклапанной форме ФП, а тромбы полости ЛП у больных с патологией митрального клапана (приобретенных, ревматического происхождения) [36, 37, 253, 326].

Кроме того, был проведен анализ иммунохимического состава тромба предсердий и эмбола. И выяснилось, что эти тромбы различны по своей структуре. Эмболы состояли из значительного количества тромбоцитов и фибрина, а тромбы содержали фибрин и аморфное вещество. Это позволило сделать предположение, что эмболы могут образовываться непосредственно в кровотоке у больных с патологией свертывающей системы [38, 188, 223, 243, 336].

В патогенезе формирования тромбоэмболических осложнений при ФП первый этап занимает дисфункция эндотелия эндокарда ушка ЛП, а также метаболические изменения эндотелия других областей. Происходит снижение фибринолитического резерва из-за выраженной эндотелиальной дисфункции, приводящей к повышению прокоагулянтной активности крови. Так, маркерами тромбоза ушка ЛП при ФП являются фибриноген, фрагменты протромбина 1+2 и комплекс тромбин-антитромбин III, D-димер, фактор Виллебранда, тромбомодулин и ингибитор пути тканевого фактора. Также в процессе тромбообразования играют роль нарушение свертывания крови при аритмологических вмешательствах, генетические аспекты [13, 38, 39, 54, 124, 160, 161, 164, 166, 223, 243, 312, 315, 316, 337].

Таким образом, тромб в предсердии образуется в связи с изменением внутрисердечной гемодинамики, приводящим к постепенному преобладанию процессов свертывания крови. Большое значение имеет состояние эндокарда, особенно локальные воспалительные реакции. Также играют роль генетические факторы, которые могут стать решающими при определенных условиях.

Второй по частоте причиной кардиогенной эмболии является пристеночный тромб в ЛЖ (чаще апикальная область) после ИМ. По данным З.А. Суслиной и М.А. Пирадова, тромбоз ЛЖ как единственная причина инсульта выявлен у 16% больных. При хронических аневризмах ЛЖ тромбы редко

отрываются и фрагментируются, поскольку кровоток в аневризме замедлен (участок не сокращается), тромб прикреплен к эндокарду широким основанием.

На третьем месте по причинам кардиоэмболического инсульта находятся ревматические пороки сердца (10%), 8% - миксоматозная дегенерация створок с пролапсом митрального клапана, по 7% - инфекционный эндокардит и наличие протезированных клапанов сердца [5, 222, 231]. Таким образом, основной причиной развития тромбоэмболических осложнений и развития тромбоэмболического инсульта на сегодняшний момент считается тромбозы в ЛП, а также аневризмы верхушки ЛЖ, к чему в подавляющем большинстве случаев приводят нарушения внутрисердечной гемодинамики при ФП.

Большинство применяемых схем по оценке риска развития инсульта у пациентов с ФП были разработаны еще в 90-х годах прошлого века, при этом они до сих пор удобны в клинической практике. Сначала они были основаны на результатах небольших когортных исследований, а затем были проведены многоцентровые исследования, включавшие значительную когорту вовлеченных в них лиц, что способствовало их валидации и являлось доказательством возможности их широкого применения. Так, в настоящее время общепринятой и наиболее употребляемой является шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, которую используют кардиологи во всем мире. Впервые о ней упоминалось в 2010 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов, и до сих пор она не утратила своего значения и ценности, показав в ряде исследований достаточную степень прогнозирования инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов при ФП. На основании шкалы CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc специалист может быстро и с высокой точностью оценить риск в каждом конкретном случае пациента с ФП. В данную шкалу входят такие показатели, как ХСН, АГ, возраст >75 лет, СД, перенесенный инсульт, ТИА или тромбоэмболия, сосудистые заболевания, женский пол. Однако также имеются данные, оценивающие прогностическую ценность данной шкалы невысоко. В связи с чем возможность включения в нее дополнительных факторов риска позволило бы улучшить ее точность прогнозирования [130, 142, 176, 245, 346, 348, 349, 352].



Таким образом, в общепринятой шкале по оценке риска артериальных тромбоемболических осложнений ФП не указана максимальная продолжительность RR интервала ЭКГ, при которой вероятность осложнений выше.

В ряде работ было показано, что чаще инсульты развиваются при постоянной или пароксизмальной ФП, с частыми пароксизмами. Однако имеющиеся данные противоречивы, и в основных действующих рекомендациях Европейского общества кардиологов они не учитываются. Кроме того, в данных работах не производилось исследования, какая средняя частота желудочковых сокращений является более неблагоприятной при ФП в плане прогноза тромбоемболических осложнений. В рекомендациях отмечается лишь, что средняя ЧСС при ФП должна быть ниже 110 в минуту, при этом нижняя граница средней ЧСС не установлена [42-44, 294, 329].

Общеизвестно, что ЭС является самым частым нарушением ритма. Наджелудочковая ЭС у здоровых людей в течение суток встречается у 43-95% лиц, увеличиваясь с возрастом. Однако частая наджелудочковая ЭС регистрируется лишь у 2-5% здоровых людей (>30 за 1 час). Так, по данным Н. Zapf и V. Nutano (1967), ЭС встречается у 49% людей. Г.Ф. Ланг (1957) указывал, что до половины случаев ЭС обусловлена внекардиальными причинами. Однако все-таки ЭС чаще встречается у больных с заболеваниями миокарда.

До сих пор в литературе нам не встречались указания на ЭС как причину ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (ИИ, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах). В ряде работ были описаны случаи более высокой встречаемости ИИ при частой ЭС (N. Singh, 2020). Однако механизм таких осложнений остался неизученным. Исследований, которые бы доказывали взаимосвязь различных видов ЭС и возрастанием риска ИИ и других ишемических сосудистых событий, не проводилось. Кроме того, не проводится градация ЭС по определению момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

Однако практикующий кардиолог встречается с ситуациями, когда у пациента при отсутствии явных факторов риска ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах, без ФП, без внутрисердечного тромбоза, а также без гемодинамически значимого стеноза каротидной бифуркации, все же развивается ИИ. В наших работах ранее мы указывали на риск развития ИИ у больных с ЭС, описывали патогенез его развития, проводили оценку этого риска, и отмечали необходимость его профилактики.

В литературе определены возможные источники тромбоэмболий, к которым чаще относятся внутрисердечные (ушко ЛП, верхушка ЛЖ). Однако у большинства больных, у кого произошел ИИ, при обследовании не было выявлено признаков внутрисердечного тромбоза.

Возникают два вопроса:

1. Действительно ли только ЛП или верхушка ЛЖ являются источником тромба при артериальных тромбоэмболиях? Или есть какие-то другие, возможно, внесердечные источники, которые при определенных условиях становятся причиной эмболии? Ведь, по официальным данным Американской ассоциации неврологов 2021 г., до 45% всех нелакунарных ИИ – криптогенные.

2. Влияет ли ЭС на вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (ИИ, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах)? Является ли она дополнительным фактором риска развития этих осложнений? И зависит ли вероятность их развития от того, какой вариант ЭС в зависимости от времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле? В литературе ясных ответов на эти вопросы не получено.

#### **1.4. Атеросклероз магистральных артерий. Современный взгляд на этиологию и патогенез**

Атеросклероз – это системное заболевание, при котором происходит образование атероматозных бляшек в артериях эластического и мышечно-

эластического типов, что сопровождается прогрессирующим сужением просвета сосудов вплоть до их полной окклюзии.

ВОЗ сформулировала определение атеросклероза сосудов, определив данное понятие как различное сочетание изменений интимы артерий, сопровождающееся накоплением некоторых видов липидов, клеток, имеющих гематологическое происхождение, а также фиброзной ткани и углеводов, с дальнейшими признаками кальцификации. Чаще поражаются брюшная аорта, коронарные, подколенные артерии, нисходящая часть грудной аорты, внутренние сонные артерии, сосуды Виллизиева круга (Лилли Л., 2003).

Атеросклероз является основной причиной заболеваемости и смертности в России, США и большинства западных стран. Так, встречаемость атеросклероза около 150 на 100 тыс. населения в возрасте 50 лет, чаще среди мужчин. С возрастом частота и тяжесть атеросклероза растет. Атеросклероз – болезнь взрослых. Существуют различные теории развития атеросклероза. Так, широкое распространение получили воспалительная, холестериневая теории, атеросклероз также рассматривают как унифицированный механизм по репарации поврежденных тканей, как «естественную клеточную терапию» стенки артерий, а также патофизиологический симптомокомплекс при развитии метаболического синдрома. Важно, что в ряде работ было показано, что первые признаки артериального атеросклероза могут определяться даже у детей до 10 лет, а атеромы формируются уже к 15 годам [14, 15, 17, 23, 24, 32, 48, 60, 80, 87, 90, 100, 103, 109, 162, 175, 202, 289, 347].

Среди традиционных факторов риска атеросклероза выделяют наследственную предрасположенность, курение, СД, АГ, ожирение, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гиподинамию, прием некоторых лекарственных препаратов. При этом важно отметить, что в числе факторов риска до сих пор нет нарушений ритма, в частности, ЭС и ФП. Несмотря на многочисленные проведенные исследования, вопрос об этиологии атеросклероза остается предметом активной дискуссии кардиологического сообщества [69, 81, 86, 107, 109, 145, 241, 285, 296, 307, 319, 323, 335, 342].

Роль воспаления в развитии атеросклероза обсуждается в научных кругах уже в течение почти 200 лет. О взаимосвязи атеросклероза с воспалением впервые упоминали в своих работах Рауер и Р. Вирхов. Последний, в свою очередь, заложил принцип воспаления в основу разработанной им теории формирования и прогрессирования атероматоза. В современной науке достаточно хорошо изучены этапы воспаления, а также различные клеточные и гуморальные механизмы. Важно, что и при воспалении, и при атеросклерозе, наблюдаются схожие патофизиологические механизмы. В них принимают участие клетки соединительной ткани человека: эндотелий, миоциты, тромбоциты, фибробласты, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы. Оба этих процесса ведут к усилению синтеза и секрецию острофазовых белков (СРБ, фибриноген, липопротеины  $\alpha$ , гаптоглобин и другие) гепатоцитами. Процесс воспаления является неспецифическим: он аналогичен ответу на бактериальную или вирусную инфекции. В результате возникшего воспаления, в интиме артерий образуются липидные пятна, возрастает уровень холестерина внутри и вне клеток, наблюдается пролиферация клеток гладкой мускулатуры [26, 76, 82, 91, 93, 105, 135, 150, 154, 230, 250, 287, 317, 327, 343, 353]. Таким образом, механизм воспаления является неотъемлемой и важной частью патогенеза при атеросклерозе.

В этиологии атеросклероза в течение последних 20 лет основной теорией считалась «холестериновая теория» атеросклероза. Холестерин – стероид по структуре, органическое вещество животного происхождения. Это природный липофильный спирт, который является неотъемлемым компонентом клеточных мембран животных клеток. Он нерастворим в плазме крови в воде, в крови находится в связанном с липидами состоянии, с помощью альбумина или липопротеинов транспортируется из тканей и в ткани. При этом только 20% холестерина имеет экзогенное происхождение и поступает с пищей. Основную часть – 80% – составляет эндогенный холестерин, в который вырабатывается в печени, а также в кишечнике и почках в небольших количествах. В метаболизме холестерина в печени основная его часть применяется для синтеза желчных кислот. В роли атероматоза играют роль ЛПНП, которые считают атерогенными, а ЛПВП -

неатерогенными. В виде желчных кислот холестерин выводится из организма. В патофизиологических механизмах ЛПНП участвуют в перемещении холестерина в ткани из печени или желудочно-кишечного тракта, и, напротив, ЛПВП, осуществляют обратное. Холестерин в организме человека выполняет другие витальные функции, как-то: участие в синтезе витамина D, стероидных гормонов надпочечников и половых желез, он необходим для нормальной работы иммунной системы [109, 132, 149, 167, 168, 170, 171, 195, 207, 232, 261, 284, 290, 308, 338].

Холестерин является неотъемлемой структурной частью головного мозга, входя в состав белого вещества (14%), миелиновых волокон (22%) и составляя почти четверть от всех его липидов. Достаточное содержание холестерина необходимо для нормального функционирования адренергических и серотониновых рецепторов. В исследованиях было доказано, именно недостаток холестерина в серотониновых рецепторах приводит к развитию болезни Альцгеймера. Низкий уровень холестерина в организме может привести к ряду психических нарушений, таких как депрессия, агрессивное поведение, снижение интеллекта, суицидальные наклонности [207, 268].

Борьба с холестерином продолжается с начала двадцатого века. При этом, помимо гипохолестериновой диеты, широкое применение нашли липидснижающие препараты, составляя значительную долю мирового рынка кардиологических препаратов, войдя в число одних из самых назначаемых лекарственных средств в кардиологической практике. Применяются все более и более высокие дозы статинов, проводится комбинированная липидснижающая терапия, направленная на достижение целевых показателей липидов крови, которые ужесточаются с каждым годом. Несмотря на общую тенденцию, последние несколько лет появился ряд работ, в которых представлены доказательства, позволяющие сомневаться в основной ведущей роли холестерина как первичного предопределяющего фактора в поражении сосудов при атеросклерозе [169]. Также в ряде проведенных исследований было показано, что холестерин в еде и холестерин в бляшках — это разный холестерин, и нет прямой взаимосвязи между высокохолестериновой пищей и развитием атеросклероза [207,

268]. При этом клинические наблюдения показывают, что, несмотря на достижение целевых показателей липидограммы, все же происходит развитие и прогрессирование атеросклероза магистральных артерий. Нередки случаи, когда даже постоянный, с хорошим комплаенсом, длительный прием липидснижающих средств, сопровождается прогрессированием атеросклероза, являясь показателем отсутствия эффективности такого лечения. Более того, наблюдается ускорение прогрессирования атеросклероза при несбалансированной диете с низким содержанием белка, при длительном голодании, при психических и физических нагрузках.

С нашей точки зрения, вышеупомянутое несоответствие является свидетельством важного, а иногда и первостепенного значения наследственных факторов. Все больше генетических исследований доказывают этот факт. Так, к нарушению всего метаболизма холестерина приводят мутации генов, кодирующих ферменты, принимающих участие в его обмене. Мутация генов, отвечающих за кодирование рецепторов ЛПНП, может ассоциироваться с гиперхолестеринемией [32, 96, 97]. В связи с этим, генетические исследования и разработка прогностических тест-систем являются перспективными направлениями в изучении данного заболевания.

В пользу «холестериновой теории» свидетельствует тот факт, что холестерин является преобладающим компонентом липидов атером, а гиперхолестеринемия была диагностирована в 50% случаев пациентов с атеросклерозом. Однако, учитывая, что гиперхолестеринемия не является обязательным признаком при атеросклерозе, возникает закономерный вопрос - все же что является триггерным механизмом в цепи патофизиологических процессов при формировании и прогрессировании атером? И возможно ли существование дополнительного фактора риска, не учтенного ранее, который при определенных обстоятельствах может сыграть решающую роль и стать пусковым моментом в патогенезе атеросклероза? Некоторые авторы трактуют нарушение метаболизма холестерина при атеросклерозе как один из неосновных и необязательных механизмов в этиологии и патофизиологии этого заболевания [169].

В ряде опубликованных в последние годы работ доказана роль сортина и PCSK9 в развитии и прогрессировании атеросклероза магистральных артерий различных локализаций (в частности, коронарных, сонных артерий) [11, 16, 138, 155, 190, 244, 266, 292]. Патология эссенциальных полиеновых жирных кислот также входит в одну из теорий развития атеросклероза, в которой также отведено значительное место воспалению. В развитии этого процесса основную роль играет окислительный стресс, по мнению большинства исследователей. Блокада апоВ-100, согласно этой теории, является биохимической основой атеросклероза. Повышение уровня ЛПНП и перекисных жирных кислот приводит к их захватыванию макрофагами. Активируются механизмы воспаления, приводя к выработке биологически активных веществ, таких как СРБ, фибриноген, гаптоглобин, сывороточная амилаза А и других. Нейтрофилы и моноциты активно поступают в очаг воспаления. Тромбоциты агрегируют на поверхности эндотелия, что происходит в результате усиления синтеза фактора активации тромбоцитов макрофагами. Данный процесс может привести к развитию осложненных атером и формированию атеротромбоза [150]. В ряде работ было доказано значение цистатина С как маркера активного атеросклероза [10].

В других исследованиях было показано, что лица с метаболическим синдромом имеют повышенный риск атеросклероза. В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь развития и прогрессирования атеросклероза и метаболического синдрома. По данным различных многоцентровых международных исследований, распространенность его среди взрослого населения составляет 10-40%, показатели варьируют в зависимости от географического региона и особенностей питания. При этом сам по себе каждый из признаков, входящих в метаболический синдром, является доказанным фактором риска ССЗ. Метаболический синдром - не специфическое заболевание; он сочетает в себе ряд патологических признаков: АГ, увеличение окружности живота, дислипидемию (снижение уровня ЛПВП, повышение триглицеридов), гипергликемию. В случае наличия 3 факторов метаболический синдром подтверждается [26, 31, 151, 153].

У пациентов с метаболическим синдромом диагностируются изменения функции печени и поджелудочной железы, а также гистологические изменения в аорте, как при атеросклерозе. Показано, что при метаболическом синдроме наблюдается окислительное повреждение митохондриальной ДНК и липопротеинов, происходит стресс-активация макрофагов, вследствие чего активируется их апоптоз. Эти патофизиологические процессы приводят к пролиферации гладкомышечных клеток интима к образованию нестабильных атером в артериях. Однако до сих пор не выяснено, что играет первостепенную роль и что является пусковым моментом в патогенезе - геномные повреждения митохондриальной ДНК или их вторичное повреждение [148, 167, 208].

Следует отметить, что окислительному стрессу и его влиянию многие авторы уделяют большое внимание при изучении факторов риска в патогенезе атеросклероза. Так, в ряде публикаций показана роль ксантиноксидазы. Ксантиноксидаза является одним из основных ферментов, участвующих в синтезе мочевой кислоты и катализирующих деградацию пуриновых соединений. Ксантиноксидаза необходима для синтеза активных форм кислорода при различных заболеваниях [127].

Продолжая исследования окислительного стресса как ведущего патогенетического механизма развития атеросклероза, рядом авторов было показано важное значение миелопероксидазы – белка класса пероксидаз, роль которого имеет значение в патогенезе и прогрессировании атеросклероза магистральных артерий. Данный фермент - один из доказанных маркеров атеросклероза магистральных артерий. В организме миелопероксидаза выполняет функцию образования активных форм кислорода, поступающих в кровь, является важным белком клеток-нейтрофилов и имеет бактерицидные свойства. Именно поэтому в данном случае нейтрофилы и имеющиеся в них оксиданты являются неотъемлемым звеном в патогенезе воспалительного синдрома при атеросклерозе магистральных артерий. В проведенных исследованиях была доказана прямая взаимосвязь между увеличением количества нейтрофилов и повышением риска развития атеросклероза, а также его осложнений. Так, у пациентов с патологией



ССЗ наблюдалось повышения уровня нейтрофилов в сыворотке крови, а также повышенная их концентрация в очагах воспаления непосредственно в артериальной сосудистой стенке. Было показано, что повышение уровня активности миелопероксидазы связано с тяжестью клинических проявлений атеросклероза (прямая корреляционная связь). И, напротив, снижение риска ССЗ происходило при снижении активности миелопероксидазы и снижении активности клеточного иммунитета [291, 304].

Описана патофизиологическая роль участия миелопероксидазы также в других патологических механизмах, связанных с поражением ССС: при стенозах коронарных артерий, при снижении сократимости ЛЖ, прогрессировании ХСН, оказывая влияние на уровень натрийуретического пептида в головном мозге [304].

Таким образом, благодаря вышеперечисленным исследованиям, было установлено, что воспаление является неотъемлемой частью патогенетических механизмов на всех этапах развития и прогрессирования атеросклероза. До сих пор выясняется и уточняется значение отдельных медиаторов воспаления.

Кроме того, дополнением к воспалительной теории служит «железная» теория патогенеза атеросклероза. Она была предложена в связи с тем, что при патологоанатомическом исследовании было обнаружено избыточное количество железа в атеромах. В экспериментальных работах на животных было выявлено избыточное накопление микроэлементов – железа, а также цинка в сердце и магистральных сосудах при прогрессировании атеросклероза. Одной из функций железа в организме является активация процесса перекисного окисления липидов, за счет чего происходит увеличение синтеза медиаторов воспаления. Так, имеются данные о корреляции снижения содержания железа в организме человека или животных (например, при анемии) со снижением риска развития атеросклероза. Ряд исследований продемонстрировал противоположные результаты, включив анемию в число факторов риска развития ССЗ [163, 272, 331].

Еще к одной из теорий развития и прогрессирования атеросклероза относится теория эндогенных интоксикаций. Продукты окислительного стресса являются самыми распространенными эндогенными токсинами. Понятие «эндогенная

интоксикация» включает в себя полипатогенный полиэтиологичный синдром, сопровождающийся накоплением эндотоксинов - продуктов обмена веществ в тканях и биологических жидкостях, что является следствием патологии механизмов их детоксикации или их биотрансформации. В результате длительного их присутствия в организме наблюдается хроническая интоксикация. Наиболее часто эндогенная интоксикация может быть связана с увеличением продуктов нормального или измененного обмена веществ (например, билирубина, лактата, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, кетоновых тел, аммиака). Кроме того, возможно развитие интоксикации при всасывании из желудочно-кишечного тракта токсических продуктов распада клеток (например, фенола, катионных белков, миоглобина и других) [212, 238].

При интоксикации повреждение тканей проявляется в виде некроза и апоптоза, с дальнейшим развитием фиброза. Канцерогенез, мутагенез, фотоаллергия, гемолиз эритроцитов – те патологические состояния, которые становятся результатом активации в клетках свободнорадикальных процессов [174, 208, 212, 238, 283, 298]. Нарушается активность и структура многих важных ферментов. Все вышеперечисленные изменения могут привести к развитию цепи патогенетических механизмов, приводящих к атероматозу. Однако и теория эндогенных интоксикаций не дает ответа на основополагающий вопрос о первопричине развития атеросклероза магистральных артерий.

В теории окислительного стресса, дополняя ее, ряд авторов отмечает роль гомоцистеина и мочевой кислоты на развитие атеросклероза. Гипергомоцистемия является доказанными фактором риска ССЗ, сосудистых заболеваний головного мозга, а также фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза магистральных артерий. Увеличение уровня гомоцистеина в плазме крови является доказанным фактором тромбообразования и повреждения эндотелия артериальной стенки, причем этот показатель даже более чувствительный, чем гиперхолестеринемия. Гомоцистеин, совместно с другими эндотоксинами, увеличиваясь при хроническом нарушении обменных процессов, приводит к

достоверному увеличению риска развития ССЗ, особенно с возрастом [53, 56, 72, 74, 89].

Экспериментальные исследования проводились рядом ученых на животных для доказательства и уточнения теорий развития атеросклероза [157]. Так, известны эксперименты на крысах и обезьянах, включали в том числе вживление лески в брюшную аорту. При этом животных кормили пищей с повышенным содержанием холестерина, а также витамином D2 (Beere P.A., 1992). При этом наиболее показательным были повышение уровня триглицеридов, ЛПНП, мочевой кислоты, а не самого холестерина. Отмечалось уменьшение ЛПВП. Воспалительный процесс, который формировался в ответ на присутствие инородного тела – лески – приводил к развитию атеромы в этом участке сосуда, что сопровождалось также локальным повышением содержания микроэлементов – железа, цинка, кальция, хрома. Холестерин в плазме крови был стабилен, что свидетельствовало о способности организма крыс к регуляции уровня холестерина путем выведения его избыточного количества. Таким образом, в экспериментах была подтверждена роль накопления микроэлементов, а также эндогенной интоксикации в патогенезе атеросклероза.

Экспериментальные исследования у людей по понятным причинам были ограничены и в основном затрагивали в изучения состава микроэлементов в аорте и других магистральных артериях при аутопсии у пожилых людей, умерших от сердечно-сосудистых осложнений (Garg P.K., 2018). В этих исследованиях также была подчеркнута роль железа и цинка в формировании атером. Так, при изучении состава аорты и других магистральных артерий на поверхности атеросклеротических бляшек выявлено более низкое содержание железа и цинка, чем под ними или в интактном эндотелии тех же артерий. Наибольшие значения концентраций указанных микроэлементов были получены в области воспаления непосредственно под атеромой.

Среди всех многообразных теорий развития атеросклероза, где выявленные патогенетические механизмы описаны подробно, проиллюстрированы экспериментами, при анализе возникает правомерный вопрос: возможно ли такое,

что существует не учтенный ранее, дополнительный фактор, который также принимает участие в цепи патогенетических механизмов, приводящих к развитию и прогрессированию атеросклероза? И если да, то какой? Необходимо отметить, что во всех существующих на сегодняшний момент теориях развития атеросклероза нет упоминания о возможном воздействии механическими факторами на стенку артериальных сосудов (дополнительное растяжение увеличенной пульсовой волной). Упоминания о воздействии механических факторов стенку артерий, возникающих при прохождении волны 1ПЭС или после длительного RR интервала ЭКГ при ФП, в литературе не встречается. Анализ внутриартериальной гемодинамики с помощью методов УЗДГ, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий с помощью цифровых АКГ и СГ при данных нарушениях ритма не проводился, а также взаимосвязь с развитием и прогрессированием атеросклероза магистральных артерий не выявлялась. Ранее это было описано в наших работах [192, 193].

Анатомически зрелая атеросклеротическая бляшка состоит из липидного ядра, окруженного соединительнотканной капсулой. Стабильность бляшки зависит от толщины и прочности фиброзной покрышки. При этом наиболее уязвимый участок – это место перехода фиброзной покрышки в здоровую ткань. Логично возникает вопрос: возможно ли повреждение этого слабого участка механическими факторами внутри сосуда? Не приведет ли механическое воздействие волны 1ПЭС к травматизации и фрагментации бляшки? Ответов на данные вопросы в литературе не найдено.

По мере роста бляшки происходит ее васкуляризация, кальцификация и плазматическое пропитывание. Возможно кровоизлияние в бляшку, что сопровождается увеличением ее размеров. При этом происходит местное усиление тромбообразования, вплоть до разрушения бляшки и выхода ее содержимого в просвет сосуда. Возникновение тромботической окклюзии приводит к развитию инфаркта в зоне, кровоснабжаемой данной артерией. В случае разрыва бляшки возможна эмболизация ее частями дистальных отделов артерии. Данный патогенетический механизм изучен довольно полно. Однако в литературе нет

данных об оценке гемодинамики магистральных артерий при нарушениях ритма в области интактной артерии или на уже сформировавшейся бляшке. Не описано влияние воздействия механических факторов повреждения увеличенной пульсовой волны, возникающий в 1ПЭС или после длительной паузы между кардиоциклами при ФП.

Клинические проявления атеросклероза зависят от его локализации. Так, при атеросклерозе коронарных артерий развивается ИБС, при поражении артерий головного мозга – дисциркуляторная энцефалопатия, ТИА, при атеросклерозе артерий нижних конечностей – перемежающаяся хромота, при поражении почечных артерий – вторичная артериальная гипертензия (вазореальная).

Рекомендации по диагностике атеросклероза включают определение липидного спектра крови (обращают внимание на возрастание уровня холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов, снижение ЛПВП), УЗИ магистральных артерий (обращают внимание на утолщение КИМ, на локализацию и структуру бляшек, определяют процент стеноза), ангиографию и радионуклидные методы исследования. Необходимо отметить, что в план обследования при атеросклерозе не входит определение наличия нарушений ритма (ЭС, ФП), поскольку до сих пор они не являются факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза магистральных артерий.

Суммируя все вышесказанное, до сих пор остается не совсем ясно, что же является дополнительным пусковым моментом для развития атеросклероза? И почему при наличии одинаковых традиционных факторов риска развития атеросклероза магистральных артерий у одного человека этот процесс развивается, а у другого нет? Или по какой причине у одного пациента при всех прочих равных условиях прогрессирование атеросклероза происходит быстрее, приводя к возникновению гемодинамически значимых стенозов различных локализаций? А у другого процесс происходит медленно, и в контрольных исследованиях процент стеноза не прогрессирует с годами. Ответ на этот вопрос, с нашей точки зрения, таков. Существует дополнительный фактор риска, который ранее не был учтен. Причем этот дополнительный фактор при определенных условиях может стать как

раз тем самым триггером развития и прогрессирования атеросклероза. Кроме того, этот же фактор может стать непосредственной причиной осложнений атеросклеротического поражения сосудов, приводя к надрывам, фрагментации уже имеющихся бляшек, с последующей тромбоэмболией дистальных отделов. Все вышеперечисленные факты обусловили наш интерес к изучению и выявлению возможного дополнительного фактора риска атеросклероза. Если его станет возможным учитывать, то картина развития атеросклероза предстанет более полно, и это позволит обеспечить более эффективную профилактику и лечение данного заболевания.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования включал три основных этапа.

#### I этап

<p><b>Клинический I этап</b> - анализ исходных данных изучаемой когорты 780 больных, распределение их по группам. Анализ данных у контрольной группы (106 человек).</p>	
<p><b>Критерии включения в основную группу:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мужской или женский пол.</li> <li>2. Возраст 18 лет и старше.</li> <li>3. ЭС 700 и более в сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ или ФП постоянной формы.</li> <li>4. Госпитализация на обследование или лечение в Клиники СамГМУ.</li> <li>5. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.</li> </ol> <p><b>Критерии включения в группу контроля:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Мужской или женский пол.</li> <li>2. Возраст 18 лет и старше.</li> <li>3. Отсутствие ФП и ЭС менее 700 в сутки.</li> </ol>	<p><b>Критерии невключения:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Устойчивая АГ с уровнем АД, превышающим 160 и 100 мм рт.ст.</li> <li>2. Наследственная гиперхолестеринемия.</li> <li>3. Хроническая болезнь почек с СКФ менее 60 мл/мин.</li> <li>4. ХСН NYHA III ф.кл. и выше.</li> <li>6. Хронические очаги инфекции.</li> <li>7. Выявленные признаки внутрисердечного тромбоза.</li> <li>8. ХОБЛ более, чем легкой степени тяжести.</li> <li>9. Гематологические заболевания, ассоциированные с синдромом гиперкоагуляции.</li> <li>11. ИМ, ОНМК, ТИА в анамнезе давностью менее 1 года.</li> <li>12. Аневризма аорты или верхушки ЛЖ.</li> <li>13. Искусственные клапаны сердца.</li> <li>14. Клапанная форма ФП.</li> <li>15. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей более I стадии по Фонтейну-Покровскому.</li> <li>16. Гемодинамически значимые стенозы каротидной бифуркации.</li> <li>17. КМП.</li> </ol>

## II этап

**Клинический II проспективный этап** – наблюдение в течение 1 года за больными. Контрольные визиты: 6 месяцев, 12 месяцев от момента начала наблюдения. Комбинированные конечные точки: развившиеся ишемические сосудистые эпизоды в различных артериальных бассейнах в течение 1 года: церебральные ишемические события, ИМ, случаи эмболии в других сосудистых регионах.

## III этап

**Экспериментальный III этап** - проведение серии экспериментов с использованием разработанных и запатентованных нами полезных моделей - «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии».

Работа состоит из основных частей – клинической (I этап и проспективный II этап) и экспериментальной (III этап). Клиническая часть выполнена на базе Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, в отделениях кардиологии, функциональной диагностики и факультетской хирургии.

Работа основана на результатах комплексного обследования и лечения 780 больных с ЭС и ФП, которые были отобраны согласно вышеописанным критериям включения и невключения. Группу контроля составили 106 пациентов, без ФП и с ЭС менее 700 в сутки. Пациенты, вошедшие в исследование, находились на стационарном лечении в отделениях кардиологии и факультетской хирургии клиник СамГМУ в период с 2016 по 2022 гг.

### 2.2. Клиническая характеристика групп

Все больные, вошедшие в исследование (886 человек) были госпитализированы в плановом порядке с целью верификации ИБС, уточнения функционального класса стабильной стенокардии напряжения и определения целесообразности проведения хирургической коррекции атеросклеротического



поражения коронарных артерий в случае его обнаружения (ЧКВ и стентирования или операции аорто-коронарного шунтирования).

Пациенты основной группы (780 человек) были разделены на две группы в зависимости от выявленных у них нарушений ритма.

1 группа (634 человека) – пациенты с ЭС  $\geq 700$  в сутки.

2 группа (146 человек) – пациенты с постоянной формой ФП.

За пограничное значение – 700 ЭС в сутки - в качестве включения пациентов в 1 группу было принято значение количество ЭС в сутки 700 и более, а в группу контроля менее 700, поскольку предварительно был проведен анализ ROC-кривых для поиска наиболее оптимального значения Cut-off интервала в отношении исходов для значения AUC=0,830 в отношении специфичности / чувствительности. Кривые пересекаются при значении 700 ЭС в сутки. Таким образом, это значение дает оптимальное соотношение между специфичностью и чувствительностью.

Пациенты 1 группы были разделены на две подгруппы 1А и 1Б по выявленному варианту ЭС, в зависимости от времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, вне зависимости от локализации эктопического центра. При этом в обеих подгруппах были пациенты с наджелудочковой и желудочковой ЭС, однако в основе деления на подгруппы был заложен принцип биомеханики, а именно определялся момент систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, поскольку именно этот признак, по нашему мнению, имел ведущее значение при дальнейших расчетах анализируемых параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий. Так, в 1А подгруппу (192 человека) мы включили больных с «ранним» вариантом ЭС, при которой систола желудочков ЭС возникала до пика ТК (пик E на ЭхоКГ). К 1Б подгруппе были отнесены пациенты с «поздним» вариантом ЭС (442 человека), при которой систола желудочков ЭС возникала после пика ТК (пик E на ЭхоКГ) в кардиоцикле. Группы по количеству больных несколько отличались, поскольку выделенный нами «ранний» вариант ЭС является более редким.

Если проводить еще более детальную градацию ЭС, основанную на этом же принципе, то можно в каждой из выделенных групп определить более точно

момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Так, среди «ранней» ЭС часть из них возникает в фазу изоволюмического снижения внутрижелудочкового давления до открытия митрального клапана, часть – в фазу быстрого наполнения до пика ТК (пика E на ЭхоКГ). При подготовке нашей работы при анализе параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий, оказалось, что различие в параметрах биомеханики и кинетики между этими вариантами «ранней» ЭС незначительные, и наиболее рационально для подсчета результатов было их объединение. Аналогично, среди «позднего» варианта ЭС, у одних больных в кардиоцикле систола желудочков ЭС возникала в фазу быстрого наполнения желудочков после пика ТК, а у части – в фазу медленного наполнения желудочков. Однако при дальнейшем анализе особенностей динамики различия параметров биомеханики сердца, гемодинамики и кинетики магистральных артерий в 1ПЭС оказалось, что данные отличаются незначительно. Поэтому для удобства подсчета результатов и анализа различий оказалось объективным объединить их вместе в «поздний» вариант ЭС.

Деление на подгруппы во 2 группе проводилось в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ при ФП. Так, во 2А подгруппу вошли пациенты с постоянной формой ФП, при которой максимальная продолжительность RR интервала была менее 1,5 секунд (74 человека). Во 2Б подгруппу (72 человека) мы включили больных с постоянной формой ФП, с продолжительностью максимального RR интервала от 1,5 секунд и более. За градацию по подгруппам пациентов 2 группы с ФП было принято значение 1,5 секунды, поскольку предварительно был проведен анализ ROC-кривых для поиска наиболее оптимального значения Cut-off интервала в отношении исходов для значения AUC=0,841 в отношении специфичности / чувствительности. Кривые пересекаются при значении 1,5 секунды. Это значение дает оптимальное соотношение между специфичностью и чувствительностью.

Итоговое распределение пациентов по группам представлено на рисунке 1.

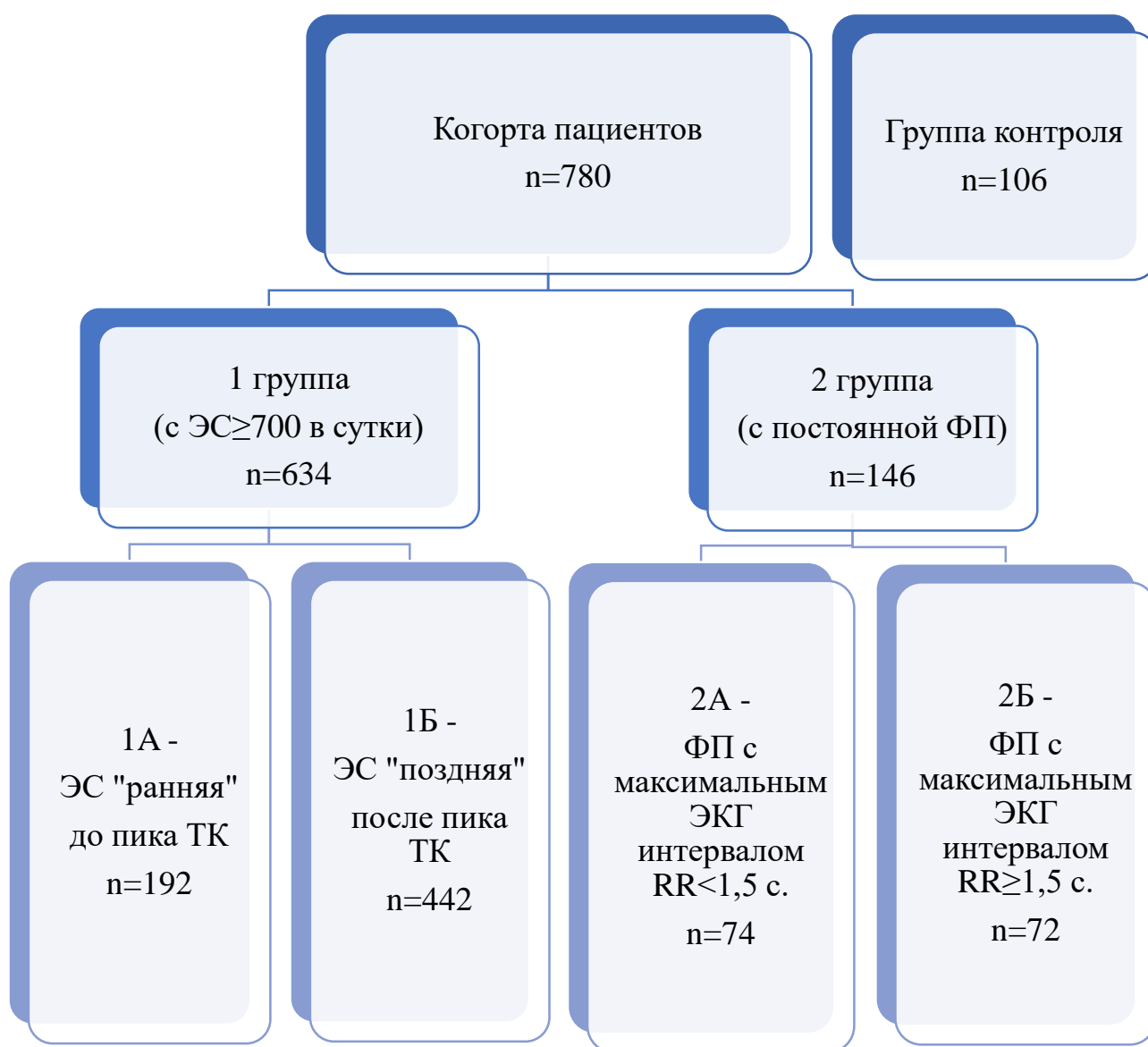


Рисунок 1 - Распределение пациентов по группам

Всем 886 пациентам проводилось стационарное обследование и лечение в течение 3-10 суток. Среди 780 пациентов основной группы, принявших участие в исследовании, было 400 (51,3%) мужчин и 380 (48,7%) женщин. Возраст больных колебался от 36 до 82 лет.

При сборе жалоб особое внимание уделяли наличию признаков нарушения мозгового и коронарного кровотока, а также регионарного кровотока нижних конечностей. Кроме того, обращали внимание на жалобы, которыми могли сопровождаться нарушения сердечного ритма: ощущение перебоев в работе сердца, чувство остановки сердца, чувство толчка в грудной клетке и другие. При

этом часть больных из обеих групп, несмотря на наличие у них нарушений ритма, жалоб не предъявляли.

При сборе анамнеза обращали внимание на наличие и тяжесть сопутствующей патологии, традиционные факторы риска артериальных тромботических осложнений и атеросклероза (АГ, привычные интоксикации, наследственность, СД), а также верифицированные ИИ, ТИА, ИМ, дистальные артериальные эмболии в анамнезе. Важно отметить, что на этапе отбора больных для исследования мы постарались минимизировать воздействие традиционных факторов риска атеросклероза и кардиоцеребральных осложнений. Так, были исключены пациенты с наследственными гиперхолестеринемиями, гематологическими заболеваниями, внутрисердечным тромбозом, протезированными клапанами, аневризмами сердца и аорты и другие. При этом по сопутствующей патологии и тяжести клинических проявлений анализируемой патологии пациенты 1А, 1Б подгрупп были равнозначны (таблица 1).

Таблица 1 - Клиническая характеристика пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
Возраст, медиана, лет, (Q1; Q3) <sup>1</sup>		64 (59; 69)	64 (58; 68)	62 (55; 67)	H=5,755 p=0,056
Пол, n (%) <sup>2</sup>	ж	94 (49,0)	216 (48,9)	52 (49,1)	$\chi^2 = 0,001$ df = 2 p = 0,999
	м	98 (51,0)	226 (51,1)	54 (50,9)	
Курение, n (%) <sup>2</sup>	Да	39 (20,3)	97 (22,0)	22 (20,8)	$\chi^2 = 0,239$ df = 2 p = 0,887
Артериальная гипертензия, n (%) <sup>2</sup>	1 степени	78 (40,6)	174 (39,4)	44 (41,5)	$\chi^2 = 1,358$ df = 4 p = 0,852
	2 степени	98 (51,0)	224 (50,7)	55 (51,9)	
	Нет	16 (8,3)	44 (10,0)	7 (6,6)	
ИМТ, медиана, (Q1, Q3) <sup>1</sup>		27 (24; 31)	27 (23; 31)	27 (23; 30)	H=0,033 p=0,983
ХОБЛ, n (%) <sup>2</sup>	Да	36 (18,8)	88 (19,9)	17 (16,0)	$\chi^2 = 0,847$ df = 2 p = 0,655

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
СД 2 типа, n (%) <sup>2</sup>	Да	20 (10,4)	48 (10,9)	18 (17,0)	$\chi^2 = 3,486$ df = 2 p = 0,175
ХБП, n (%) <sup>2</sup>	1 стадии	26 (13,5)	57 (12,9)	15 (14,2)	$\chi^2 = 0,192$ df = 4 p = 0,996
	2 стадии	17 (8,9)	41 (9,3)	9 (8,5)	
	Нет	149 (77,6)	344 (77,8)	82 (77,4)	
ХСН: NYHA I, n (%) <sup>2</sup>	Да	115 (59,9)	238 (53,9)	61 (57,6)	$\chi^2 = 2,116$ df = 2 p = 0,347
ХСН: NYHA II, n (%) <sup>2</sup>	Да	77 (40,1)	204 (46,2)	45 (42,5)	$\chi^2 = 2,116$ df = 2 p = 0,348
Стабильная стенокардия напряжения, n (%) <sup>2</sup>	I ФК	95 (49,5)	220 (49,8)	54 (50,9)	$\chi^2 = 0,452$ df = 4 p = 0,978
	II ФК	65 (33,9)	154 (34,8)	34 (32,1)	
	Нет	32 (16,7)	68 (15,4)	18 (17,0)	
ИМ в анамнезе, n (%) <sup>2</sup>	Да	38 (19,8)	87 (19,7)	21 (19,8)	$\chi^2 = 0,676$ df = 4 p = 0,954
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%) <sup>2</sup>	Да	13 (6,8)	34 (7,7)	7 (6,6)	$\chi^2 = 0,256$ df = 2 p = 0,880
Дистальные эмболии в анамнезе, n (%) <sup>2</sup>	Да	1 (0,5)	3 (0,7)	1 (0,9)	$\chi^2 = 0,182$ df = 2 p = 0,913

<sup>1</sup> Критерий Краскела-Уоллиса; <sup>2</sup>  $\chi^2$ -тест Пирсона

Аналогично мы провели сравнение параметров сопутствующей патологии для больных 2А и 2Б подгрупп с контрольной группой (таблица 2).

Таблица 2 - Клиническая характеристика пациентов 2А, 2Б подгрупп и контрольной группы

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
Возраст, лет, среднее (SD) <sup>1</sup>		63,6 (7,2)	63,9 (7,4)	61,7 (8,1)	F=2,302 p=0,102
Пол, n (%) <sup>2</sup>	ж	36 (48,7)	34 (47,2)	52 (49,1)	$\chi^2 = 0,060$ df = 2,000 p = 0,970
	м	38 (51,4)	38 (52,8)	54 (50,9)	
Курение, n (%) <sup>2</sup>	Да	15 (20,3)	15 (20,8)	22 (20,8)	$\chi^2 = 0,009$ df = 2,000 p = 0,996
Артериальная гипертензия, n (%) <sup>2</sup>	1 степени	31 (41,9)	29 (40,3)	44 (41,5)	$\chi^2 = 0,507$ df = 4,000 p = 0,973
	2 степени	39 (52,7)	37 (51,4)	55 (51,9)	
	Нет	4 (5,4)	6 (8,3)	7 (6,6)	
ИМТ, медиана (Q1, Q3) <sup>3</sup>		28 (23,3; 31)	28 (25; 31,3)	27 (23,3; 30)	H=1,789 p=0,409
ХОБЛ, n (%) <sup>2</sup>	Да	15 (20,3)	14 (19,4)	17 (16,0)	$\chi^2 = 0,619$ df = 2,000 p = 0,734
СД 2 типа, n (%) <sup>2</sup>	Да	8 (10,8)	8 (11,1)	18 (17,0)	$\chi^2 = 1,911$ df = 2,000 p = 0,385
ХБП, n (%) <sup>2</sup>	Нет	56 (75,7)	57 (79,2)	82 (77,4)	$\chi^2 = 0,471$ df = 4,000 p = 0,976
	1 стадии	10 (13,5)	9 (12,5)	15 (14,2)	
	2 стадии	8 (10,8)	6 (8,3)	9 (8,5)	
ХСН: NYHA I, n (%) <sup>2</sup>	Да	43 (58,1)	39 (54,2)	61 (57,6)	$\chi^2 = 0,279$ df = 2,000 p = 0,870
ХСН: NYHA II, n (%) <sup>2</sup>	Да	31 (41,9)	33 (45,8)	45 (42,5)	
Стабильная стенокардия напряжения, n (%) <sup>2</sup>	Нет	12 (16,2)	10 (13,9)	18 (17,0)	$\chi^2 = 1,041$ df = 4,000 p = 0,904
	I ФК	35 (47,3)	34 (47,2)	54 (50,9)	
	II ФК	27 (36,5)	28 (38,9)	34 (32,1)	
ИМ в анамнезе, n (%) <sup>2</sup>	Да	15 (20,3)	14 (19,4)	21 (19,8)	$\chi^2 = 0,016$ df = 2,000 p = 0,992
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%) <sup>2</sup>	Да	5 (6,8)	4 (5,6)	7 (6,6)	$\chi^2 = 0,108$ df = 2,000 p = 0,947

Показатель	Категория	Группа			Статистика
		2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
Дистальные эмболии в анамнезе, n (%) <sup>2</sup>	Да	1 (1,4)	0 (0)	1 (0,9)	$\chi^2 = 0,899$ df = 2,000 p = 0,638

<sup>1</sup> 1-факторная ANOVA; <sup>2</sup>  $\chi^2$ -тест Пирсона; <sup>3</sup> Критерий Краскела-Уоллиса

Таким образом, по основным показателям исходно подгруппы пациентов были равнозначны. То есть основное различие между подгруппами 1А и 1Б заключалось именно в характеристике диагностированной ЭС, а именно моменте возникновения систолы желудочков ЭС по отношению к кардиоциклу (до или после пика ТК), а между подгруппами 2А и 2Б – в максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ при ФП.

### 2.3. Методы обследования

При физикальном обследовании сердца определяли наличие аритмии, подсчитывали ЧСС, при аускультации сосудов - наличие шума в проекции сонных или подключичных артерий, на обеих руках проводили измерение АД. Определяли индекс массы тела и наличие абдоминального ожирения. Обращали внимание на физикальные признаки ХСН. Всех пациентов осматривал кардиолог, невролог, ангиохирург. Невролог определял неврологический дефицит, наличие неврологических расстройств и степень их выраженности. Ангиохирург определял признаки атеросклеротического поражения артерий различных локализаций.

Всем больным проводились обязательные лабораторные исследования, включавшие общий анализ крови с подсчетом лейкоформулы и тромбоцитов, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением мочевины, креатинина и его клиренса, глюкозы, АЛАТ, АСАТ, билирубина, фибриногена, протромбинового времени, антитромбина III, ПТИ, МНО, АЧТВ, МВ-КФК, тропонина Т, миоглобина, липидного спектра (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП,

индекс атерогенности, триглицериды). Выполнялись ЭКГ, рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции.

При этом по основным показателям крови пациенты были равнозначны, включая показатели липидного спектра (рисунок 2).

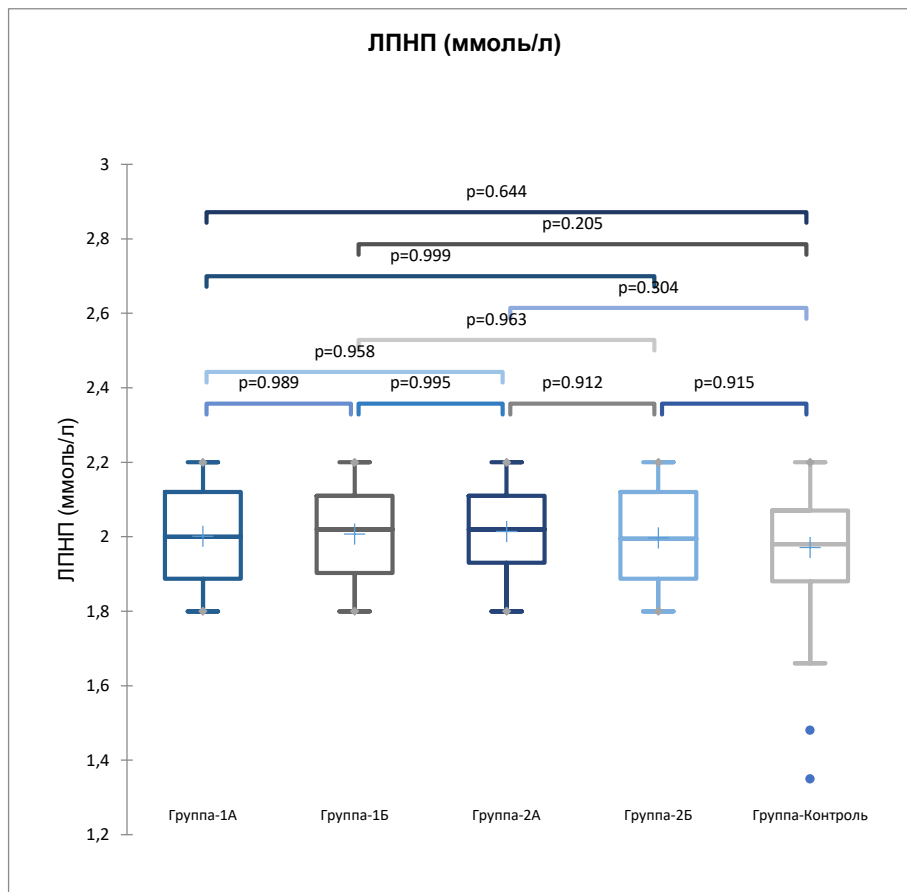


Рисунок 2 – Показатели ЛПНП (ммоль/л) у пациентов подгрупп 1А, 1Б, 2А, 2Б ( $p > 0,05$ )

Для выявления признаков атеросклероза различных локализаций и диагностики нарушений сердечного ритма проводились инструментальные методы исследования. Так, всем пациентам была проведена трансторакальная ЭхоКГ минимум двукратно при поступлении в стационар и перед выпиской. Чреспищеводная ЭхоКГ была выполнена всем 146 пациентам с постоянной формой ФП 2А и 2Б подгрупп во время госпитализации однократно на первом этапе исследования; 12 и 10 пациентам этих групп соответственно в течение 1 года от начала исследования (на втором этапе) при их повторной госпитализации. Поскольку в перечень стандартных методов обследования пациентов с ЭС и стабильной стенокардией напряжения чреспищеводная ЭхоКГ не входит, то среди



пациентов 1А, 1Б подгрупп, у больных контрольной группы это исследование было проведено не всем пациентам (17, 34 и 12 пациентам соответственно). При выполнении как трансторакальной, так и чреспищеводной ЭхоКГ особое внимание уделялось наличию признаков внутрисердечного тромбоза. Так, внутрисердечный тромбоз при обследовании был исключен у всех 886 пациентов.

На первом этапе исследования амбулаторно или при госпитализации всем 886 больным была проведена стресс-ЭхоКГ с лекарственным препаратом (добутамином или дипиридамолом), физической нагрузкой или чреспищеводной стимуляцией. Использовались стандартные протоколы и подготовка. Так, за 3 дня до исследования отменялись  $\beta$ -адреноблокаторы, за 1 день – нитраты. Протоколы нагрузки с велоэргометрией проводились в автоматическом режиме на оборудовании General Electric. Каждая ступень физической нагрузки продолжалась 2 минуты, в течение всего исследования регистрировалась ЭКГ, в начале и по окончании каждой ступени проводилась трансторакальная ЭхоКГ с записью кинопетель, а также дополнительные исследования в случае появления специфических жалоб (одышка, боли за грудиной, выраженная слабость и другие) или изменений на ЭКГ (депрессия или элевация сегмента ST, появление аллоритмий и другие). Для каждого пациента была рассчитана субмаксимальная ЧСС в зависимости от возраста. Тест проводили до достижения минимум 90% от субмаксимальной ЧСС. Досрочное прекращение проведения стресс теста было связано с появлением жалоб, выраженной гипертензивной реакцией на нагрузку, вышеперечисленными изменениями на ЭКГ и появлением зон гипо- или акинеза по данным ЭхоКГ. В случае наличия противопоказаний или невозможности проведения велоэргометрии выполнялось стресс-ЭхоКГ с лекарственным препаратом или чреспищеводной стимуляцией. У всех 886 пациентов стресс-ЭхоКГ тест был положительным.

Для уточнения функционального класса ХСН проводился тест с 6-минутной ходьбой. Так, критерием I функционального класса по NYHA было пройденное расстояние 426-550 метров, II – 301-425 метров. В исследование не вошли пациенты, имеющие ХСН NYHA III и выше.

Всем 886 пациентам была проведена коронарная ангиография в плановом порядке. При этом признаки атеросклероза коронарных артерий были диагностированы у большинства из них (таблицы 1, 2). Всем 886 больным было проведено суточное мониторирование ЭКГ по Холтер, из них 314 – по 2 и более раз при повторных обследованиях. Средняя продолжительность мониторирования составила 25,5 часов. Технически проведение 3-х суточного или 7-суточного Холтер ЭКГ было невозможно в связи с большой потребностью в данном исследовании других пациентов стационара, а также листом ожидания среди амбулаторных пациентов. При этом у пациентов 1 и контрольной групп при суточном мониторировании ЭКГ (в том числе у 288 при повторном исследовании) пароксизмальная ФП, трепетание предсердий или пароксизмальные тахикардии не были зарегистрированы. Кроме того, об отсутствии вышеперечисленных аритмий мы могли судить из данных расспроса пациентов (у них отсутствовали типичные жалобы при ФП), а также данных анамнеза (в выполненных ранее исследованиях – суточном мониторировании ЭКГ или при обычной регистрации ЭКГ данные нарушения ритма ни разу не были зарегистрированы).

Выполнялись УЗДГ БЦС; УЗДГ артерий нижних конечностей; УЗДГ почечных артерий и абдоминального отдела аорты; цифровые АКГ и СГ магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени). По показаниям выполнялись транскраниальная доплерография, УЗИ почек, щитовидной железы, КТ надпочечников, КТ или МРТ головного мозга, панцеребральная ангиография.

Так, исходно подгруппы при сравнении параметров инструментальных данных исследований по большинству основных показателей были равнозначны между подгруппами 1 и 2 групп (таблицы 3, 4).

Таблица 3 - Инструментальные данные пациентов 1 и контрольной групп

Показатель	Группа			Статистика
	1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
Нарушение локальной сократимости ЛЖ, n (%)	48 (25,0)	48 (25,0)	20 (18,9)	$\chi^2 = 5,516$ df = 2,000 p = 0,063
Стенозы по данным КАГ, n (%)	160 (83,3)	160 (83,3)	88 (83,0)	$\chi^2 = 0,263$ df = 2,000 p = 0,877
УЗДГ БЦС: Гемодинамически не значимый стеноз, n (%)	67 (34,9)	67 (34,9)	38 (35,9)	$\chi^2 = 0,027$ df = 2,000 p = 0,986
УЗДГ БЦС: Бляшка III Б, n (%)	31 (16,2)	31 (16,2)	16 (15,1)	$\chi^2 = 0,061$ df = 2,000 p = 0,970
УЗДГ АНК: Гемодинамически не значимый стеноз, n (%)	21 (10,9)	21 (10,9)	13 (12,3)	$\chi^2 = 0,174$ df = 2,000 p = 0,917

Таблица 4 - Инструментальные данные пациентов 2 и контрольной групп

Показатель	Группа			Статистика
	2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
Нарушение локальной сократимости ЛЖ, n (%)	16 (21,6)	18 (25,0)	20 (18,9)	$\chi^2 = 0,960$ df = 2,000 p = 0,619
Стенозы по данным КАГ, n (%)	62 (83,8)	62 (86,1)	88 (83,0)	$\chi^2 = 0,316$ df = 2,000 p = 0,854
УЗДГ БЦС: Гемодинамически не значимый стеноз, n (%)	26 (35,1)	24 (33,3)	38 (35,9)	$\chi^2 = 0,122$ df = 2,000 p = 0,941
УЗДГ БЦС: Бляшка III Б, n (%)	11 (14,9)	12 (16,7)	16 (15,1)	$\chi^2 = 0,111$ df = 2,000 p = 0,946
УЗДГ АНК: Гемодинамически не значимый стеноз, n (%)	8 (10,8)	8 (11,1)	13 (12,3)	$\chi^2 = 0,106$ df = 2,000 p = 0,948

**Эхокардиография.** Всем больным проводилось ЭхоКГ исследование на ультразвуковом сканере Philips Affiniti 70G экспертного класса стандартным кардиодатчиком 2-3 МГц. Использовался В-режим, цветная доплерография, постоянно- и переменнo-волновой доплер, режим тканевого доплера.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась каждому пациенту как минимум двукратно – при поступлении в стационар и перед выпиской для контроля эффективности лечения. Определялась фракция выброса ЛЖ по Симпсону, размеры анатомических структур, наличие патологии сердца: гипертрофия левого желудочка, нарушения локальной сократимости, стенозы и недостаточность клапанов, давление в ЛА и другие. Особое внимание уделялось наличию зон нарушения локальной сократимости ЛЖ у пациентов, перенесших ИМ, исключению аневризм ЛЖ, признакам внутрисердечного тромбоза. Так, важно отметить, что аневризмы ЛЖ, аорты и внутрисердечный тромбоз были исключены у всех больных.

Также с помощью метода ЭхоКГ мы могли идентифицировать момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле - до или после пика ТК (пика E на ЭхоКГ) - что было важно для градации пациентов 1 группы.

Пример протокола трансторакальной ЭхоКГ представлен в приложении 1.

Чреспищеводная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом сканере Philips iE33 с использованием чреспищеводного датчика.

**Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов.** Для определения характера и степени выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий и позвоночных артерий всем больным проводилась УЗДГ БЦС [4].

Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере экспертного класса Philips Affiniti 70G с использованием мультислотного линейного датчика 4-10 МГц и мультислотного конвексного датчика 2,5-5 МГц. Использовались В-серошкальный режим, переменнo-волновая и цветная доплерография.

При наличии у больного ЭС, мы проводили измерение ЛСК и объемного кровотока на ОСА при прохождении регулярной пульсовой волны, ЭС, 1ПЭС. При наличии у пациента ФП, мы выполняли измерение ЛСК и объемного кровотока на

ОСА при пульсовой волне, идущей после максимальной продолжительности RR интервала.

При УЗДГ БЦС определяли наличие стеноза каротидной бифуркации и устья ВСА и процент стеноза по диаметру, протяженность бляшки, характер ее поверхности (ровная или неровная), а также тип бляшки. Оценивался диаметр, ход, наличие стенотических сужений или окклюзий позвоночных артерий, а также наличие бляшек и тип кровотока в подключичных артериях, брахиоцефальном стволе.

Для оценки стеноза устья ВСА мы пользовались оценкой его по диаметру ECST, 1991 (European Carotid Surgery Trial), а также международными шкалами диагностики стеноза по гемодинамике NASCET, 1998 (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и St. Mary's ratio.

За основу расчета процента стеноза по диаметру была взята формула ECST:

$$\% \text{ стеноза} = (1 - X/Y) \times 100\%, \text{ где}$$

X – внутренний диаметр артерии в области максимального стеноза,

Y – внешний диаметр артерии в области максимального стеноза.

Гемодинамически значимыми мы считали такие бляшки, стеноз по диаметру при которых составлял от 70% и более. При приближении к гемодинамически значимому стенозу устья ВСА ЛСК в месте максимального сужения при правильном ритме возрастала до 2,3 м/с. Однако так происходило не всегда, и в этом случае играло первостепенную роль соотношение скоростей и на уровне максимального стеноза и в месте до него. Поэтому для оценки степени стеноза по гемодинамике с помощью доплеровского режима измеряли систолическую и диастолическую ЛСК в ОСА на участке до бляшки, и максимальную систолическую и диастолическую ЛСК в месте максимального сужения.

При трактовке стеноза по NASCET систолическую ЛСК в месте максимального стеноза делили на систолическую ЛСК в ОСА (по формуле:  $V_{\text{сист. ВСА}}/V_{\text{сист. ОСА}}$ ), полученный коэффициент сверяли по таблице. Так, если указанное соотношение составляло менее 2 – стеноз менее 50%, 2-4 – стеноз 50-

69%, более 4 – стеноз 70-89%. При стенозах  $\geq 90\%$  и субокклюзии ВСА данное соотношение является вариабельной величиной.

Также проводилось определение процента стеноза по St. Mary's ratio, который вычислялся по соотношению максимальной систолической ЛСК в месте стеноза ВСА, к диастолической скорости в ОСА в месте вне стеноза (по формуле:  $V_{\text{сис. ВСА}}/V_{\text{диаст. ОСА}}$ ). При значении коэффициента менее 8 – стеноз менее 50%, 8-13 – стеноз 50-69%, 14-29 – стеноз 70-89%, при стенозах  $\geq 90\%$  данный показатель вариабелен.

Применялась следующая классификация атеросклеротических бляшек: 0 – эхонегативная бляшка; I – гипоэхогенная гомогенная; II – гетерогенная с преобладанием гипоэхогенного компонента; III – гетерогенная с преобладанием гиперэхогенного компонента; IV – гиперэхогенная гомогенная (по данным ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2001). По протяженности выделяли локальные бляшки (протяженностью менее 1,5 см) и пролонгированные (более 1,5 см). По характеру поверхности мы различали бляшки с ровной поверхностью и неровной поверхностью (перепад контура составлял более 0,8 мм). Если бляшка отсутствовала, определялась толщина комплекса интимы-медии (КИМ).

Оценивался ход позвоночных артерий, ЛСК, объемный кровоток в устье и в III сегменте, а также прямолинейность или непрямолинейность хода во II сегменте.

Измерение ЛСК и объемного кровотока мы проводили у пациентов 1 группы во время прохождения пульсовой волны очередного, ЭС, а также 1ПЭС при различных вариантах ЭС. У больных 2 группы с ФП измерение ЛСК и объемного кровотока осуществлялось при прохождении пульсовой волны после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ.

Вариант протокол заключения УЗДГ БЦС представлен в приложении 2.

**Ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей.** Для определения характера и степени выраженности атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей всем больным выполнялась УЗДГ. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере экспертного класса Philips Affiniti 70G мультисекторным линейным датчиком 4-10 МГц и мультисекторным конвексным

датчиком 2,5-5 МГц. Использовались В-серошкальный режим, переменноволновая и цветная доплерография.

При наличии у больного ЭС, мы проводили измерение ЛСК и объемного кровотока на задней артерии голени при прохождении регулярной пульсовой волны, ЭС, 1ПЭС. При наличии у пациента ФП, мы проводили измерение ЛСК и объемного кровотока на задней артерии голени при пульсовой волне, идущей после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ.

Пример протокола представлен в приложении 3.

**Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.** Для установления факта и идентификации нарушений ритма, оценки циркадного колебания ЧСС всем пациентам выполнялось суточное мониторирование ЭКГ. Исследование проводилось либо в отсутствии противоаритмической терапии, либо на фоне терапии, назначенной амбулаторно на поликлиническом этапе.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на мониторе «Миокард-Холтер-2» ООО НИМП «ЕСН и лаборатория искусственного интеллекта», г. Саров, Нижегородская область. При тестировании программы «Миокард-Холтер-2» на тестовой базе «Рохминэ» были получены самые высокие в РФ результаты по чувствительности и специфичности: распознавание QRS: чувствительность 99,99%, специфичность 100%; распознавание желудочковых комплексов: чувствительность 99,57%, специфичность 99,84%. В течение 24 часов производилась непрерывная регистрация ЭКГ. В шапке протокола указывались паспортные данные пациента, отмечалось время мониторирования. Определялись показатели, которые учитывались отдельно в дневное и ночное время, а также за сутки.

Основные показатели, которые анализировались при суточном мониторировании ЭКГ:

1. Водитель ритма – синусовый ритм или с иным источником.
2. Анализ ЧСС, в том числе циркадный. ЧСС сопоставлялась с дневником пациента, где была отмечена физическая активность. Оценивался уровень максимальной и минимальной ЧСС.

3. Наджелудочковая эктопическая активность.
4. Желудочковая эктопическая активность.
5. Паузы, блокады.
6. Динамика интервала PQ.
7. Динамика сегмента ST.
8. Динамика интервала QT.
9. Анализ variability сердечного ритма.

По окончании мониторинга результаты всех измерений передавались в персональный компьютер для архивирования, анализа и печати протокола исследования. При обработке данных использовалось программное обеспечение, с помощью которого перед началом исследования данные пациента были внесены в базу; по завершении мониторинга результаты измерений передавались с аппарата в компьютер. Полученные протоколы сохранялись в базе данных для дальнейшего анализа врачом. Также программное обеспечение позволяло провести анализ результатов суточного мониторинга ЭКГ и распечатать протокол исследования для истории болезни.

Пример протокола суточного мониторинга ЭКГ представлен в приложении 5.

При анализе результатов суточного мониторинга ЭКГ особое внимание уделяли наличию и характеру нарушений сердечного ритма каждого больного, на основании чего пациент был отнесен к какой-либо группе.

***Цифровые апекскардиография и сфигмография магистральных артерий.***  
Для регистрации, интерпретации и анализа данных цифровых АКГ и СГ магистральных артерий (ОСА, задняя артерия голени) использовалась методика автоматизированного цифрового анализа. Регистрация осуществлялась по стандартной методике на полиграфе "О.Т.Е. Biomedica", модель 6Сб, который был снабжен пьезокристаллическим датчиком давления с постоянной времени 1,3. Аналоговый выход полиграфа соединялся с платой аналого - цифрового преобразователя PCL 712, присоединенного к персональному компьютеру. Частота дискретизации при записи цифровых АКГ и СГ составила 50 Гц. Данный метод



может применяться для оценки параметров кинетики магистральных артерий и использовался в ряде современных работ [184, 185].

Полученные кривые цифровых АКГ и СГ магистральных артерий выводились в электронном виде на экран и печатались на бумажном носителе. Для того, чтобы результаты полученных данных были сопоставимы, производилась нормировка и калибровка от 0 до 1. Пронормированные колебания амплитуд, согласно алгоритму программы, математически анализировались и сглаживались с помощью проходящей через 5 последовательных точек квадратичной параболы, по методу наименьших квадратов при аппроксимации амплитуд. По полученным значениям сглаженных амплитуд вычисляли первую (скорость) и вторую производные (ускорение) цифровых АКГ и СГ.

При этом форма кривой, регистрируемая с помощью метода цифровой СГ, определялась следующими факторами: анатомическим расположением сосуда, постоянной времени используемого датчика, резистентностью и толщиной тканей между воронкой датчика и сосудистой стенкой, соотношением площади воронки и калибра артерии, интенсивностью нажатия воронки датчика на артерию, уровнем АД внутри сосуда, эластичностью и упругостью непосредственно сосудистой стенки, а также опытными навыками специалиста, проводящего исследование.

Цифровые СГ представляют собой цифровые записи интегральных кривых, отражающих механическое перемещение участка артериальной сосудистой стенки под местом установленного датчика. Поскольку физический смысл первой производной от перемещения – это скорость изменения функции, а второй производной – это ускорение, с которым изменяется эта функция, то первую и вторую производные цифровой СГ мы применяли для количественной характеристики скорости и ускорения перемещения участка артериальной сосудистой стенки под датчиком. Полученные производные при умножении позволили нам вычислить и другие параметры – мощность и работу при перемещении.

Графики исходных кривых цифровых АКГ и СГ магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени) мы сопоставляли с графиками их вторых

производных (графиками ускорения). В работе авторов (Фатенков В.Н., Германов А.В., Бухвалова Л.П., 1994) впервые было установлено, что максимальные значения и пересечения оси абсцисс графика второй производной цифровых АКГ и СГ соответствуют границам фаз кардиоцикла и моментам изменения внутрисердечной гемодинамики.

На рисунке 3 представлена цифровая СГ и их вторые производные магистральных артерий - ОСА и задней артерии голени. В зависимости от максимальных значений графика второй производной и пересечения оси абсцисс исходные кривые были разделены на периоды. В каждом из обозначенных периодов проводилось вычисление скорости, ускорения, мощности и работы – анализируемых нами параметров кинетики артериальной сосудистой стенки.

График второй производной цифровой СГ для артерий эластического (ОСА) и эласто-мышечного типов (задняя артерия голени) имеет те же закономерности, и при регистрации содержит 3 перехода через 0; 2 положительных экстремума и 3 отрицательных экстремума. При этом у одного и того же индивидуума при многократной регистрации цифровой СГ экстремумы и переходы через 0 возникают в строго определенной временной последовательности.

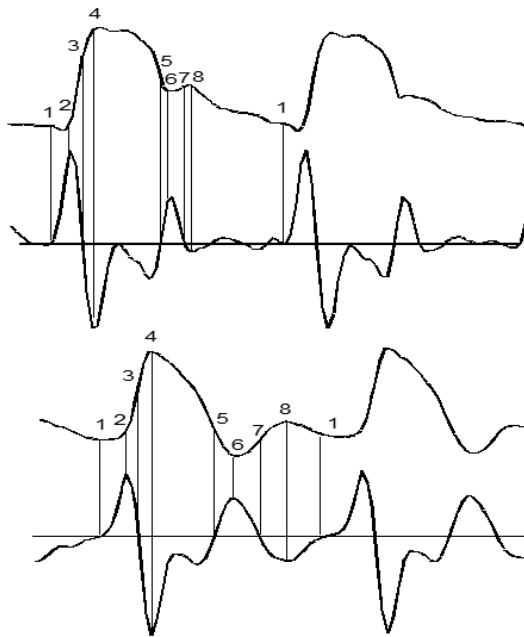


Рисунок 3 - Цифровая СГ ОСА и ее вторая производная (верхняя пара графиков) и задней артерии голени и ее вторая производная (нижняя пара графиков)

Для 1 группы (пациентов с ЭС) мы вычисляли скорость, ускорение, мощность, работу - основные параметры биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий - для сокращения, предшествующего ЭС, во время ЭС и для 1ПЭС. В случае наличия у больного ФП (пациенты 2 группы), основные параметры биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорость, ускорение, мощность, работа) мы вычисляли при максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Для контрольной группы параметры вычислялись для регулярного сокращения.

Рассмотрим основные периоды цифровой СГ центральной и периферической артерий (по Германову А.В., 2010).

*Цифровая СГ общей сонной артерии и ее вторая производная (рисунок 3, два верхних графика).*

Период 2-4. Основная часть изгнанного сердцем УО поступает в магистральные артерии.

Период 2-3. ЛЖ и аорта представляют собой единую компрессионную камеру. В момент систолы ЛЖ происходит значительное возрастание давления в аорте и ближайших к ней других магистральных сосудах (в частности, ОСА). За счет разницы давления происходит перемещение крови от проксимальных в дистальные отделы артерий. Изгнанный сердцем УО крови может помещаться в аорту в короткий промежуток времени, что возможно благодаря выраженным эластическим свойствам самой аорты. При поступлении УО в аорту она расширяется; при этом происходит запасание энергии, которая далее переходит в кинетическую энергию движения крови. За счет описанного механизма достигается непрерывность движения крови в артериальных сосудах. При этом скорость пульсовой волны обратно пропорциональна эластичности артерий.

Период 3-4. Происходит дальнейшее увеличение диаметра артериального сосуда, сопровождающееся дальнейшим накоплением энергии артериальной сосудистой стенкой. Это обеспечивает последующее перемещение крови из проксимальных отделов артерий в более дистальные. Параметр скорости по данным цифровой СГ ОСА в этот период достигает наибольшего своего значения.

Период 4-8. Реакция артериальных сосудов в ответ на поступление в них изгнанного сердцем УО.

Период 4-5. Артериальная сосудистая стенка участвует в процессе перемещения УО крови. Давление внутри артериального сосуда поддерживается на необходимом уровне за счет возврата части аккумулированной ранее энергии, несмотря на то, что происходит дальнейшее уменьшения диаметра сосуда.

В конце периода 4-5 основная часть УО крови перемещается дистальнее, а в проксимальных отделах артериального русла происходит снижение давления. Снижение давления в определенный момент достигает такого значения, что в определенный момент давление в проксимальном отделе аорты приближается к давлению в ЛЖ, что приводит к закрытию аортального клапана (на цифровой СГ пункт 5).

Период 5-6. Закончилось изгнание крови из ЛЖ, однако происходит прогрессирующее уменьшение артериального диаметра, а внутриартериальное давление продолжает оставаться на достаточно высоком уровне, хотя в этой фазе несколько снижается. На данном этапе гемодинамически создаются условия для обратного тока крови от магистральных артерий к сердцу. Это обусловлено тем, что в дистальной части артериального русла, куда поступила основная часть УО крови, давление становится выше по сравнению с проксимальными отделами.

Период 6-7. За счет описанной в периоде 5-6 гемодинамической ситуации, происходит отражение пульсовой волны от дистальной части артериальной сосудистой системы, совершая колебательные движения, первое из которых имеет наибольшую амплитуду. Эта отраженная пульсовая волна, в свою очередь отражается от замкнутых створок аортального клапана, снова распространяясь на периферию. Образовавшееся колебательное движение далее постепенно уменьшается. Именно это первое колебательное движение на графике является основным, определяющим дикроту. На данном этапе характеристики колебательных движений и их амплитуда находятся в прямой пропорциональной зависимости от плотноэластических свойств артериальной сосудистой стенки.

Период 7-8. Диаметр артериального сосуда постепенно уменьшается. Колебания внутрисосудистого давления, которые появляются при формировании отраженных волн, демпфируются стенкой артерии. Энергия, которая была ранее запасена артерией в периоде 2-4, используется для поддержания давления внутри сосуда на таком уровне, чтобы не происходило обратного тока крови из артерий к сердцу.

*Цифровая СГ задней артерии голени и ее вторая производная (рисунок 3, два нижних графика).*

Поскольку в задней артерии голени в сравнении с ОСА более значительно выражен мышечный слой (расположение мышечных волокон спиралевидное), данная артерия относится к эласто-мышечному типу.

Период 2-4. Происходит растяжение мышечного слоя артериальной сосудистой стенки, подготовка спиралевидно расположенных мышечных волокон к дальнейшему сокращению. На данном этапе артерия запасает кинетическую энергию.

Период 3-5. Наблюдается сокращение гладкомышечных клеток артерии, которое способно внести вклад в пропульсивную функцию сосудов, которая может дополнять и поддерживать энергию систолы сердца (Бисярина В.П., 1986). Давление внутри артериального сосуда поддерживается на адекватном уровне, достаточным для дальнейшего перемещения крови в дистальные отделы. Это достигается путем уменьшения диаметра артерии. На данном этапе при перемещении крови дистально, стенка артерии подобна эластомоторной спирали, что сопровождается некоторым удлинением и укорочением сосуда. В результате этого наблюдаются сразу два гемодинамических эффекта при перемещении крови в дистальные отделы – проталкивающий и присасывающий эффект (Куприянов В.В., 1983). Чем более дистально в сосудистом русле расположен артериальный сосуд, тем более выражен у него мышечный слой, и тем большую роль играет описанный механизм. В этом смысле большое значение физиологически приобретает сердечно-артериальный coupling, обуславливающий сохранение кинетической энергии крови, изгнанной сердцем.

Период 6-8 обусловлен изменением наружного контура сосуда за счет перемещения крови в более дистальных отделах артерии по отношению к установленной воронке пьезокристаллического датчика. Амплитуда графика цифровой СГ задней артерии голени также зависит процесса, имеющего характер затухающего колебания, а именно: отражения пульсовой волны от периферии артерий и от замкнутого аортального клапана.

Поскольку мышечные элементы в артериях имеют спиралевидное направление (Бисярина В.П., 1986), то увеличение наружного диаметра сосуда связано с продольным вектором сокращения этих мышечных элементов. Перпендикулярный ему вектор вызывает эффект сужения просвета артерии и уменьшения ее диаметра. Подводя итог совокупности всех вышеупомянутых механизмов, приходим к заключению, что данный период на цифровой СГ задней артерии голени определяется состоянием самой артериальной сосудистой стенки, а именно ее эластическими свойствами и свойствами мышечного слоя.

Усредненные характеристики показателей параметров кинетики артериальной сосудистой стенки у здоровых людей представлены в таблице 5 (по Германову А.В., 2010).

Таблица 5 - Основные показатели кинетики артериальной сосудистой стенки у здоровых людей

Параметр	Периоды	a. carotis communis	a. tibialis posterior
Скорость, среднее (SD), $10^{-5}$ Па/с	2-3	7,71 (0,12)	6,59 (0,26)
	3-4	6,99 (0,22)	5,99 (0,28)
	4-5	2,81 (0,08)	3,16 (0,09)
Ускорение, среднее (SD), $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup>	2-3	80,40 (2,29)	64,29 (3,01)
	3-4	89,40 (3,21)	75,87 (3,24)
	4-5	42,5 (1,46)	40,55 (1,66)
Мощность, среднее (SD), $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup>	2-3	502,35 (20,24)	339,33 (25,26)
	3-4	455,10 (22,37)	334,44 (26,06)
	4-5	96,25 (5,80)	94,13 (6,70)

Параметр	Периоды	a. carotis communis	a. tibialis posterior
Работа, среднее (SD), $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup>	2-3	21,67 (0,80)	15,06 (0,98)
	3-4	27,76 (1,41)	20,98 (1,43)
	4-5	24,72 (1,76)	25,73 (1,52)

Для практического анализа параметров кинетики артерий (ОСА, задней артерии голени) нами были выделены 2 основных периода функционирования артерий:

1) Период преобладания притока над оттоком – от начала подъема графика цифровой СГ до максимальной точки.

2) Период преобладания оттока над притоком – от максимальной точки графика цифровой СГ ОСА до II тона; от максимальной точки графика цифровой СГ задней артерии голени до минимальной точки инцизуры.

В дальнейшем полученные расчеты в выделенных периодах (2-3, 3-4, 4-5) мы объединяли и суммировали для более наглядной картины полученных закономерностей. При этом те величины, которые являются векторными (скорость, ускорение), мы складывали по модулю.

## II этап исследования

На втором этапе исследования выяснялась частота развившихся ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года: церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах - во всех выделенных группах и в группе контроля путем опроса через 6 и 12 месяцев от начала исследования или ознакомления с данными историй болезни в случае повторной госпитализации. Полученные данные вносились в таблицы и осуществлялся анализ развития вышеперечисленных осложнений в каждой из групп.

В числе церебральных ишемических событий мы оценивали развитие ИИ или ТИА у пациентов всех групп в течение 1 года. Так, ИИ мог иметь как

тромбоэмболический механизм, так и атеротромботический на сформированной ранее атероме. Все выявленные церебральные ишемические события были КТ или МРТ верифицированы, а также имелось соответствующее заключение невролога с установленным диагнозом. Так, все пациенты с данными осложнениями были госпитализированы. В стационаре этим больным был установлен клинический диагноз, проведены дополнительные методы обследования, в том числе УЗДГ БЦС, ЭхоКГ и суточное мониторирование ЭКГ по Холтер. Важно отметить, что у всех пациентов с развившимися осложнениями ранее был исключен внутрисердечный тромбоз, а также атеромы области каротидной бифуркации были гемодинамически не значимыми и не требовали хирургической коррекции.

Также в числе анализируемых отдаленных осложнений в течение 1 года мы рассматривали развитие ИМ и дистальных артериальных эмболий артерий других сосудистых бассейнов (почечных, мезентериальных, артерий нижних конечностей).

На основании полученных данных, был проведен анализ зависимости развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) от наличия различных вариантов нарушений сердечного ритма (ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК; ЭС с систолой желудочков ЭС после пика ТК). В результате была создана шкала прогнозирования осложнений для пациентов с ЭС 700 и более в сутки и на основании нее разработана компьютерная программа по оценке риска развития осложнений. При анализе отдаленных осложнений у пациентов с ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ до 1,5 секунд и ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ от 1,5 и более секунд были получены различия в группах.

### **III этап исследования**

На третьем этапе для доказательства и визуализации полученных нами клинических закономерностей мы выполнили экспериментальную часть работы:



провели серию экспериментов с «Устройством для моделирования внутриартериального кровообращения» [78], и «Устройством для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», разработанными и запатентованными нами совместно с ведущими инженерами лаборатории МИОМ Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева.

Серия экспериментов была проведена в связи с необходимостью подтверждения, обоснования и наглядной визуализации выявленных нами клинических закономерностей изменения основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий, связанными с нарушениями сердечного ритма. Поскольку изучение особенностей внутриартериальной гемодинамики представляет собой определенные трудности для исследователя (не всегда визуализация внутрисосудистого кровотока оказывается возможна с помощью ультразвуковых методов исследования, возможности данного метода ограничены, визуализация и измерения несовершенны, напрямую зависят от квалификации и опыта врача), именно экспериментальная часть нашей работы позволила сформировать цельную картину обнаруженных нами закономерностей, сделать ее более наглядной и обоснованной, способствовала формулировке основных закономерностей изменений внутриартериальной гемодинамики при нарушениях сердечного ритма.

Целью экспериментальной части нашей работы было провести визуализацию закономерностей внутриартериального течения крови при регулярном сердечном ритме, ЭС, а также ФП как в условиях интактного сосуда, так и в условиях гемодинамически значимого и не значимого стеноза. Кроме того, задачей было показать наглядно формирование феномена «гидравлического удара» и определить его основные характеристики при прохождении волны 1ПЭС и пульсовой волны после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП.

#### ***Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения.***

Экспериментальная часть нашей работы состояла в изучении внутриартериальной гемодинамики внутри прямолинейно идущего сосуда. Для

этого с соавторами Германовым В.А., Германовым А.В., Щукиным Ю.В., а также совместно с ведущими инженерами Самарского национального исследовательского университета им. академика С.П. Королева Бурмистровым А.Е. и Юсуповым Р.Ю. мы создали оригинальное экспериментальное «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения». Нами был получен патент РФ на полезную модель RU202780U1 от 05.03.2021 г.

Создание данного устройства обеспечило нам возможность наглядной визуализации системы кровообращения в магистральном артериальном сосуде при различных условиях функционирования (например, при стенотических сужениях, при регулярном сердечном ритме, при ЭС, ФП).

Устройство модели представлено в виде конусовидно суженного стеклянного цилиндра - ротаметра (рисунок 4). Цилиндр крепится на металлических штативах с упорами к горизонтальной поверхности. У входного конца имеется штуцер со входным клапаном для возможности введения внутрь трубки красящих жидкостей (тушь), нити или пьезокристаллического датчика давления.

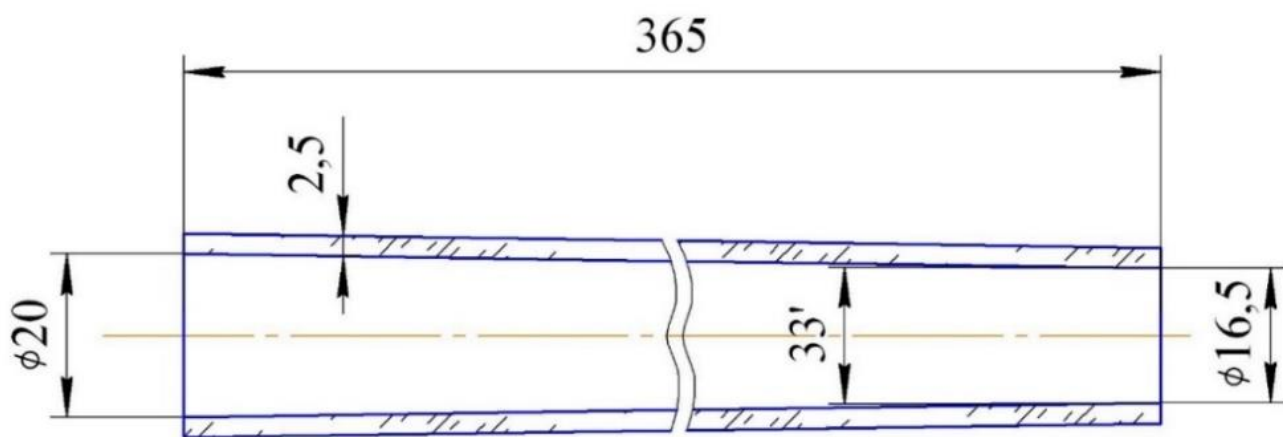


Рисунок 4 - Основная трубка (ротаметр) «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» (схематическое изображение)

Общий вид устройства (рисунок-схема) представлен на рисунке 5.

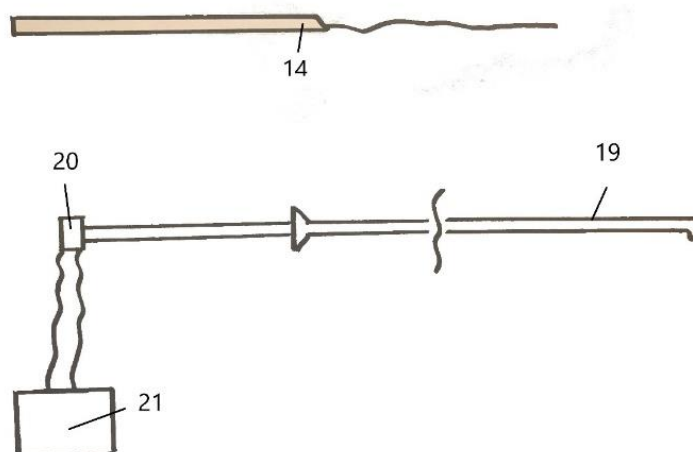
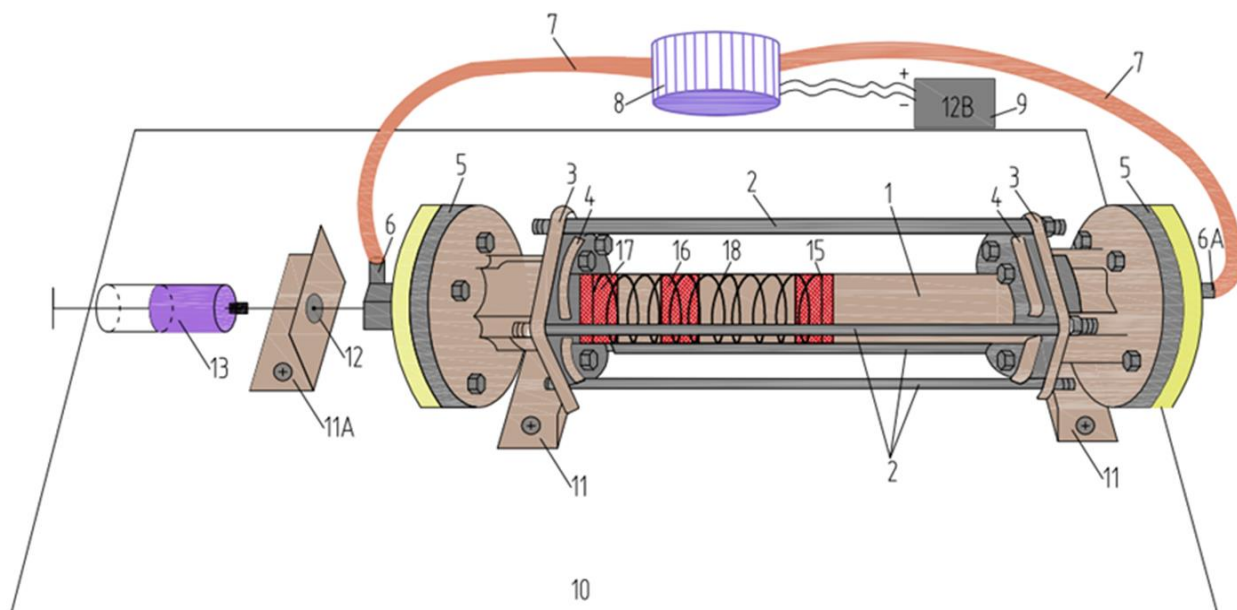


Рисунок 5 - Схема «Устройства моделирования внутриартериального кровообращения». Числовые обозначения представлены в тексте «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (рисунки 4, 5) конструктивно содержит стеклянный цилиндр – ротаметр – в форме усеченного конуса (1) длиной 365 мм, с начальным входным отверстием 20 мм, выходным отверстием 16,5 мм, толщиной стенки 2,5 мм. Параллельно ротаметру фиксации его к горизонтальной поверхности, применяются 4 стальных стержня (2) длиной 365 мм, диаметром 1 мм, имеющих двустороннюю резьбу на концах, два из них расположены в верхней части, два в нижней части ротаметра. Фиксация

ротаметра и стальных стержней осуществляется путем их прикрепления их проксимальной и дистальной частями с помощью гаек, навинченных на резьбу стального стержня, к 2 дополнительным элементам - стальным муфтам толщиной 1 мм (3), имеющих форму скругленного квадрата. Для еще более прочной фиксации стальных стержней по обеим сторонам от ротаметра используются 2 муфты толщиной 5 мм каждая, округлой формы, имеющие соответствующие вырезки (4). К фиксирующим муфтам с внешних сторон через резиновые прокладки толщиной 1 мм посредством болтово-гаечных соединений прикрепляются 2 стальных цилиндра (5) диаметром по 10 см, с резьбой посередине, в которые с входной стороны ввернут двухходовой штуцер (6) с резиновым клапаном. С обеих сторон от цилиндра прикрепляются гибкие силиконовые трубки (7), другим концом прикрепляющиеся к электрическому водяному насосу, обладающему возможностью различных режимов работы – имитации правильного сердечного ритма и различных нарушений ритма – ЭС и ФП (8). Водяной насос соединен с аккумулятором 12 Вольт (9).

Все устройство крепится болтами к горизонтальной деревянной доске (10) с помощью 3 стальных уголков (11, 11А). В одном из внешних уголков на уровне штуцера находится отверстие под иглу (12) для возможности введения красящих веществ (канцелярской туши) (13) и металлического проводника с закрепленной на конце шелковой нитью (14) через клапан штуцера в стеклянную трубку. Для имитации спиралевидно направленных мышечных волокон стенки артерии используется цилиндрическое устройство, представляющее собой сетку со спиралевидно направленными балками (18), с толщиной балок 0,8-1 мм, диаметром 18 мм и длиной 71 мм.

Для имитации стенотического сужения трубки (то есть имитации атеросклеротической бляшки) мы применяли различные диафрагмы с наружным диаметром 18 мм и длиной 20 мм с переменным внутренним просветом, составляющим 50% от общего диаметра (15), 30% от общего диаметра (16), 10% от общего диаметра (17) и эксцентричным просветом, составляющим 30% от общего диаметра. Диафрагмы выполнены из твердого светлого пластика, с гладкой

поверхностью. По внешнему диаметру герметично входили в основную трубку устройства, не пропуская жидкость между наружной стенкой и трубкой ротаметра.

Таким образом, данные диафрагмы, которые могут быть установлены по отдельности или в разной последовательности, являются экспериментальными аналогами стенозов артериальных сосудов атеросклеротическими бляшками со стенозами по диаметру 50%, 70% и 90% (рисунок 6).

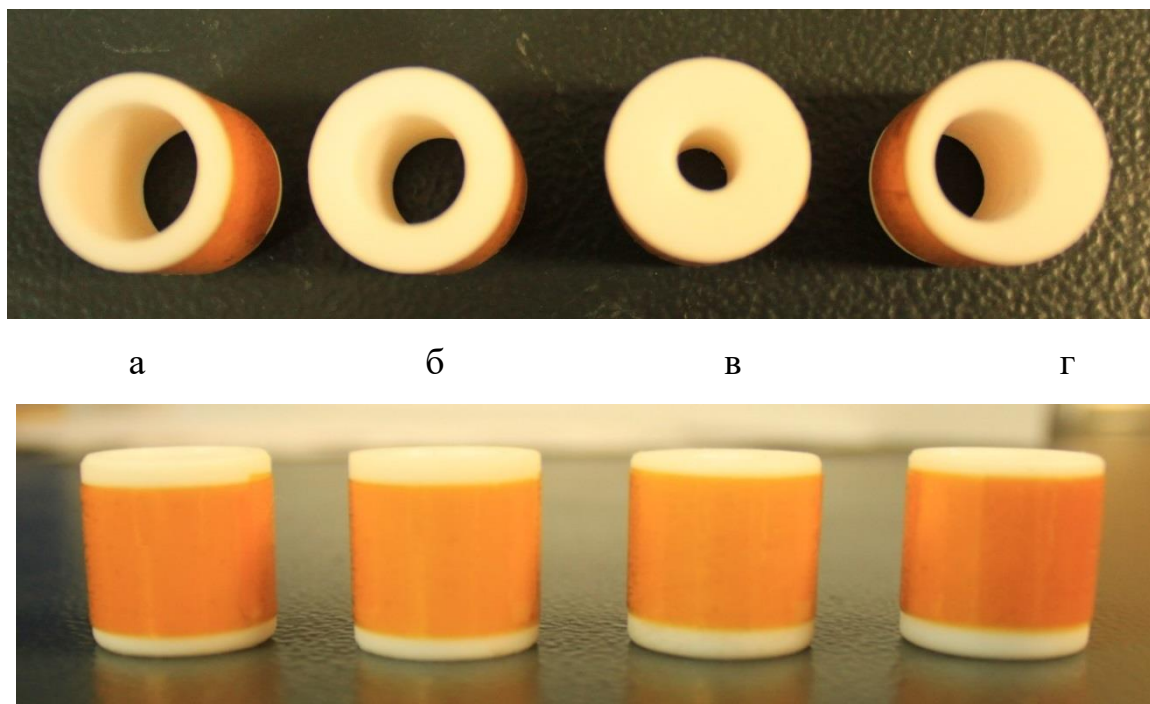


Рисунок 6 - Диафрагмы: а – стеноз 50%, б – стеноз 70% (отверстие расположено по центру диафрагмы), в - стеноз 90%, г – стеноз 70% (отверстие расположено асимметрично)

Работу с устройством осуществляют следующим образом.

Введение необходимых для эксперимента диафрагм поочередно производится пинцетом с входного конца стеклянной трубки герметично до середины стеклянной трубки. Для этого с помощью гаечного ключа и плоскогубцев осуществляется раскручивание четырех болтово-гаечных фиксирующих соединений и снятие цилиндрических муфт. После введения диафрагмы выполняется закручивание четырех болтово-гаечных соединений стальных муфт с герметизацией полости стеклянного цилиндра. Замкнутый контур заполняется водным раствором глицерина, по вязкости соответствующим крови человека. Силиконовые трубки свободными концами подключаются к электрическому

насосу, который присоединяется к переносному аккумулятору 12 Вольт. Электрический насос обеспечивает постоянную и прерывистую циркуляцию водного раствора глицерина по замкнутой системе. При этом за счет переменного напряжения при работе насоса достигалась возможность прохождения различного объема жидкости по трубке ротаметра. Так, диаметр ротаметра менялся от 20 до 16,5 мм от входного к выходному концу соответственно, что в среднем соответствует диаметру абдоминальной аорты у человека. УО ЛЖ в норме составляет в среднем 60-80 мл при регулярном кардиоцикле. В абдоминальную аорту поступает около 75% изгнанного сердцем УО крови (то есть около 50 мл), а ЛСК составляет 0,5-1 м/с. В связи с этим при моделировании внутриартериального кровотока в трубке ротаметра мы ориентировались на эти параметры. Мы провели калибровку разработанного устройства. В результате коэффициент корреляции с внутрисосудистым давлением и ЛСК составил 0,91.

По мере движения раствора через резиновый клапан штуцера в стеклянный цилиндр до места установки диафрагмы, в место установки диафрагмы и за местом установки диафрагмы вводится шелковая нить, закрепленная одним концом на металлическом держателе; за счет колебаний нити при одновременном введении через клапан штуцера канцелярской туши оценивается направление и характер потока циркулирующей жидкости внутри стеклянного цилиндра. В дальнейшем, после извлечения держателя с нитью из стеклянной трубки через резиновый клапан, в него осуществляют введение пластикового гибкого катетера и установку его до уровня диафрагмы, в зоне диафрагмы и за диафрагмой. Внешний конец катетера присоединяют к пьезокристаллическому датчику давления с постоянной времени 1,3, который, в свою очередь, присоединяется к устройству регистрации давления – осциллоскопу.

На рисунке 7 представлено фото разработанного нами «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» в собранном виде.

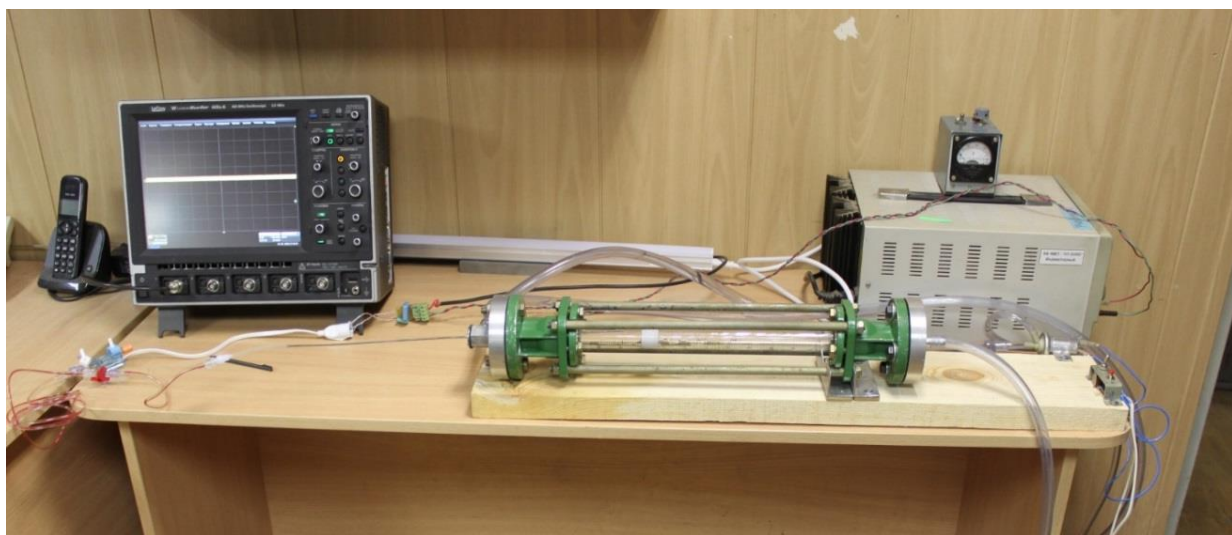


Рисунок 7 – «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (готово к использованию)

В таблице 6 представлены основные рабочие характеристики применяемого устройства.

Таблица 6 - Основные характеристики работы «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при установленных в нем диафрагмах

№ п/п	Тип диафрагмы	$D_p$ , мм	$d$ , мм	$S_p$ , мм <sup>2</sup>	$S_d$ , мм <sup>2</sup>	$(S_d/S_p) \times 100\%$	Стеноз, %	$V_{\text{потока}}$ , м/с
1	1	18	6	253	28,26	11	89	8,96
2		18	10	255	78,50	31	69	3,24
3		18	12,5	257	122,66	48	52	2,09
4	2	18	10	260	78,5	30	70	3,31

Примечание к таблице 6.  $D_p$  – внутренний диаметр ротаметра в сечении, соответствующем середине (по длине) установленной диафрагмы;

$d$  – внутреннее отверстие диафрагмы, диаметр;

$S_p$  – площадь сечения ротаметра, соответствующая середине (по длине) установленной диафрагмы;

$S_d$  – площадь сечения отверстия установленной диафрагмы;

$V_{\text{потока}} = D_p^2/d^2$  – скорость потока для идеальной жидкости через отверстие диафрагмы при скорости потока 1 м/с в неперекрытом сечении;

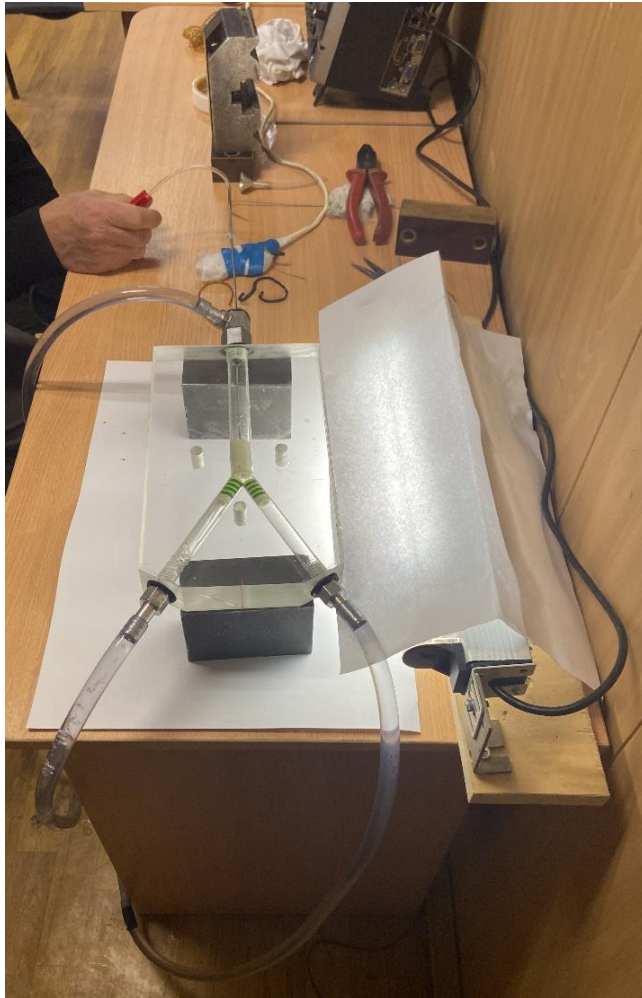
1 тип диафрагмы – с симметричным внутренним отверстием;

2 тип диафрагмы – с асимметричным внутренним отверстием.

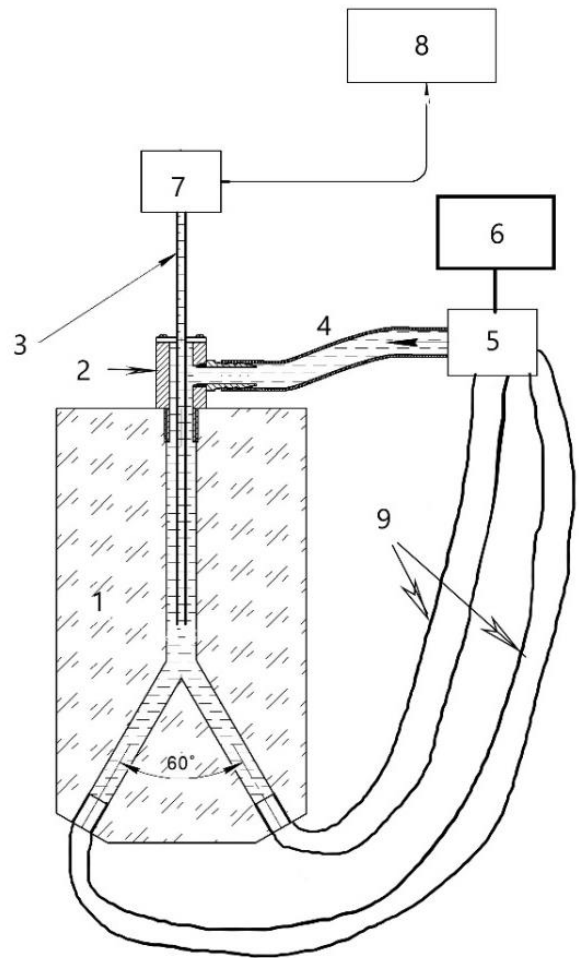


***Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии.***

Для изучения внутриартериальной гемодинамики в области бифуркации магистральной артерии нами было создано «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент РФ на полезную модель RU216921U1 от 09.03.2023 г.) (рисунок 8).



А



Б

Рисунок 8 - «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» А. Общее фото установки в собранном виде.

Б. Схематическое изображение. Условные обозначения. 1 - брусок в форме параллелепипеда из полимерного прозрачного стекла, 2 – двухходовой штуцер, 3 – зонд, 4 – приводящая силиконовая трубка, 5 – водяной насос, 6 – регулятор расхода жидкости, 7 – датчик давления, 8 – осциллоскоп, 9 – отводящие силиконовые трубки



Принципиально структура и принцип его работы соответствует ранее разработанному нами «Устройству для моделирования внутриартериального кровообращения». Основное отличие состоит в том, что в основе устройства – не трубка ротаметра, а полимерный стеклянный брусок в форме параллелепипеда, имитирующий область бифуркации магистрального сосуда (цилиндрическая полость внутри бруска имеет диаметр 20 мм и расходится под углом  $60^{\circ}$  на две равнозначные цилиндрические полости диаметром 8 мм каждая.

#### 2.4. Методы лечения

Все пациенты, вошедшие в исследование, поступали на плановое стационарное лечение в отделения кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Клиник СамГМУ. Общий период пребывания в стационаре составил 3-10 дней. Многие пациенты с хроническими заболеваниями уже имели назначения, сделанные на амбулаторном этапе. Проводилась их коррекция и дополнение в соответствии с рекомендациями Российского и Европейского общества кардиологов. Важно отметить, что на первом этапе исследования такие методы, как суточное мониторирование ЭКГ по Холтер, УЗДГ магистральных артерий, ЭхоКГ, цифровая АКГ и СГ, проводились либо в отсутствие противоаритмической терапии, либо на фоне терапии, назначенной амбулаторно на догоспитальном этапе.

Среди всех пациентов 1 группы в подгруппах А и Б регистрировалась как наджелудочковая, так и желудочковая ЭС. В связи с этим с ЭС в основном были назначены препараты группы  $\beta$ -адреноблокаторов (бисопролол 2,5-10 мг в сутки), причем в основном данные препараты были назначены в перечне комплексной терапии ИБС (98 пациентам 1А подгруппы, 228 1Б подгруппы, а также 76 группы контроля). Поскольку среди рекомендованных препаратов при ЭС на первом месте находятся именно  $\beta$ -адреноблокаторы (Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., 2021), противоаритмические препараты других групп назначались реже и с учетом симптомности проявлений ЭС (пропафенон - 4 пациентам 1А подгруппы, 8 - 1Б

подгруппы). Катетерная аблация не проводилась ни одному из пациентов, вошедших в исследование. Часть больных 2 группы для коррекции средней ЧСС при ФП получала селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (соталол в индивидуальной дозировке) (26 пациентов 2А подгруппы, 23 - 2Б подгруппы). Для коррекции липидного профиля все пациенты, вошедшие в исследование, уже на амбулаторном этапе получали статины (аторвастатин, розувастатин, питавастатин) или этиловые эфиры омега-3 жирных кислот в терапевтических дозировках. При этом на фоне проводимой терапии показатели липидограмм в подгруппах были равнозначны. Лечение данными препаратами было продолжено в стационаре и после выписки.

Часть пациентов 1 и контрольной групп на амбулаторном этапе получала антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сутки) (101 пациентов 1А подгруппы, 269 - 1Б подгруппы, 68 - контрольной группы), а все пациенты 2 группы – пероральные антикоагулянты (ривароксабан, или апиксабан, или дабигатран) в соответствующих дозировках. Коронарная ангиография была проведена всем 886 пациентам. 36, 92, 12, 10, 24 пациентам 1А, 1Б, 2А и 2Б подгрупп и контрольной группы соответственно было выполнено ЧКВ и стентирование коронарных артерий в плановом порядке. При этом уже на 2-7 сутки после реваскуляризации миокарда часть больных, симптомных по ЭС, стали отмечать улучшение и нивелирование субъективных ощущений перебоев в сердце. Во всех случаях использовались стенты с лекарственным покрытием. После ЧКВ и стентирования, в соответствии с клиническими рекомендациями, больные получали тройную или двойную антитромботическую терапию.

У пациентов 1А и 1Б подгрупп оценивали риск кровотечения. В случае низкого риска (по шкале PRECISE-DAPT < 25) двойная антитромботическая терапия (клопидогрел 75 мг/сутки и ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сутки) назначалась в течение 6 месяцев после ЧКВ со стентированием, далее пациенты принимали препараты ацетилсалициловой кислоты. В случае высокого риска кровотечения двойная антитромботическая терапия проводилась 1-3 месяца после ЧКВ со стентированием, а далее проводилась монотерапия ацетилсалициловой кислотой. У пациентов 2А и 2Б подгрупп также был оценен риск развития

кровотечения (по шкале HAS-BLED); в течение 1 месяца после ЧКВ со стентированием проводилась тройная антитромботическая терапия (пероральный антикоагулянт+ацетилсалициловая кислота 70-100 мг/сутки и клопидогрел 75 мг/сутки). Далее, в случае низкого риска кровотечения, двойная антитромботическая терапия назначалась до достижения периода 12 месяцев после вмешательства, а затем оставляли пероральный антикоагулянт для постоянного приема. В случае высокого риска кровотечения, двойную антитромботическую терапию прекращали раньше, через 6 месяцев после ЧКВ и стентирования, а далее переходили на постоянный прием перорального антикоагулянта. При этом при расспросе пациентов через 1 год от начала исследования, приверженность к пероральным антикоагулянтам была высокой.

Для коррекции АД назначались сартаны, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики, стимуляторы  $\alpha$ 2-адренорецепторов и центральных имидазолиновых рецепторов. В комплексной терапии ИБС в зависимости от показаний также применялись нитраты. На этапе стационарного лечения были достигнуты целевые цифры АД у пациентов с АГ.

## 2.5. Методы статистической обработки

При анализе полученных данных применялись принципы доказательной медицины [71]. При выборе статистических методов мы учитывали тот факт, что при больших размерах выборок теорема о средних соблюдается даже при несоответствии распределения оцениваемых параметров нормальному распределению. При анализе каждый параметр оценивался на его соответствие нормальному распределению. После выявления нормального распределения признака в группах применялись методы параметрической статистики: характеристика количественных переменных производилась в виде среднего значения и стандартного отклонения, а межгрупповые сравнения проводились при помощи однофакторного дисперсионного анализа с указанием значений критерия F, степеней свободы (df) и статистической значимости модели (p). При нарушении

нормальности распределения количественные показатели характеризовались медианами и квартилями 1 и 3 (Q1 и Q3), а межгрупповые сравнения проводились методом Краскела-Уоллиса с указанием значения статистики  $H$  и значения  $p$  с последующим вычислением попарных различий методом Steel-Dwass-Critchlow-Fligner при необходимости. Категориальные переменные характеризовались путем указания частот и процентов. При анализе попарных сравнений проводилась поправка на множественность сравнений по методу Данна с приведением результатов в виде столбчатых диаграмм средних значений, 95%-ных доверительных интервалов (ДИ), либо медиан с межквартильным размахом и указанием значений  $p$  для достоверных различий между группами. Распределение категориальных признаков между группами оценивалось путем создания таблиц сопряженности частот и последующей их оценки с помощью  $\chi^2$ -теста для случаев, когда частота в любой из ячеек таблицы превышала 5 либо с помощью точного критерия Фишера во всех остальных случаях.

Для решения задач, поставленных перед II этапом исследования, при анализе вероятности формирования ишемических сосудистых событий через 1 год в подгруппах 1А, 1Б по сравнению с контрольной группой, рассчитывалось отношение шансов развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при различных вариантах ЭС, разделенной по моменту возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

Для моделирования целевой переменной "Любые осложнения" использовались следующие модели:

1. Дерево решений (Decision Tree);
2. Случайный лес (Bootstrap Forest);
3. Градиентный бустинг (Boosted Tree);
4. Нейронный бустинг (Neural Boosted);
5. Метод опорных векторов (Support Vector Machines);
6. Пошаговый отбор признаков (Fit Stepwise);
7. Логистическая регрессия (Nominal Logistic);

8. Лассо регрессия (Generalized Regression Lasso);
9. Пошаговый метод отбора (Generalized Regression Forward Selection);
10. Усеченный пошаговый метод отбора (Generalized Regression Pruned Forward Selection);
11. Эластичная сеть (Generalized Regression Elastic Net);
12. Гребневая регрессия (Generalized Regression Ridge).

Для оценки качества моделей и их сравнения использовалась кросс-валидация с 30 повторениями (trials). На каждой итерации исходные данные случайным образом разбивались на 5 фолдов (folds). Один из фолдов использовался как тестовый (проверочный), а остальные 4 фолда - как обучающие данные для построения модели.

Затем рассчитывались метрики качества (R-квадрат, средняя абсолютная ошибка и др.) на тестовых данных. Эта процедура повторялась 30 раз, каждый раз с разным разбиением данных на 5 фолдов. Кроме того, для каждой модели рассчитывались следующие значения метрик:

- TP (True Positives) - Истинно положительные;
- FN (False Negatives) - Ложно отрицательные;
- FP (False Positives) - Ложно положительные;
- TN (True Negatives) - Истинно отрицательные;
- Sensitivity (Sens) – Чувствительность;
- Specificity (Spec) – Специфичность;
- Accuracy (Acc) - Общая точность;
- F1 - F-мера;
- MCC - Коэффициент Мэтьюса;
- Profit – Выигрыш.

Для выбора лучшей модели на первом этапе выбирался оптимальный порог отсека для классификации. Для этого рассматривались графики выигрышей в зависимости от порога отсека для обнаружения того порога отсека, который соответствует максимальным значениям выигрыша. После этого сравнивались метрики выигрыша, TP, FP, TN, FP среди всех моделей. Ввиду неравенства групп с

наличием или отсутствием отдаленных осложнений выбиралась модель, которая соответствовала максимальным значениям выигрыша, максимальным значениям ТР и минимальным значения FN для наличия отдаленных осложнений.

Для создания нового инструмента оценки риска отдаленных осложнений использованы показатели лучшей модели, важность которых превышает 10% с присвоением балла кратного целому десятку процента (например, важности признака 15% будет соответствовать 1 балл, важности переменной 57% - 5 баллов). Поиск порогового значения и оценка предсказательной силы нового инструмента производилась с помощью анализа ROC-кривых. Идентификация оптимального порога отсечения производилось в соответствии с обнаружением того порога, которому соответствовало максимальное значение индекса Юдена. Для оценки предсказательной способности рассчитывались значения чувствительности, специфичности, положительного и отрицательного отношения правдоподобия, отношения шансов и предсказательной ценности позитивного и негативного результатов.

Для любых статистических тестов критерием статистической значимости являлось значение  $p \leq 0,05$ . Статистический анализ проводился с использованием программ MedCalc® Statistical Software version 20.118 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022), GraphPad Prism for Windows, version 10.1.0 (GraphPad Software, San Diego, California USA, [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)) и свободной программной среды R (<https://cran.rstudio.com/>).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Экстрасистолия. Гемодинамические эффекты. Классификация.

#### Осложнения

#### 3.1.1. Особенности гемодинамики при экстрасистолии. Характеристики первого постэкстрасистолического сокращения

Особенности внутриартериальной гемодинамики магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма, в частности, при ЭС, недостаточно изучены. В случае наличия у пациента ЭС, данные гемодинамических параметров, измеренные во время прохождения ЭС волны и 1ПЭС, не вносятся в итоговый протокол исследования; в нем указываются параметры, характеризующие пульсовую волну регулярного сокращения. Например, при УЗДГ БЦС врач функциональной диагностики измеряет ЛСК, объемный кровоток при прохождении регулярной пульсовой волны. При этом неучтенными могут остаться те изменения гемодинамики, к которым приводит ЭС, особенно если она частая или политопная.

В нашей работе с помощью методов ЭхоКГ и УЗДГ мы проанализировали основные гемодинамические параметры (ЛСК, объемный кровоток, систолическое АД), измеренные для регулярного, внеочередного и 1ПЭС сокращений у пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы. Параметры ЛСК, объемного кровотока измеряли как для артерий эластического типа (ОСА), так и для артерий эласто-мышечного типа (задней артерии голени). Примечательно то, что в исследовании мы смогли сравнить не только показатели 1А и 1Б подгрупп с группой контроля, но также данные между собой для каждого индивидуума для регулярной пульсовой волны, ЭС и 1ПЭС. При этом данные, полученные для регулярного сокращения 1А и 1Б подгрупп, соответствовали параметрам в группе контроля. Кроме того, исходно пациенты сравниваемых подгрупп имели равнозначные системные проявления атеросклероза. В связи с этими фактами, такой показатель, как жесткость артериальной сосудистой стенки, оставался константным, что делало результаты сравнимыми.

При этом в 1 группе градацию ЭС осуществляли по времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, независимо от локализации электрического эктопического центра. Момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле определялся с помощью сопоставления данных ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ по Холтер, ЭхоКГ (определяли момент пика ТК - пик E на ЭхоКГ). Среди анализируемых ЭС были как наджелудочковые, так и желудочковые. Однако при расчете гемодинамических параметров 1ПЭС влиял именно момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, а не источник эктопии: и при наджелудочковых, и при желудочковых ЭС, возникающих до пика ТК в кардиоцикле, параметры гемодинамики достоверно не отличались, так же, как и при ЭС после пика ТК с различной эктопией. Мы определили, что в 1ПЭС происходит достоверное возрастание анализируемых параметров гемодинамики: ЛСК, объемного кровотока. Максимальный прирост наблюдался в 1ПЭС при ЭС с систолой желудочков до пика ТК (у пациентов 1А подгруппы) (таблица 9, рисунок 9).

Таблица 9 - ЛСК, объемный кровоток в 1ПЭС в 1А и 1Б подгруппах и группе контроля

Параметр / группа	Артерия	1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	р
ЛСК, см/с, медиана (Q1; Q3) <sup>1</sup>	Общая сонная артерия	108,0 (82,8; 126,0)	89,0 (75,0; 102,0)	61,0 (52,3; 74,8)	H=239,380 p<0,001
	Задняя артерия голени	63,0 (52,0; 70,3)	54,0 (46,0; 63,0)	39,5 (30,0; 48,8)	H=187,833 p<0,001
Объемный кровоток, мл/мин, медиана (Q1; Q3) <sup>1</sup>	Общая сонная артерия	507,5 (489,0; 522,3)	420,0 (408,3; 432,0)	318,5 (306,3; 335,0)	H=566,521 p<0,001
	Задняя артерия голени	45,0 (38,0; 52,0)	37,0 (31,0; 42,0)	29,0 (24,0; 34,0)	H=239,191 p<0,001

Примечание. Каждый параметр различается попарно между группами при p<0,001; <sup>1</sup> Критерий Краскела-Уоллиса



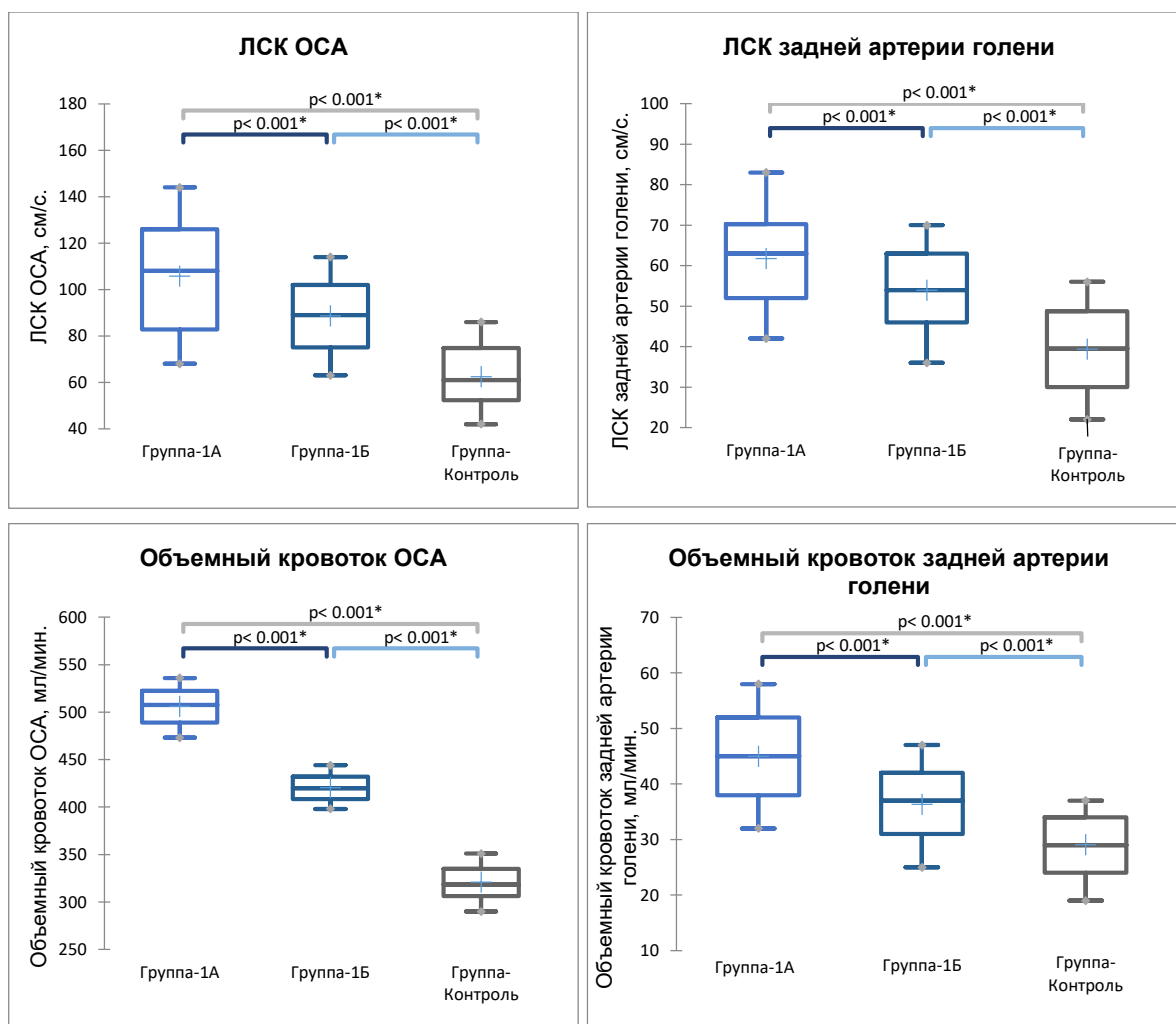


Рисунок 9 – Графическое изображение параметров гемодинамики в подгруппах 1А, 1Б (ЛСК и объемного кровотока в ОСА и задней артерии голени) и группе контроля по данным УЗДГ ( $p < 0,001$ ). Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Таким образом, 1ПЭС обладало особыми гемодинамическими характеристиками, а именно сопровождалось:

1) увеличением ЛСК на ОСА и задней артерии голени на 77% и 59,5% соответственно в 1А подгруппе в сравнении с группой контроля; на 45,9% и 36,7% соответственно в 1Б подгруппе в сравнении с группой контроля;

2) возрастанием объемного кровотока на общей сонной и задней артерии голени на 59,3% и 55,2% соответственно в 1А подгруппе в сравнении с группой контроля; на 31,9% и 27,6% соответственно в 1Б подгруппе в сравнении с группой контроля.

Кроме того, при измерении АД на плечевой артерии методом Короткова в случае наличия частой ЭС, при прохождении волны 1ПЭС регистрировалось его повышение: максимальный прирост происходил при ЭС до пика ТК в сравнении с группой контроля ( $F=2111,699$ ;  $p<0,001$ ). Систолическое АД повышалось в среднем на 50,8% в 1А подгруппе и на 30,5% в 1Б подгруппе по сравнению с систолическим АД на фоне правильного сердечного ритма. То есть мы наблюдали формирование транзиторной вторичной гемодинамической АГ; при этом, чем чаще ЭС, тем больший процент времени систолическое АД будет повышенным (например, при бигеминии, АД повышено в 50% времени – каждый раз при прохождении волны сокращения, следующего за ЭС).

Помимо непрямого изменения АД методом Короткова, мы производили прямое измерение внутриартериального давления в аорте внутрисосудистыми датчиками давления у 12 больных с различными видами ЭС. Измерения продемонстрировали возрастание внутрисосудистого давления в среднем на 49% при ранней ЭС при прохождении волны 1ПЭС по сравнению с регулярной пульсовой волной (рисунок 10).

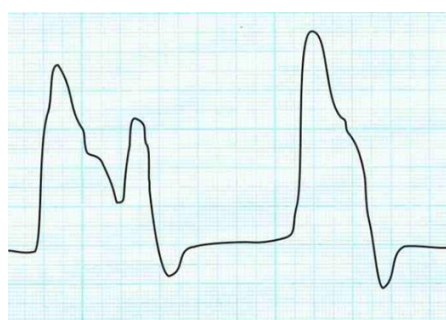


Рисунок 10 - Интраартериальное прямое измерение давления в подключичной артерии при ЭС с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика ТК. Волна 1ПЭС показана красной стрелкой

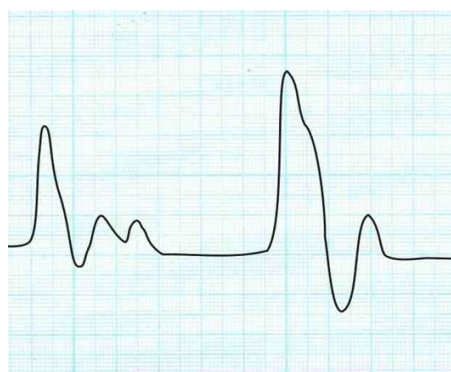
Вышеперечисленные увеличенные параметры гемодинамики при 1ПЭС сопровождалась повышенным механическим воздействием пульсовой волны 1ПЭС на артериальную сосудистую стенку.

При этом максимальное возрастание анализируемых параметров получено в 1ПЭС при «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика ТК.

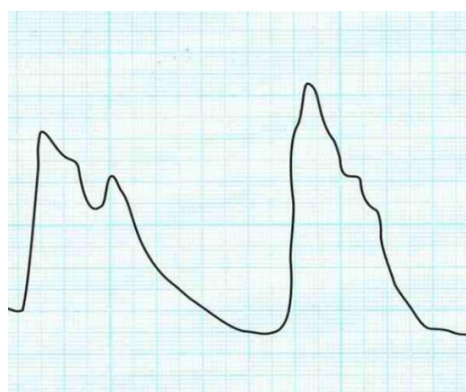
В дополнение к проанализированным гемодинамическим параметрам, мы вычислили основные данные биомеханики сердца и кинетики тех же магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени) с помощью методов цифровых АКГ, СГ - при различных вариантах ЭС у пациентов 1А, 1Б подгрупп, а также для регулярного сердечного сокращения у пациентов контрольной группы. На рисунке 11 представлены цифровые АКГ, СГ ОСА и задней артерии голени при «ранней» ЭС – до пика ТК - пациента 1А подгруппы.



АКГ



СГ общей сонной артерии



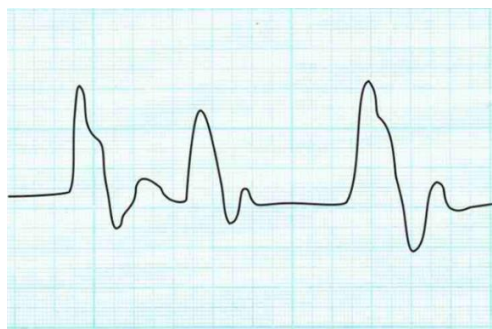
СГ задней артерии голени

Рисунок 11 - «Ранняя» ЭС - с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика ТК (пациент А., 58 лет, номер истории болезни 1274/40)

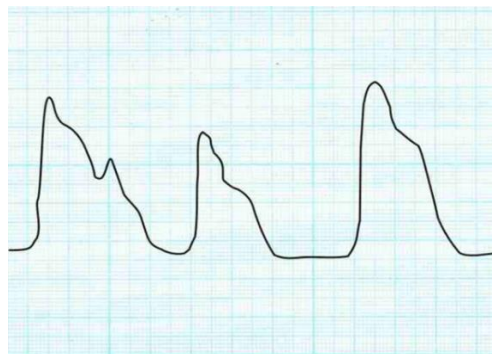
На рисунке 12 представлены цифровые АКГ, СГ ОСА и задней артерии голени пациента 1Б группы - с «поздней» ЭС - с систолой желудочков ЭС, возникающей после пика ТК в кардиоцикле.



АКГ



СГ общей сонной артерии



СГ задней артерии голени

Рисунок 12 - Поздняя ЭС с систолой желудочков ЭС, возникающей после пика ТК (пациент А., 66 лет, номер истории болезни 26633/1105)

Мы определили следующие параметры: скорость, ускорение, мощность, работу - в каждую фазу сердечного цикла - в систолу и диастолу по цифровой АКГ, а также в периоды преобладания притока над оттоком и в период преобладания оттока над притоком по цифровой СГ.

Мы произвели вычисление основных параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы) для регулярного, ЭС и 1ПЭС у пациентов 1А, 1Б подгрупп и для регулярного сокращения группы контроля.

В таблице 10 приведены данные по различным показателям гемодинамики в группах 1А, 1Б и контрольной группе.

Таблица 10 – Сравнение параметров скорости, ускорения, мощности и работы для 1А, 1Б подгрупп в сравнении с группой контроля по данным цифровых АКГ и СГ ОСА, задней артерии голени

<b>Показатель</b>	<b>1А n=192</b>	<b>1Б n=442</b>	<b>Контроль n=106</b>	<b>Статистика</b>
АКГ: Скорость при ЭС, ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	12,6 (12,5; 12,7)	16,3 (16,1; 16,4)	18,3 (18,2; 18,4)	H=566,452 p<0,001
АКГ: Скорость при 1ПЭС, ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	25,4 (25,3; 25,5)	20,1 (20,0; 20,2)	18,3 (18,2; 18,4)	H=566,451 p<0,001
АКГ: Ускорение при ЭС, ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	159,1 (156,6;160,7)	206,4 (204,2; 208,3)	231,5 (229,5; 233,9)	H=566,447 p<0,001
АКГ: Ускорение при 1ПЭС, ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	322,7 (320,4; 325,1)	254,8 (252,5; 256,6)	231,5 (229,5; 233,9)	H=566,446 p<0,001
АКГ: Мощность при ЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	846,7 (827,6; 864,9)	1076,4 (1059,7; 1096,2)	1229,5 (1215,5;1241,0)	H=566,446 p<0,001
АКГ: Мощность при 1ПЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	1743,9 (1727,3; 1766,2)	1347,0 (1333,2; 1366,1)	1229,5 (1215,5;1241,0)	H=566,446 p<0,001
АКГ: Работа при ЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	57,6 (57,1; 58,3)	72,6 (71,8; 73,2)	81,1 (80,7; 81,9)	H=566,447 p<0,001
АКГ: Работа при 1ПЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	113,2 (112,4; 113,9)	89,5 (88,9; 90,2)	81,1 (80,7; 81,9)	H=566,447 p<0,001
А. Carotis communis: Скорость при ЭС, ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	11,7 (11,6; 11,9)	12,3 (12,1; 12,4)	17,6 (17,4; 17,7)	H=566,450 p<0,001
А. Carotis communis: Скорость при 1ПЭС, ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	23,5 (23,4; 23,6)	20,7 (20,6; 20,8)	17,6 (17,4; 17,7)	H=566,450 p<0,001

<b>Показатель</b>	<b>1А n=192</b>	<b>1Б n=442</b>	<b>Контроль n=106</b>	<b>Статистика</b>
A. Carotis communis: Ускорение при ЭС, ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	147,0 (145,5; 148,5)	161,8 (159,8; 163,7)	212,4 (211,3; 214,6)	H=566,446 p<0,001
A. Carotis communis: Ускорение при 1ПЭС, $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	289,2 (287,8; 290,5)	254,7 (253,4; 256,3)	212,4 (211,3; 214,6)	H=566,447 p<0,001
A. Carotis communis: Мощность при ЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	749,2 (734,4; 759,4)	737,6 (726,9; 748,9)	1053,9 (1040,9; 1067,1)	H=321,587 p<0,001
A. Carotis communis: Мощность при 1ПЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	1476,1 (1464,6; 1485,6)	1264,4 (1255,1; 1276,2)	1053,9 (1040,9; 1067,1)	H=566,446 p<0,001
A. Carotis communis: Работа при ЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	50,5 (49,9; 51,2)	51,7 (51,0; 52,4)	74,2 (73,5; 74,9)	H=414,473 p<0,001
A. Carotis communis: Работа при 1ПЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	102,0 (101,1; 102,7)	89,0 (88,3; 89,7)	74,2 (73,5; 74,9)	H=566,447 p<0,001
A. tibialis posterior: Скорость при ЭС, ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	10,9 (10,8; 11,1)	11,0 (10,9; 11,2)	15,7 (15,6; 15,9)	H=287,538 p<0,001
A. tibialis posterior: Скорость при 1ПЭС, ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	21,3 (21,2; 21,4)	18,1 (18,0; 18,3)	15,7 (15,6; 15,9)	H=566,450 p<0,001
A. tibialis posterior: Ускорение при ЭС, ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	125,7 (123,9; 127,3)	126,4 (125,1; 128,0)	181,0 (179,6; 182,8)	H=289,618 p<0,001
A. tibialis posterior: Ускорение при 1ПЭС, ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	251,4 (249,5; 252,7)	208,0 (206,3; 209,5)	181,0 (179,6; 182,8)	H=566,446 p<0,001

Показатель	1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	Статистика
A. tibialis posterior: Мощность при ЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	525,7 (517,7; 536,6)	538,1 (524,1; 550,6)	771,1 (757,9; 786,7)	H=313,376 p<0,001
A. tibialis posterior: Мощность при 1ПЭС ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	1075,5 (1063,6; 1091,0)	882,8 (869,1; 897,2)	771,1 (757,9; 786,7)	H=566,446 p<0,001
A. tibialis posterior: Работа при ЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	41,5 (40,8; 42,0)	43,3 (42,4; 44,0)	61,9 (61,0; 62,6)	H=491,558 p<0,001
A. tibialis posterior: Работа при 1ПЭС, ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	85,8 (85,0; 86,6)	71,1 (70,5; 71,8)	61,9 (61,0; 62,6)	H=566,447 p<0,001

Примечание к таблице 10. Данные приведены в виде медианы (Квартиль 1, Квартиль 3); H, p – показатели расчетов статистических параметров Краскела-Уоллиса. Попарные сравнения проводились с помощью критерия Steel-Dwass-Critchlow-Fligner. Каждый параметр различается попарно между группами при p<0,001. Параметры группы контроля представлены для регулярного кардиоцикла.

При сравнении данных параметров в 1ПЭС у больных 1А, 1Б подгрупп с параметрами при правильном ритме (группа контроля) была выявлена четкая тенденция к приросту всех анализируемых параметров кинетики магистральных артерий: скорости, ускорения, мощности и работы в 1ПЭС, особенно у пациентов 1А подгруппы – с ранней ЭС – с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика ТК (рисунки 13, 14, 15, 16).

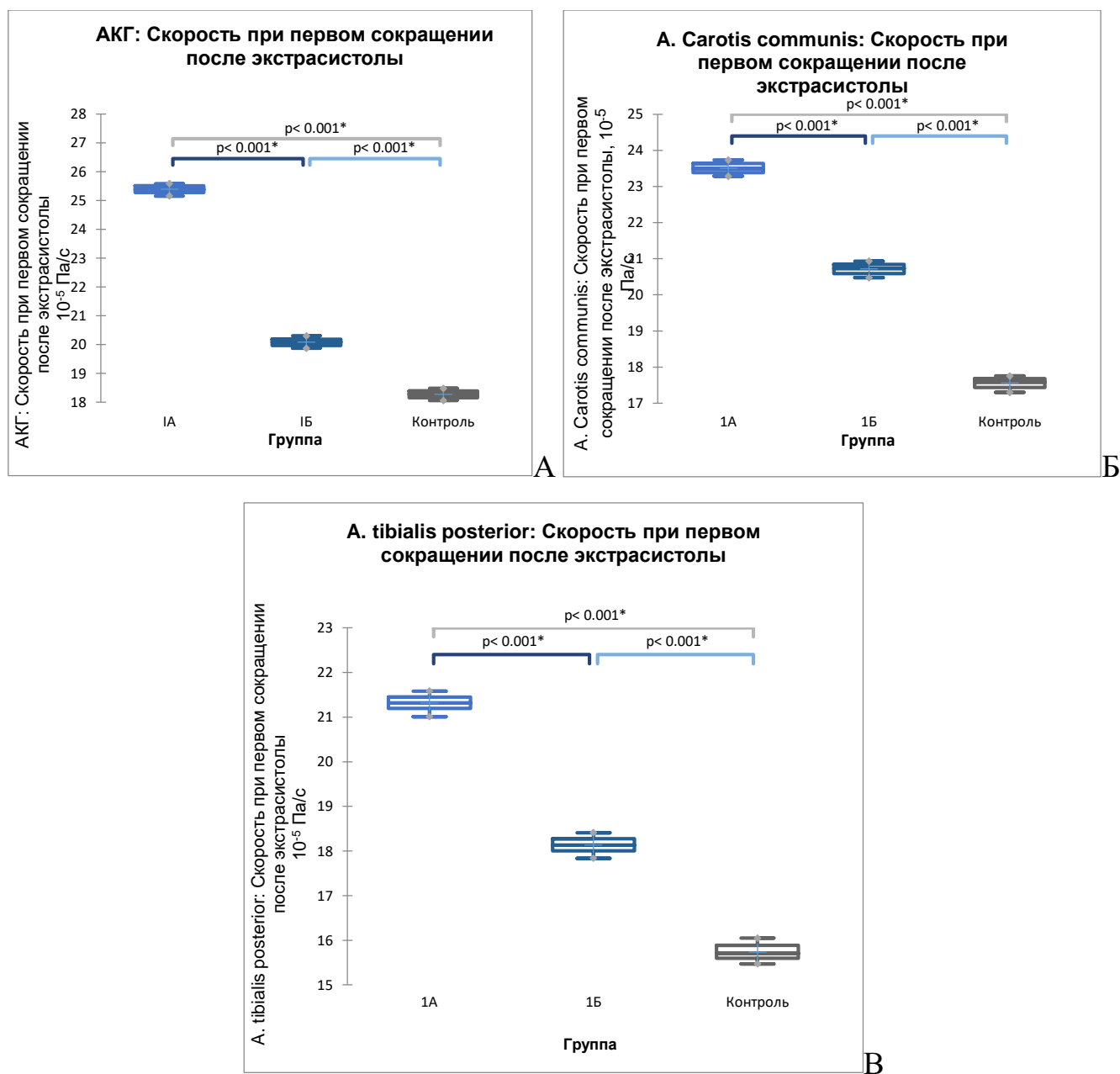


Рисунок 13 - Показатель суммарной скорости по данным цифровых АКГ (А), СГ ОСА и СГ задней артерии голени (В) ( $p < 0,001$ ) у пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы,  $10^{-5}$  Па/с. Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)



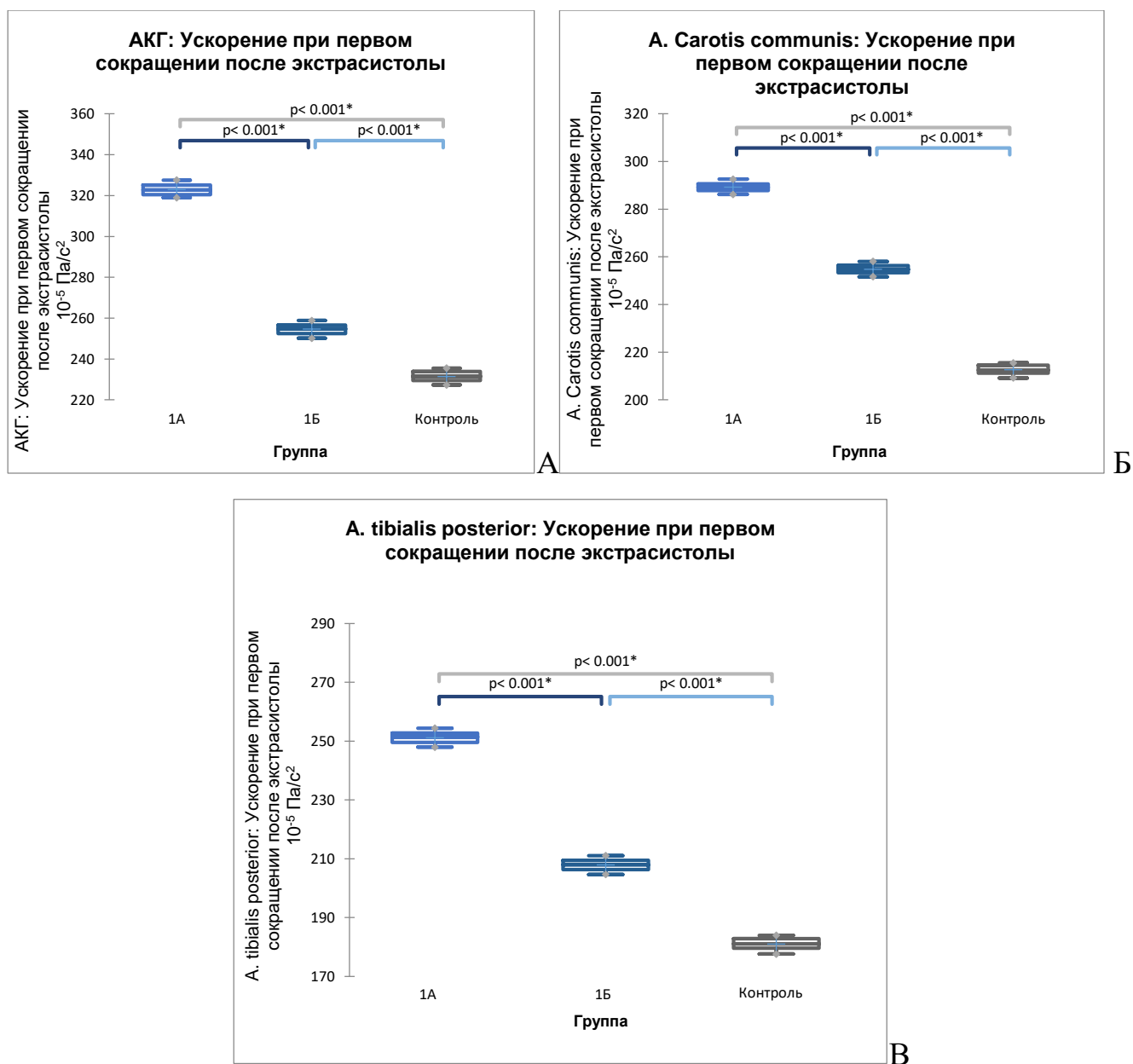


Рисунок 14 - Показатель суммарного ускорения по данным цифровых АКГ (А), СГ ОСА и СГ задней артерии голени (В) ( $p < 0,001$ ) у пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы,  $10^{-5}$  Па/с<sup>2</sup>. Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

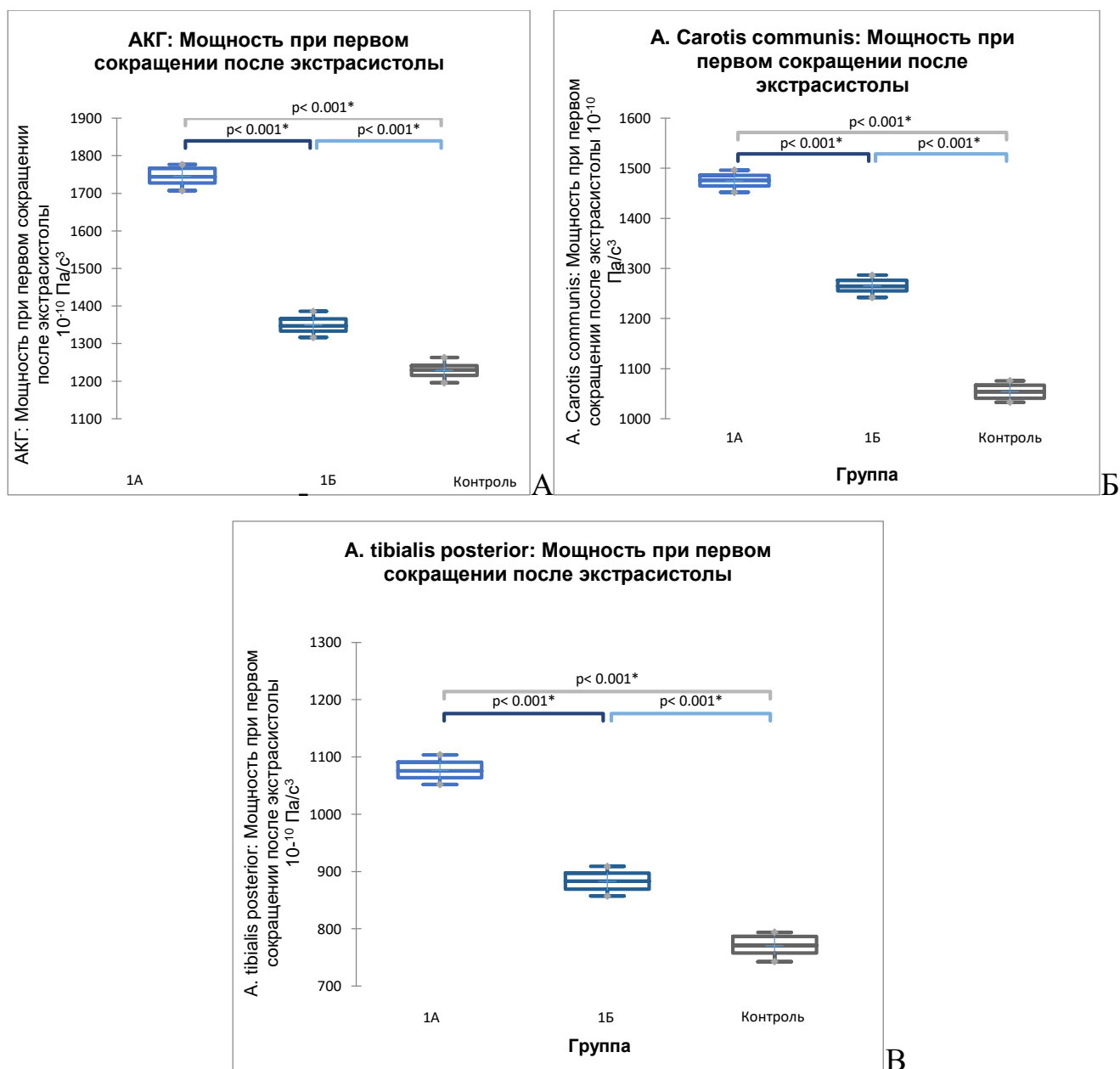


Рисунок 15 - Показатель суммарной мощности по данным цифровых АКГ (А), СГ ОСА и СГ задней артерии голени (В) ( $p < 0,001$ ) у пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы,  $10^{-10}$  Па/с<sup>3</sup>. Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

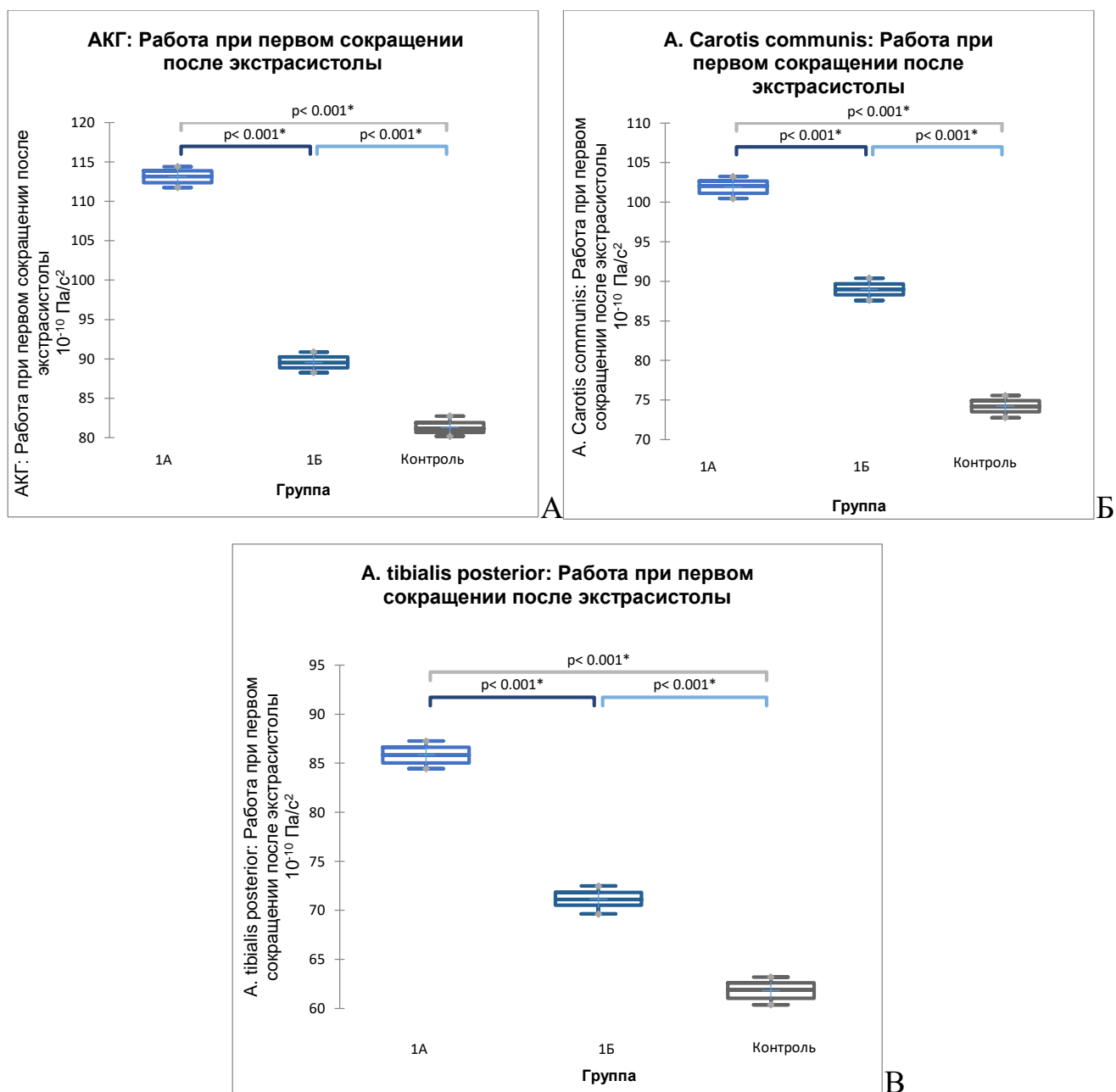


Рисунок 16 - Показатель суммарной работы по данным цифровых АКГ (А), СГ ОСА (Б) и СГ задней артерии голени (В) ( $p < 0,001$ ) у пациентов 1А, 1Б подгрупп и контрольной группы,  $10^{-10}$  Па/с<sup>2</sup>. Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Таким образом, были выявлены аналогичные закономерности, сходные с изменением гемодинамических параметров, определенных ранее: в 1ПЭС в 1А подгруппе наблюдалось достоверно большее возрастание параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности,

работы) в сравнении с 1Б подгруппой и группой контроля, то есть чем раньше систола желудочков ЭС возникает в кардиоцикле, тем к большему возрастанию параметров в 1ПЭС она приводит. Выявленная нами динамика прослеживалась как в артериях эластического типа (ОСА), так и в артериях эласто-мышечного типа (задней артерии голени).

Иными словами, для изменения основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы) *определяющее значение имеет момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле и способность 1ПЭС восстановить результирующий адекватный кровоток*. Именно время возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле определяет объем сердечного выброса и характер 1ПЭС, а также степень его гемодинамического эффекта.

Экспериментальная часть работы подтвердила выявленные нами клинические закономерности. Целью первого эксперимента было моделирование и изучение особенностей внутриартериальной гемодинамики при имитации в интактном артериальном сосуде правильного сердечного ритма и ЭС, с различным временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле (до или после пика ТК).

Технические характеристики «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» подробно описаны в главе «Материал и методы исследования».

Для создания условий функционирования полезной модели, приближенных к реальному артериальному сосуду, мы заполняли замкнутый контур устройства водным раствором глицерина. Концентрация раствора была подобрана таким образом, чтобы жидкость по вязкости соответствовала цельной крови человека. Применение раствора глицерина является наиболее оптимальным, поскольку данное химическое соединение нетоксично и безопасно в применении, стоимость его невысока, а самое главное – то, что оно прозрачно и позволяет проводить эксперимент максимально наглядно. Немаловажным моментом конструкции разработанного нами устройства является то, что основная трубка ротаметра

полезной модели также является прозрачной, причем происходит постепенное сужение ее диаметра, как в настоящей артерии, где проксимальная часть шире более дистальной. Таким образом, достигается наиболее приближенная к реальности имитация артериального сосуда.

Мы использовали основную трубку ротаметра без применения диафрагм. Сначала мы производили заполнение контура устройства жидкостью (глицерином с водой) из емкости. К концам трубки ротаметра подсоединяли гибкие силиконовые шланги и создавали замкнутый контур. Для запуска циркуляции жидкости по замкнутому контуру подключали его к электрическому насосу, соединенному с аккумулятором 12 Вольт. В образованном замкнутом контуре проводили циркуляцию жидкости прерывистым потоком с меняющейся скоростью. Переменная скорость жидкости имитировала ток крови внутри артерии при правильном сердечном ритме и ЭС, отличающейся временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Внутри трубки путем введения со стороны двухходового штуцера устанавливали пьезокристаллический датчик давления для контроля и определения колебаний давления внутри ротаметра в момент прохождения пульсовых волн и в интервалах между ними. Данные с датчика давления передавались в осциллоскоп и сохранялись на компьютере.

С входного конца трубки через клапан двухходового штуцера вводили в трубку индикатор - шелковую нить - длиной 25 мм. По мере выполнения эксперимента через клапан штуцера для контрастирования раствора глицерина периодически вводили красящее вещество (синюю канцелярскую тушь). Проводили наблюдение за движением свободного конца шелковой нити при правильном ритме и ЭС, отличающейся временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

Так, при правильном ритме колебания нити соответствовали прохождению пульсовых волн, отмечалось колебательное движение, которое воздействовало на стенку сосуда. Возрастание механического воздействия волны давления на стенку трубки происходило при имитации прохождения волны 1ПЭС при всех вариантах ЭС, однако было обратно пропорционально времени возникновения ЭС в

кардиоцикле. Так, при имитации «ранней» ЭС - с систолой желудочков ЭС, возникающих до пика ТК, интенсивность механического воздействия волны давления на стенку трубки ротаметра в 1ПЭС была максимальной (рисунок 17).

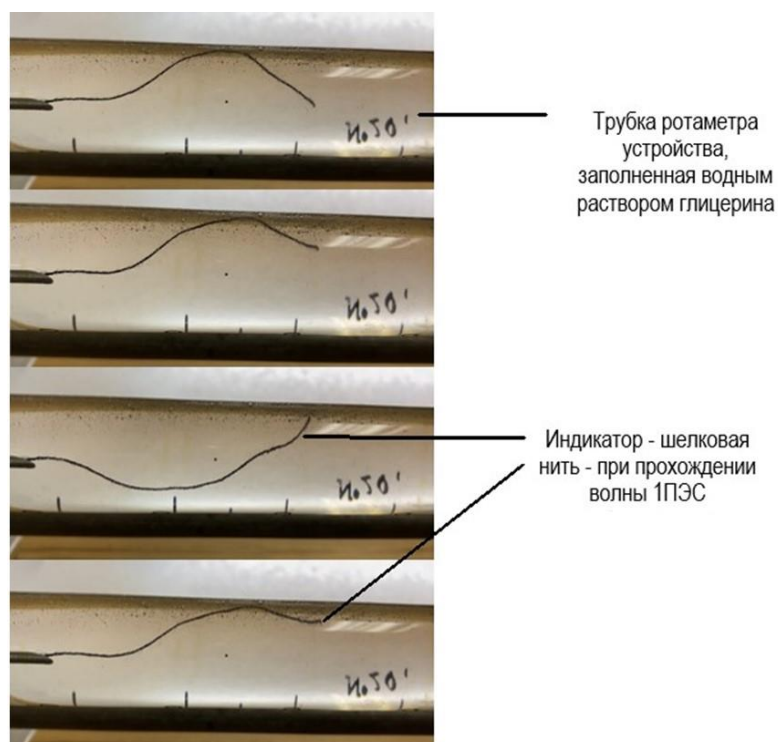


Рисунок 17 – «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (основная трубка ротаметра устройства, внутрь введена нить).

Индикатор – шелковая нить в движении в разные моменты времени

В таблице 11 и на рисунке 18 представлено смещение индикатора – шелковой нити – при имитации регулярной пульсовой волны и 1ПЭС при различных вариантах ЭС.

Таблица 11 - Смещение индикатора – шелковой нити при имитации регулярной пульсовой волны и 1 ПЭС

<b>Колебание индикатора – шелковой нити относительно вертикальной плоскости, тип эксперимента</b>	<b>Число экспериментов</b>	<b>Q1</b>	<b>Медиана</b>	<b>Q3</b>	<b>Среднее</b>	<b>SD</b>
Колебание нити, регулярная волна, мм	40	3,75	5,00	6,25	4,93	1,54
Колебание нити, 1ПЭС при ранней ЭС, мм	40	8,75	10,00	11,00	9,80	1,76

<b>Колебание индикатора – шелковой нити относительно вертикальной плоскости, тип эксперимента</b>	<b>Число экспериментов</b>	<b>Q1</b>	<b>Медиана</b>	<b>Q3</b>	<b>Среднее</b>	<b>SD</b>
Колебание нити, 1ПЭС при поздней ЭС, мм	40	6,75	7,00	9,00	7,55	1,63

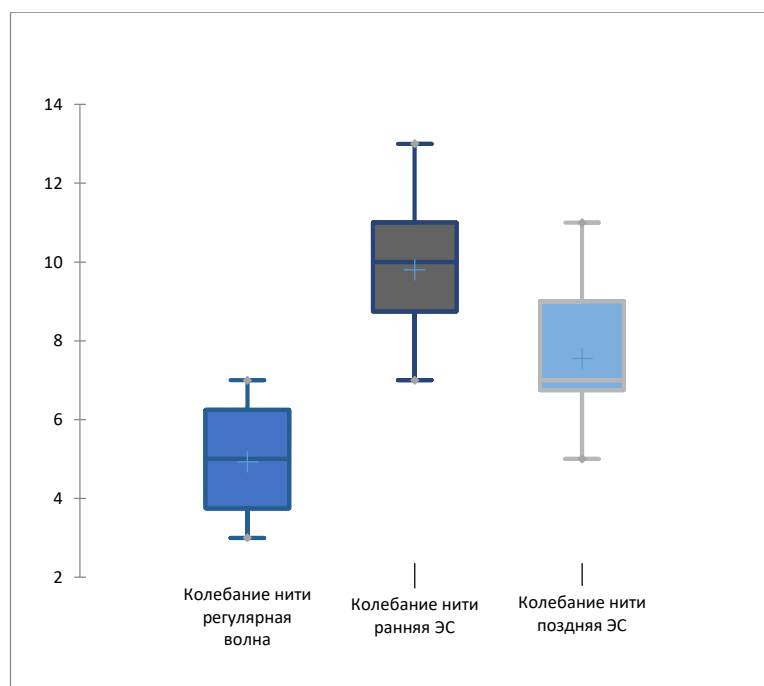


Рисунок 18 – Графическое изображение изменения колебания шелковой нити при регулярной пульсовой волне, 1ПЭС при ранней (до пика ТК) и поздней (после пика ТК) ЭС. Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Для еще более объективной оценки гемодинамических изменений внутри трубки ротаметра мы применяли пьезокристаллический датчик давления, который фиксировали рост давления внутри трубки в момент прохождения волны 1ПЭС в 1,6 раза по сравнению с правильным ритмом.

На рисунках 19, 20 представлены данные осциллоскопа – измерение давления внутри трубки ротаметра, полученные с помощью пьезокристаллического датчика давления.

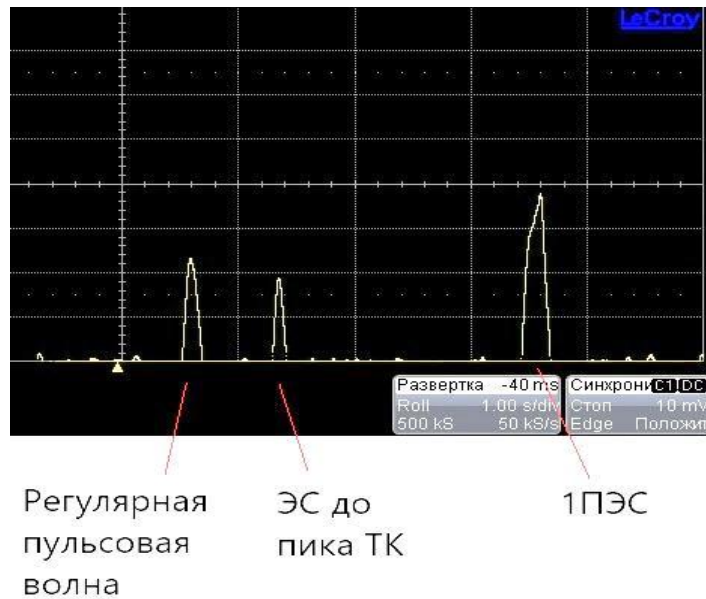


Рисунок 19 - Колебание давления внутри трубки ротаметра при имитации пульсовой волны при ранней ЭС - с систолой желудочков ЭС до пика ТК (данные записи осциллоскопа, полученные с помощью пьезокристаллического датчика давления)

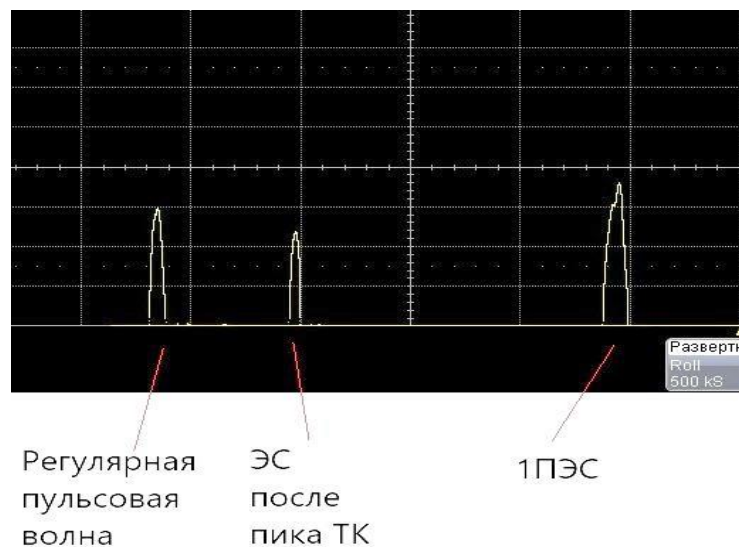


Рисунок 20 - Колебание давления внутри трубки ротаметра при имитации поздней ЭС - с систолой желудочков ЭС после пика ТК (данные записи осциллоскопа, полученные с помощью пьезокристаллического датчика давления)

На рисунке 21 представлено относительное изменение параметра давления (в %), полученное с пьезокристаллического датчика давления, при имитации двух вариантов ЭС – до или после пика ТК, при измерениях 40 раз, средние значения.



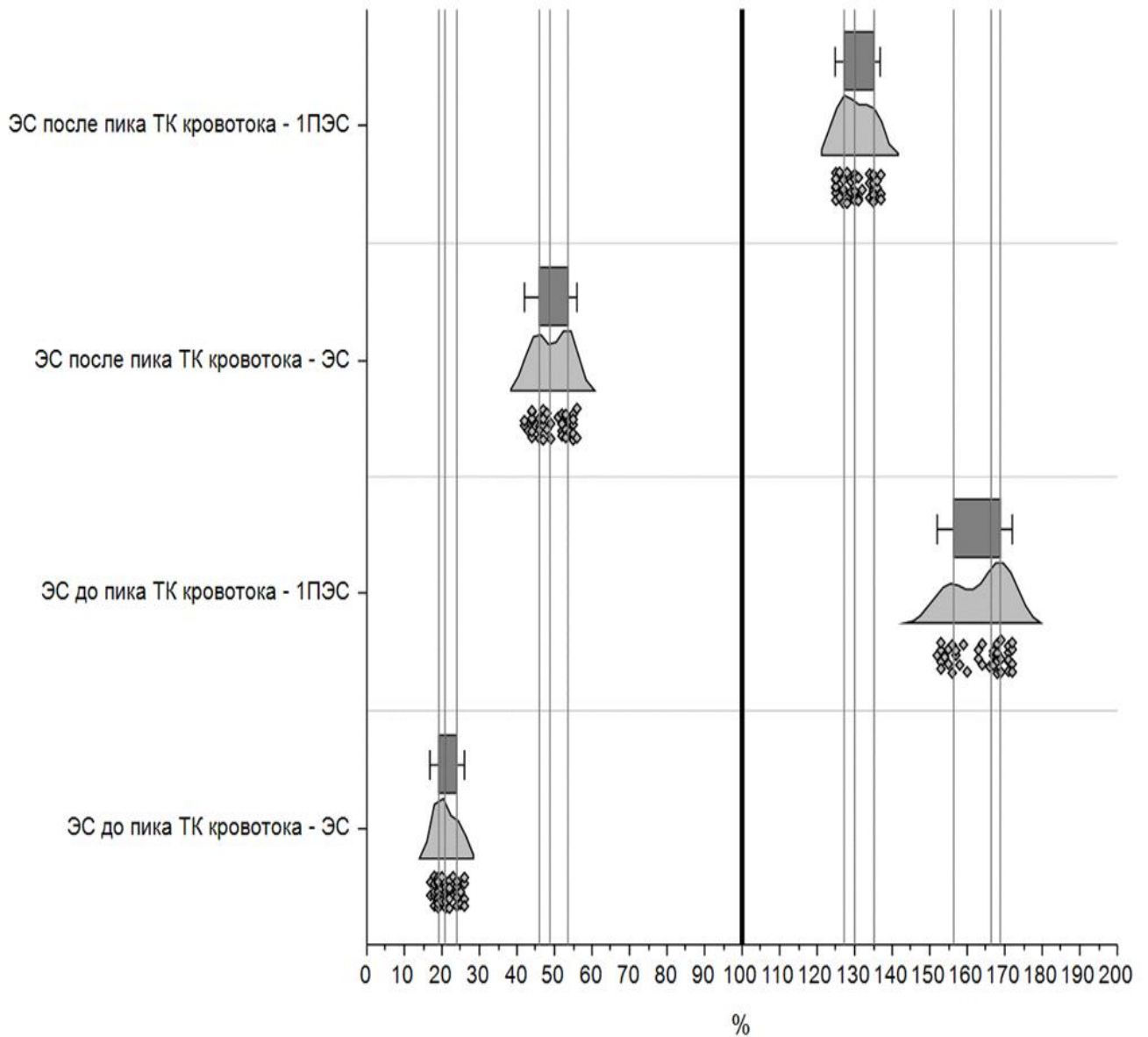


Рисунок 21 - Изменение давления внутри трубки ротаметра устройства при имитации различных вариантов ЭС (%), данные осциллоскопа

В таблице 12 представлены основные параметры устройства при имитации ЭС.

Таблица 12 - Параметры «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при имитации ЭС

Показатель	Число экспериментов	Q1	Медиана	Q3	Среднее	SD
Объем жидкости, регулярная волна, мл	40	49,00	50,00	52,25	50,30	2,17
Объем жидкости, ранняя ЭС, мл	40	9,00	10,00	11,25	10,05	1,52
Объем жидкости, ранняя ЭС – 1ПЭС, мл	40	88,00	90,00	92,00	89,98	2,12
Объем жидкости, поздняя ЭС, мл	40	29,00	31,00	32,00	30,73	2,09
Объем жидкости, поздняя ЭС – 1ПЭС, мл	40	68,00	69,00	70,25	69,13	1,71
Скорость, регулярная волна, м/с	40	0,50	0,60	0,70	0,59	0,08
Скорость, ранняя ЭС, м/с	40	0,18	0,20	0,22	0,20	0,03
Скорость, ранняя ЭС – 1ПЭС, м/с	40	1,60	1,70	1,80	1,72	0,08
Скорость, поздняя ЭС, м/с	40	0,28	0,30	0,33	0,30	0,03
Скорость поздняя ЭС – 1ПЭС, м/с	40	0,90	1,00	1,10	1,01	0,08

Таким образом, в первом эксперименте мы определили возрастание параметра давления и более интенсивное механическое воздействие на стенку трубки ротаметра устройства в момент прохождения волны 1ПЭС по сравнению с регулярной пульсовой волной.

Выявленные нами закономерности экспериментально подтвердили данные, полученные в клинической части работы. Так, возрастание гемодинамических параметров (ЛСК, объемного кровотока, систолического АД), кинетических параметров артериальной сосудистой стенки (скорости, ускорения, мощности, работы) происходило в 1ПЭС преимущественно при ранней ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика ТК. И в эксперименте мы продемонстрировали более значительное возрастание давления внутри трубки ротаметра, которое происходило при имитации «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика ТК.

### **3.1.2. Экстрасистолия – дополнительный фактор риска артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений**

Общепринято и доказано многочисленными исследованиями, что наиболее опасным нарушением сердечного ритма, ведущим к развитию кардиоцеребральных осложнений и нарушению мозгового кровообращения, является ФП. Причем рассматривается тромбоэмболический механизм таких ИИ. Источником эмболии при этом чаще всего являются фрагментированные пристеночные тромбы в ушке ЛП, верхушке ЛЖ при аневризме. Поэтому для оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациента с ФП особое внимание уделяют верифицированным признакам наличия внутрисердечного тромбоза. Это будет определять дальнейшую тактику ведения больного и прогноз в плане развития ИИ.

При этом в числе факторов риска ИИ и других ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах ЭС не рассматривается. Однако ЭС - самое частое нарушение ритма в популяции. И в клинической практике известно немало случаев, когда у пациента при отсутствии каких-либо традиционных факторов риска тромботических осложнений, без ФП и без тромбоза ушка ЛП или верхушки ЛЖ, все же развивался ИИ.

В основную группу нашего исследования вошли 780 пациентов, с различными видами нарушений сердечного ритма: ЭС (наджелудочковой и желудочковой), а также с ФП по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтер. У части из них были диагностированы признаки мультифокального атеросклероза. Среди всех 780 пациентов, у 634 из них была ЭС различных вариантов, у остальных 146 была постоянная форма ФП. У всех пациентов оценивалось количество ИИ, ТИА (КТ-верифицированных), ИМ и дистальных артериальных эмболий. Анализировались другие традиционные факторы риска, которые могут влиять на частоту возникновения тромботических и тромбоэмболических осложнений при ЭС. При этом мы разделили ЭС независимо от локализации эктопического центра. Градация осуществлялась по моменту возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

В нашем исследовании, на втором этапе, мы проводили наблюдение за пациентами в течение 1 года на предмет развития ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах. При этом все пациенты после выписки находились на стандартной медикаментозной терапии, назначенной согласно актуальным рекомендациям, разработанными Российским и Европейским обществом кардиологов.

При анализе осложнений в 1 группе в течение 1 года, выяснилось, что частота их развития была достоверно выше в 1А подгруппе (с «ранней» ЭС до пика ТК) в сравнении с 1Б подгруппой (с «поздней» ЭС после пика ТК) и группой контроля (таблица 13).

Таблица 13 - Отдаленные осложнения в течение 1 года в подгруппах 1А и 1Б и группе контроля

Осложнение		Группа			p, точный критерий Фишера
		1А n=192	1Б n=442	Контроль n=106	
ИМ в течение 1 года, n (%)	Есть	11 (5,7)	12 (2,7)	2 (1,9)	0,131
	Нет	181 (94,3)	430 (97,3)	104 (98,1)	
ОНМК в течение 1 года, n (%)	Есть	18 (9,4)	17 (3,9)	1 (0,9)	0,002
	Нет	174 (90,6)	425 (96,2)	105 (99,1)	
Дистальные эмболии в течение 1 года, n (%)	Есть	7 (3,7)	1 (0,2)	0 (0)	0,001
	Нет	185 (96,4)	441 (99,8)	106 (100,0)	
<b>Любое осложнение в течение 1 года, n (%)</b>	Есть	36 (18,8)	30 (6,8)	3 (2,8)	<0,001
	Нет	156 (81,3)	412 (93,2)	103 (97,2)	

Мы обратили свое пристальное внимание на то, что при всех прочих равных традиционных факторах риска анализируемых осложнений, в обеих подгруппах (1А и 1Б), а также группе контроля, максимальное их количество было именно в подгруппе 1А – у пациентов с «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика ТК. При этом основное различие между подгруппами 1А и 1Б заключалось в том, в какой момент в кардиоцикле возникала систола

желудочков ЭС, а основных подгрупп 1А, 1Б с контрольной группой - в наличии ЭС 700 и более в сутки по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтер. Ранее мы определили, что чем раньше систола желудочков ЭС возникает в кардиоцикле, тем к большему изменению параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики и магистральных артерий она приведет. Максимальные значения этих параметров получены в 1ПЭС при ЭС, систола желудочков ЭС которой возникает до пика ТК.

Мы провели расчеты отношения шансов развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при наличии у больного ЭС от 700 и более в сутки. Были получены следующие данные.

При наличии у пациентов «ранней» ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=7,923 (2,377; 26,406);  $z=3,370$ ;  $p<0,001$ . При наличии у пациентов «поздней» ЭС с систолой желудочков ЭС после пика ТК в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=2,500 (0,748; 8,353);  $z=1,489$ ;  $p=0,137$ . При наличии любой ЭС в количестве 700 и более в сутки общее ОШ=3,989 (1,231; 12,930);  $z=2,306$ ;  $p=0,021$ . То есть вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при наличии у больного ЭС от 700 и более в сутки при прочих равных факторах риска в 3,989 раз выше, чем при ЭС менее 700 в сутки, а особенно она высока у пациентов с «ранней» ЭС – с систолой желудочков до пика ТК в кардиоцикле.

**Таким образом, мы предлагаем рассматривать ЭС как дополнительный фактор риска развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) на фоне мультифокального атеросклероза.**

Риск значительно возрастает, если у пациентов имеется ЭС, систола желудочков которой возникает до пика ТК. Риск увеличивается у пациента с

признаками нестабильности атеросклеротических бляшек. Разрешающим моментом в развитии осложнений при ЭС, с нашей точки зрения, является резкое изменение гемодинамики и дополнительная деформация артерии при прохождении увеличенной пульсовой волны 1ПЭС в области сформированной атеромы.

### 3.1.3. Модели прогнозирования отдаленных осложнений при ЭС

При моделировании целевой переменной "Любые осложнения" использовались следующие модели: дерево решений (Decision Tree); случайный лес (Bootstrap Forest); градиентный бустинг (Boosted Tree); нейронный бустинг (Neural Boosted); метод опорных векторов (Support Vector Machines); пошаговый отбор признаков (Fit Stepwise); логистическая регрессия (Nominal Logistic); лассо регрессия (Generalized Regression Lasso); пошаговый метод отбора (Generalized Regression Forward Selection); усеченный пошаговый метод отбора (Generalized Regression Pruned Forward Selection); эластичная сеть (Generalized Regression Elastic Net); гребневая регрессия (Generalized Regression Ridge).

Далее качество моделей оценивалось и сравнивалось между собой с помощью кросс-валидации с 30 повторениями (trials). На каждой итерации исходные данные случайным образом разбивались на 5 фолдов (folds). Один из фолдов использовался как тестовый (проверочный), а остальные 4 фолда - как обучающие данные для построения модели. Затем рассчитывались метрики качества (R-квадрат, средняя абсолютная ошибка и др.) на тестовых данных. Эта процедура повторялась 30 раз, каждый раз с разным разбиением данных на 5 фолдов. Кроме того, для каждой модели рассчитывались следующие значения метрик: TP (True Positives) - Истинно положительные; FN (False Negatives) - Ложно отрицательные; FP (False Positives) - Ложно положительные; TN (True Negatives) - Истинно отрицательные; Sensitivity (Sens) – Чувствительность; Specificity (Spec) – Специфичность; Accuracy (Acc) - Общая точность; F1 - F-мера; MCC - Коэффициент Мэтьюса; Profit – Выигрыш.

Для выбора лучшей модели выбирался оптимальный порог отсечения для классификации. Для этого рассматривались графики выигрышей в зависимости от порога отсечения для обнаружения того порога отсечения, который соответствует максимальным значениям выигрыша. После этого сравнивались метрики выигрыша, TP, FP, TN, FN среди всех моделей. Выбиралась модель, которая соответствовала максимальным значениям выигрыша, максимальным значениям TP и минимальным значения FN для наличия отдаленных осложнений при ЭС.

В таблице 14 приведены основные метрики для оцененных 12 моделей вероятности артериальных сосудистых событий в различных артериальных бассейнах в течение 1 года при ЭС.

Таблица 14 – Основные метрики прогностических моделей

Метод	Число испытаний	R-квадрат	Средняя абсолютная ошибка	Стандартное отклонение абсолютной ошибки	Средняя AUC	Средняя MR
Нейронный бустинг	150	0,242	0,25	0,03	0,844	0,08
Обрезанный пошаговый метод отбора	150	0,209	0,252	0,029	0,82	0,079
Пошаговый отбор признаков	150	0,205	0,253	0,029	0,816	0,079
Пошаговый метод отбора	150	0,205	0,253	0,029	0,815	0,079
Дерево решений	150	0,202	0,253	0,031	0,791	0,078
Лассо регрессия	150	0,195	0,255	0,029	0,819	0,084
Эластичная сеть	150	0,195	0,255	0,029	0,82	0,084
Гребневая регрессия	150	0,193	0,256	0,03	0,825	0,085
Логистическая регрессия	150	0,173	0,259	0,029	0,818	0,084

Метод	Число испытаний	R-квадрат	Средняя абсолютная ошибка	Стандартное отклонение абсолютной ошибки	Средняя AUC	Средняя MR
Случайный лес	150	0,132	0,263	0,031	0,805	0,087
Градиентный бустинг	150	0,121	0,263	0,03	0,781	0,087
Метод опорных векторов	150	0,09	0,266	0,034	0,691	0,083

На рисунке 22 приведена зависимость среднего выигрыша от величины порога отсечения для классификации наличия отдаленных осложнений. Оптимальным порогом отсечения, для которого регистрируются максимальные значения выигрыша, является 0,08.

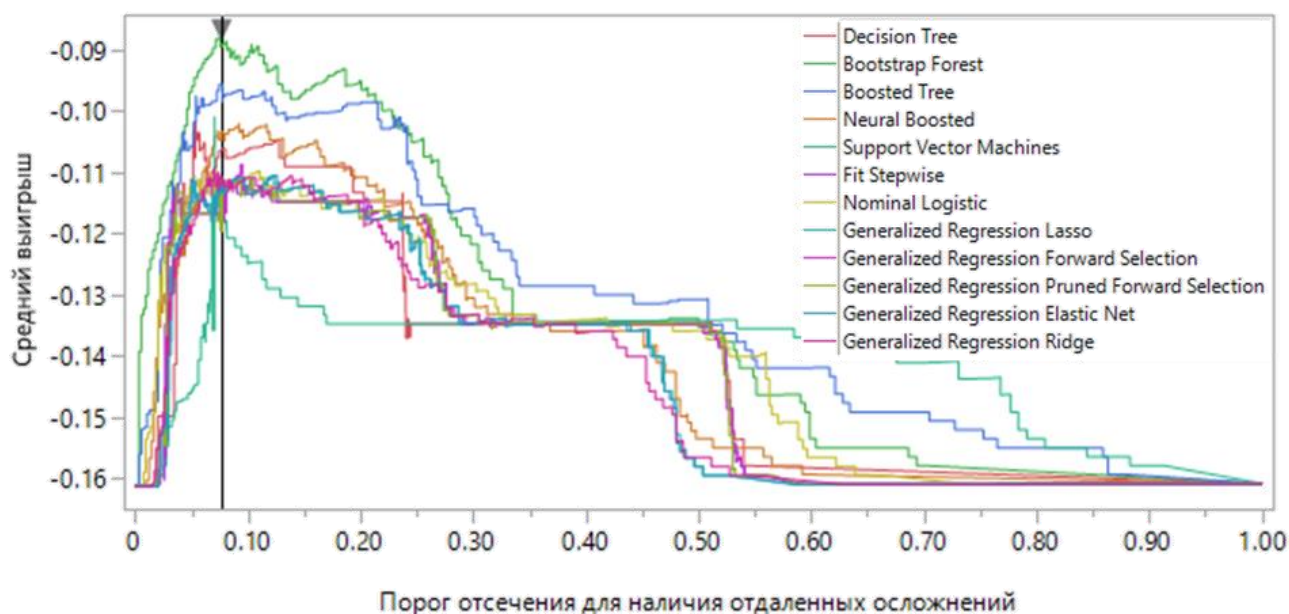


Рисунок 22 – Зависимость среднего выигрыша от величины порога отсечения для классификации наличия отдаленных осложнений при ЭС

По результатам скрининга моделей для каждой получено 30 значений метрик качества на независимых тестовых выборках. В таблице 15 представлены усредненные по 30 итерациям кросс-валидации значения метрик.



Таблица 15 - Усредненные по 30 итерациям с 4 обучающими фолдами кросс-валидации значения метрик TP, FN, FP, TN, Чувствительность, Специфичность, Точность, F1, MCC, Выигрыш

Метод	TP	FN	FP	TN	Чувствительность	Специфичность	Точность	F1	MCC	Выигрыш
Boosted Tree	53	12	97	578	0,815	0,856	0,853	0,493	0,473	-0,097
Bootstrap Forest	64	1	150	525	0,985	0,778	0,796	0,459	0,476	-0,089
Decision Tree	46	19	99	576	0,708	0,853	0,841	0,438	0,400	-0,108
Fit Stepwise	45	20	116	559	0,692	0,828	0,816	0,398	0,357	-0,112
Generalized Regression Elastic Net	45	20	122	553	0,692	0,819	0,808	0,388	0,346	-0,112
Generalized Regression Forward Selection	46	19	134	541	0,708	0,801	0,793	0,376	0,336	-0,113
Generalized Regression Lasso	45	20	120	555	0,692	0,822	0,811	0,391	0,350	-0,112
Generalized Regression Pruned Forward Selection	45	20	116	559	0,692	0,828	0,816	0,398	0,357	-0,112
Generalized Regression Ridge	47	18	141	534	0,723	0,791	0,785	0,372	0,334	-0,112
Neural Boosted	52	13	133	542	0,800	0,803	0,803	0,416	0,394	-0,104
Nominal Logistic	46	19	134	541	0,708	0,801	0,793	0,376	0,336	-0,113
Support Vector Machines	31	34	17	658	0,477	0,975	0,931	0,549	0,519	-0,118

Наиболее высокие значения выигрыша при минимальных значениях ложнопозитивных классификаций получены для модели Bootstrap Forest. Далее будет приведена ее более подробная характеристика. Детальные метрики модели Bootstrap Forest приведены в таблицах 16, 17 и 18 ниже.

Таблица 16 - Общая характеристика результативности модели отдаленных осложнений Boosted Forest для обучающей и тестовой выборок

Мера	Обучающая выборка	Тестовая выборка
N	592	148
Энтропийный R-квадрат	0,3920	0,2430
Обобщенный R-квадрат	0,4667	0,2902
Средний -Log p	0,1880	0,1872
Среднеквадратичная ошибка	0,2408	0,2239
Средняя абсолютная ошибка	0,1208	0,1023
Доля ошибочных классификаций	0,0811	0,0473

Таблица 17 - Матрица классификаций отдаленных осложнений для модели Boosted Forest для обучающей и тестовой выборок

Выборка	Реальный исход	Предсказанный исход			
		Нет	Есть	Нет	Есть
Обучающая выборка	Нет	451	86	84,0%	16,0%
Тестовая выборка	Есть	4	6	40,0%	60,0%
	Нет	115	23	83,3%	16,7%

Таблица 18 - Метрики для модели Boosted Forest классификаций отдаленных осложнений для обучающей и тестовой выборок

Выборка	TP	FN	FP	TN	Чувствительность	Специфичность	Точность	F1	MCC
Обучающая выборка	47	8	86	451	85,45%	83,99%	84,12%	0,5	0,483
Тестовая выборка	6	4	23	115	60,00%	83,33%	81,76%	0,3077	0,274

Обучающую выборку для модели Bootstrap Forest составили 55 положительных случаев (с наличием отдаленных осложнений) и 537 отрицательных случаев (без отдаленных осложнений). Из них модель правильно классифицировала 47 случаев как положительные (True Positives), а 8 случаев были классифицированы неправильно, как отрицательные (False Negatives). Таким образом, чувствительность модели на обучающей выборке составляет 85,5%. Из числа отрицательных случаев модель правильно распознала 451 (True Negatives), и неправильно - 86 случаев (False Positives). Специфичность модели на обучающей выборке, таким образом, составила 84%.

В тестовой выборке было 10 положительных случаев и 138 отрицательных случаев. Модель Bootstrap Forest неправильно классифицировала 4 из 10 положительных случаев (FN=4), что соответствует чувствительности модели, равной 60%. Модель неправильно классифицировала 20 случаев без отдаленных осложнений (FP=20), что соответствует значению специфичность модели, равной 85,5%. В целом точность модели (доля правильных предсказаний) на тестовой выборке составляет 84,5%.

Таким образом, на основании тестовой выборки, можно сделать вывод, что модель Bootstrap Forest демонстрирует достаточно высокую специфичность, но умеренную чувствительность на данных (рисунок 23).

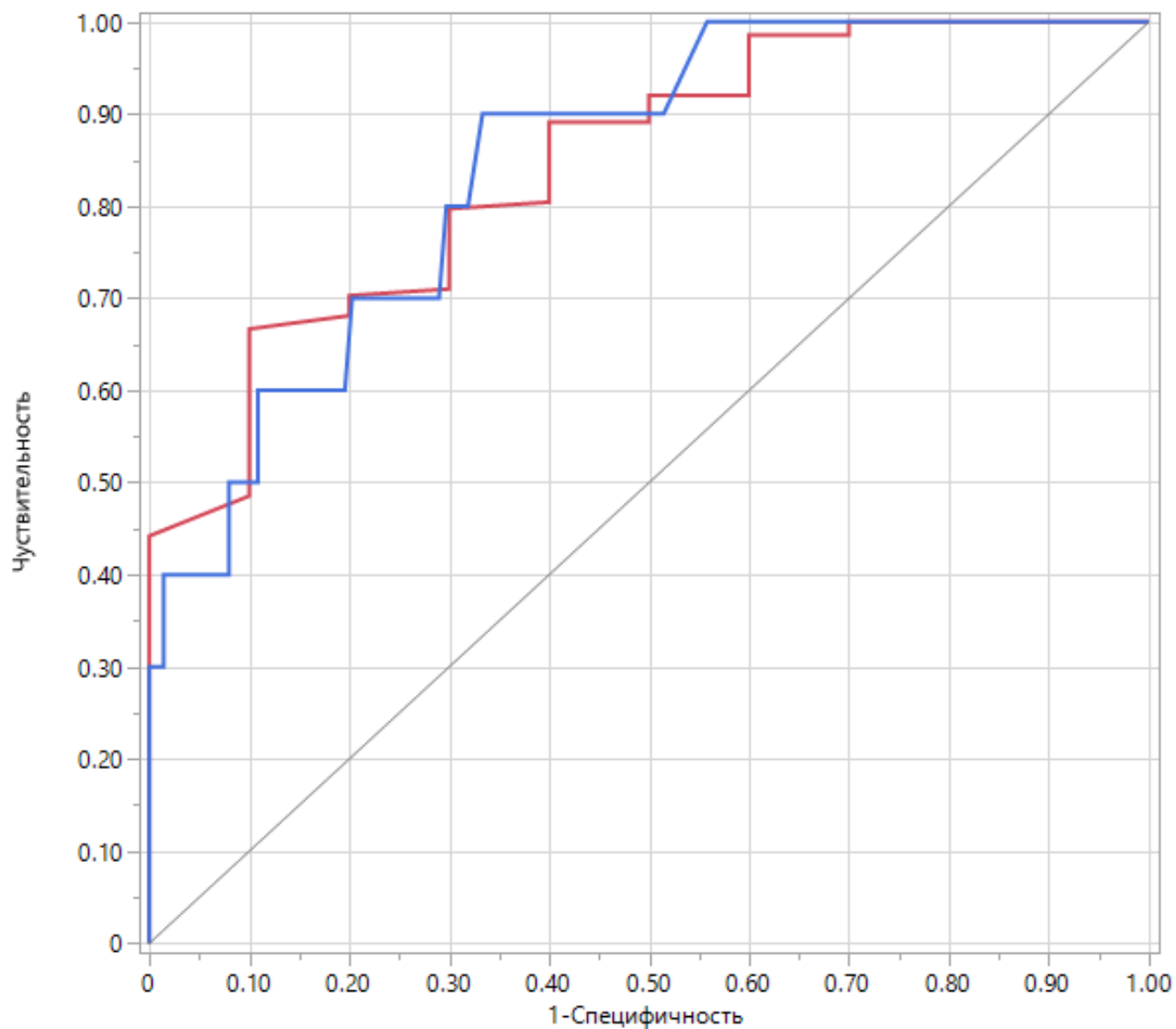


Рисунок 23 - ROC-кривые для классификации наличия (синяя линия) и отсутствия (красная линия) отдаленных осложнений в модели Boosted Forest (площадь под кривой 0,844)

В таблице 19 указаны основные предикторы развития сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС с указанием присвоенных им баллов.

Таблица 19 - Важность переменных в модели Boosted Forest классификации возникновения отдаленных осложнений

<b>Переменная</b>	<b>G<sup>2</sup></b>	<b>% значимости</b>	<b>Присваиваемый балл</b>
<b>УЗДГ БЦС: Бляшка III Б</b>	32,8664851	31,02	3
<b>Возраст 69+</b>	27,9293379	26,36	2
<b>ЭС до пика ТК</b>	12,2143062	11,53	1
<b>УЗДГ БЦС: Гемодинамически не значимый стеноз</b>	12,1480908	11,47	1
Нарушение локальной сократимости ЛЖ	7,09140019	6,69	-
УЗДГ АНК: Гемодинамически не значимый стеноз	6,23010407	5,88	-
ЭС после пика ТК	3,08183955	2,91	-
ЭС более 700 в сутки	2,76560587	2,61	-
ОНМК, ТИА в анамнезе	1,6225726	1,53	-

При анализе профилирования в отношении непрерывной переменной «Возраст» получены результаты, что возраст выше 69 лет стабильно соотносился с повышением вероятности отдаленных осложнений (рисунок 24). Таким образом, для возраста 69 и более лет назначалось значение 2 балла, а возрасту 68 лет и меньше – 0 баллов. На основании этих результатов, была создана новая шкала, оценивающая риск отдаленных артериальных сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС 700 и более в сутки, рассчитываемая на основе возраста пациентов, наличия стенозов артерий БЦС по данным УЗДГ, и наличия ЭС, систола желудочков ЭС которых возникала до пика ТК. Шкала имеет диапазон оценок от 0 до 7 баллов. Мы назвали созданную шкалу «**Экс-прогноз**». Результаты ее оценки представлены в таблице 20.

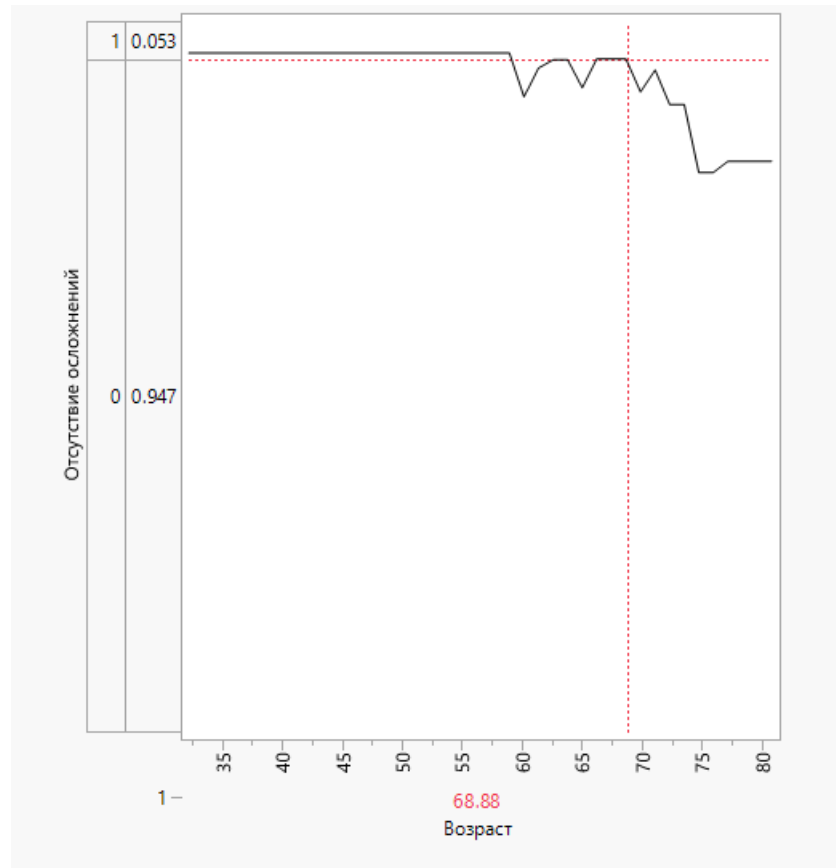


Рисунок 24 - Анализ профилирования возраста в ассоциации с вероятностью возникновения отдаленных осложнений

Таблица 20 - Оценка предсказательной способности «Экс-прогноз» - шкалы оценки риска отдаленных осложнений при различных пороговых значениях ее балла

Пороговое значение балла	TP	FP	TN	FN	Чувствительность	Специфичность	Положительное отношение правдоподобия	Отрицательное отношение правдоподобия	Предсказательная ценность позитивного результата	Предсказательная ценность негативного результата	Отношение шансов	Индекс Юдена
0	61	401	274	4	93,8%	40,6%	1,58	0,15	0,132	0,986	10,420	0,344
1	53	238	437	12	81,5%	64,7%	2,31	0,29	0,182	0,973	8,110	0,463

Пороговое значение балла	TP	FP	TN	FN	Чувствительность	Специфичность	Положительное отношение правдоподобия	Отрицательное отношение правдоподобия	Предсказательная ценность позитивного результата	Предсказательная ценность негативного результата	Отношение шансов	Индекс Юдена
<b>2</b>	<b>47</b>	<b>138</b>	<b>537</b>	<b>18</b>	<b>72,3%</b>	<b>79,6%</b>	<b>3,54</b>	<b>0,35</b>	<b>0,254</b>	<b>0,968</b>	<b>10,161</b>	<b>0,519</b>
3	40	82	593	25	61,5%	87,9%	5,07	0,44	0,328	0,960	11,571	0,494
4	22	28	647	43	33,8%	95,9%	8,16	0,69	0,440	0,938	11,822	0,297
5	10	22	653	55	15,4%	96,7%	4,72	0,87	0,313	0,922	5,397	0,121
6	7	6	669	58	10,8%	99,1%	12,12	0,90	0,538	0,920	13,457	0,099
<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>675</b>	<b>65</b>	<b>0,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>-</b>	<b>1,00</b>	<b>-</b>	<b>0,912</b>	<b>+∞</b>	<b>0,000</b>

Порогу в  $>2$  баллов (т.е. 3 и более баллов) соответствует максимальное значение индекса Юдена. При таком пороге чувствительность, показывающая способность шкалы обнаружить наличие риска, составляет 72,3%, специфичность, отражающая способность исключать отсутствие риска, равна 79,6%, а предсказательная ценность позитивного и негативного результатов составляет, соответственно, 0,254 и 0,968. Важно отметить, что при установлении порога в 4 балла и выше наблюдается дальнейшее увеличение специфичности и предсказательной ценности положительного результата (PPV), однако это происходит вследствие того, что в выборке число лиц с возникшими отдаленными осложнениями была существенно ниже числа лиц с отсутствием осложнений (64 из 740 пациентов, 8,6%). Таким образом, использование более высоких значений порогового балла может привести к уменьшению количества правильно идентифицированных случаев, что делает двухбалльный порог более предпочтительным в контексте данной шкалы.

***Клинический пример 1.*** Пациент А., 67 лет.

*Жалобы при поступлении* (декабрь 2021 г.): боль за грудиной при незначительной физической нагрузке; дискомфорт в голове в виде «тяжести», неустойчивость при переменах положения тела, при перемещении из горизонтального положения в вертикальное; шаткость при ходьбе, возникающую произвольно; периодический шум и заложенность в ушах, двухсторонние; кратковременное ухудшение зрения («пелена»); онемение в руке; общую слабость; ухудшение памяти на текущие события, рассеянность, снижение внимания; быструю утомляемость при привычных нагрузках.

*Анамнез заболевания.* Считает себя больным с 19.01.2015 г., когда возникла ТИА в бассейне средней мозговой артерии слева; протекала со слабостью в правых конечностях. 21.12.20 г. перенес ОНМК в вертебробазилярном бассейне, выявлен ишемический инфаркт в правой гемисфере мозжечка. При МРТ (15.02.21 г.) были выявлены множественные инфаркты в бассейне средней мозговой артерии справа и слева (неуточненной давности). Наблюдается у кардиолога в связи с ИБС. Перенес ИМ передней стенки неизвестной давности. Гематологических заболеваний нет, обследован. Проводилось суточное мониторирование ЭКГ 04.09.2018, 12.02.2019, 24.12.2020, 07.07.2021 – ФП не зарегистрирована, регистрировалась политопная ЭС от 720 до 1240 в сутки. 08.07.2021 выполнена чреспищеводная ЭхоКГ – признаков внутрисердечного тромбоза не зарегистрировано. Постоянно принимает аторвастатин 20 мг/сутки, периндоприл+амлодипин 5+5 мг/сутки, бисопролол 2,5 мг/сутки, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сутки. В 2018 г. назначался лаптаконитина гидробромид 75 мг/сутки. Пациент самостоятельно прекратил прием препарата через 1 месяц в связи с выраженным головокружением. Перебои в области сердца не ощущает. С 2019 г. принимает вышеупомянутую терапию.

*При осмотре.* Общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Координация движений сохранена. Дыхание в легких везикулярное, хрипы не аускультуются. Сатурация 99%. Левожелудочковый толчок не пальпируется. Тоны сердца приглушены, 68 в минуту, единичная экстрасистолия. АД на обеих



руках 130 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Стул и диурез в норме.

*Диагноз:* ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ф.кл. Перенесенный ИМ неизвестной давности. Политопная экстрасистолия. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. ХСН NYHA II. Гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4. Атеросклероз аорты и ее ветвей. Стенозы ОСА и ВСА с обеих сторон, гемодинамически не значимые. Повторные ОНМК, резидуальный период. Лакунарные ишемические инфаркты в бассейне средних мозговых, задних мозговых артерий с обеих сторон. Комбинированная церебральная ангиопатия.

По данным дополнительных методов исследования:

По ЭхоКГ выявлены нарушения локальной сократимости левого желудочка. ФВ 51% по Симпсону. По данным лабораторных методов исследования, дислипидемии и нарушений гемостаза не выявлено. По УЗДГ БЦС: гемодинамически не значимые стенозы ОСА и ВСА справа и слева (30% и 40% по диаметру соответственно). Бляшки типа ШБ. По УЗДГ АНК: атеросклероз артерий нижних конечностей, гемодинамически значимых стенозов не выявлено. УЗДГ почечных артерий: данных за устьевые поражения почечных артерий не получено. По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтер: политопная ЭС 1340 в сутки, 29 эпизодов бигеминии, 3 эпизода тригеминии (рисунок 25).

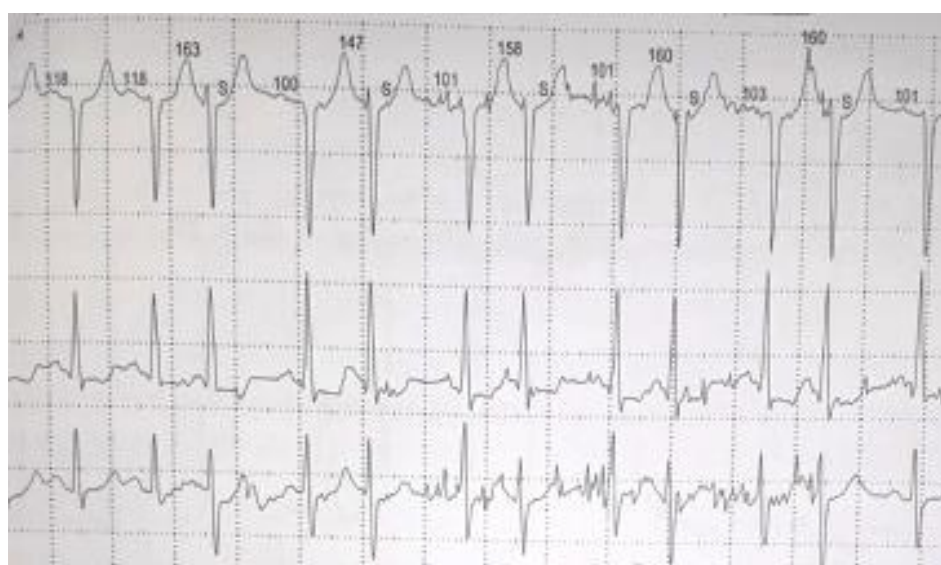
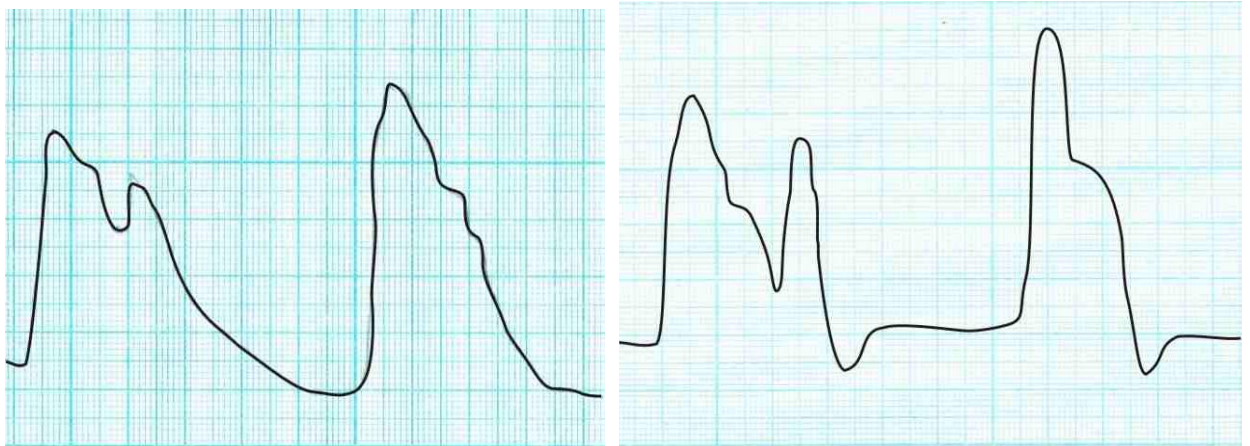


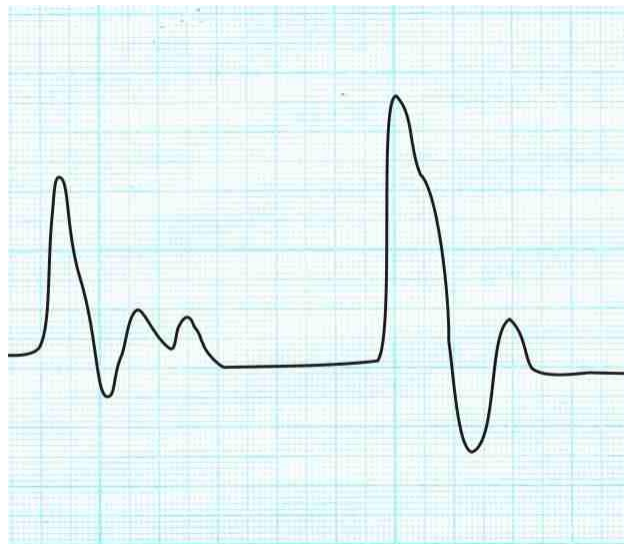
Рисунок 25 - Суточное мониторирование ЭКГ по Холтер пациента А., 67 лет. Фрагмент эпизода бигеминии

При выполнении ЭхоКГ, цифровых АКГ и СГ была зарегистрирована «ранняя» ЭС – до пика ТК в кардиоцикле (рисунок 27).



АКГ

СГ общей сонной артерии



СГ задней артерии голени

Рисунок 26 – цифровые АКГ, СГ общей сонной, задней артерии голени пациента А., 67 лет

У данного пациента при оценке риска артериальных сосудистых событий в различных артериальных бассейнах по предложенной шкале «Экс-прогноз» были выявлены следующие факторы риска: гемодинамически не значимый стеноз по данным УЗДГ БЦС; наличие бляшки типа III Б по данным УЗДГ БЦС; ЭС до пика ТК 700 и более в сутки. Итоговый суммарный риск составил 5 баллов – высокий.

Таким образом, на данном клиническом примере, на фоне длительного существования ЭС без соответствующей медикаментозной коррекции, мы могли наблюдать развитие ИИ и ТИА, при отсутствии ФП. При этом гемодинамически

значимых стенозов артерий БЦС не было диагностировано, и не требовалась их хирургическая коррекция (стентирование или каротидная энтерэктомия). Однако бляшки в области бифуркации ОСА морфологически содержали включение кальция, имели непротяженные экранирующие участки, неровный контур, и потенциально (при наличии соответствующего триггерного механизма) могли стать источником эмболических осложнений. Мы полагаем, что в данном случае именно наличие ЭС, а именно варианта, при котором систола желудочков ЭС возникает до пика ТК в кардиоцикле, ее волны 1ПЭС, внесли вклад в развитие возникших осложнений на фоне мультифокального атеросклероза.

### **3.1.4. Компьютерная программа - калькулятор по оценке риска отдаленных осложнений при ЭС**

На основании разработанной нами модели прогнозирования ишемических сосудистых событий (инсульта, ИМ, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с ЭС в количестве 700 и более в сутки, был разработан калькулятор – приложение для компьютера.

Компьютерная программа предназначена для автоматизации процесса расчета риска ишемических сосудистых событий у пациентов с ЭС в количестве 700 и более в сутки. По результатам анализа экспертная система определяет суммарное количество баллов и градацию риска, а также принимает решение об оптимальной стратегии ведения текущего пациента, согласно предложенным алгоритмам. Кроме этого, программа имеет дополнительные функции:

- Сохранение результатов работы;
- Печать рекомендаций;
- Очищение полей для последующего заполнения;
- О программе – краткую информацию о программе и ее авторах.

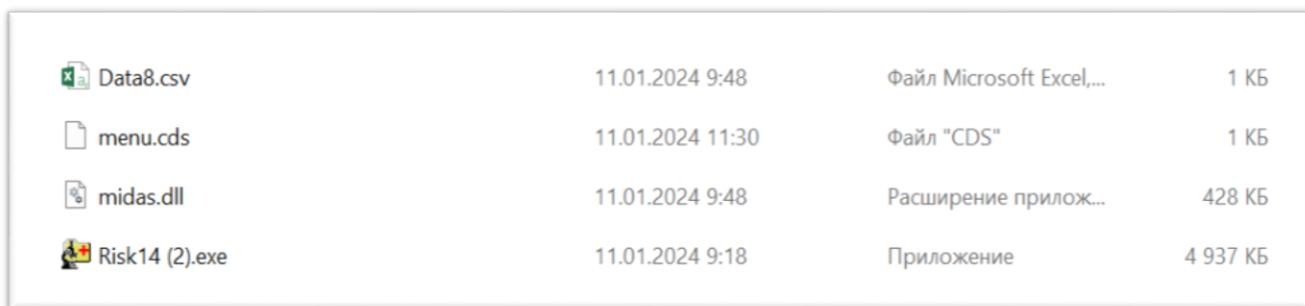
Программа совместима с операционными системами Windows©, разработана совместно с Щукиным Ю.В. и Сюняковым Т.С. (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024614580). Программа написана с

использованием методики нейросетевого программирования в среде программирования Embarcadero® C++Builder XE8 (Professional Named User. License Certificate Number: 418110).

В программе представлен список основных факторов риска, описанный при разработанной нами шкале прогнозирования «Экс-прогноз». Способ прогнозирования включает балльную оценку факторов риска. Для использования в составе математической модели применялись все вышеупомянутые в главе 3.1.3 признаки. Каждому из признаков при указании параметра «да» присваивалось определенное количество баллов, от 1 до 3. Так, при наличии следующих факторов: атеросклеротической бляшки тип ШБ по данным УЗДГ БЦС присваивается 3 балла; возрасте пациента 69 и более лет – 2 балла; стенозов по данным УЗДГ БЦС (гемодинамически не значимых) 1 балл; ЭС до пика ТК 700 и более в сутки 1 балл. Баллы суммируют, оценивая риск развития артериальных сосудистых событий (инсультов, инфарктов миокарда, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с ЭС в количестве 700 и более в сутки.

При выборе параметра «нет» напротив признака начислялся 0 баллов. Появляется дополнительное окошко с демонстрацией окончательного результата с заключением о сумме баллов, оценкой риска развития осложнений и рекомендациями.

Так, на рисунке 27 представлен общий вид папки, где находится пакет файлов для программы. Папка сжатого формата .zip, содержит файлы к программе и саму программу – файл Risk14.exe. Запуск программы осуществляется путем наведения курсора мыши и двукратным кликом по файлу.



Data8.csv	11.01.2024 9:48	Файл Microsoft Excel,...	1 КБ
menu.cds	11.01.2024 11:30	Файл "CDS"	1 КБ
midas.dll	11.01.2024 9:48	Расширение прилож...	428 КБ
Risk14 (2).exe	11.01.2024 9:18	Приложение	4 937 КБ

Рисунок 27 – Пакет файлов к программе-калькулятору

Особенности работы с программой заключаются в следующем. Диалоговое окно представлено в виде таблицы. В ней указаны все вышеперечисленные критерии, которые принимаются в расчет при оценке риска развития осложнений. Далее при наведении курсора последовательно на каждый из критериев в среднем столбце таблицы появляется выбор варианта ответа ДА/НЕТ. Путем наведения курсора на соответствующий вариант выбирается один из них. В правом столбце таблицы напротив каждого из критериев автоматически появляется количество баллов (0, 1, 2 или 3). На рисунке 28 представлена программа в процессе работы.

Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолией  $\geq 700$  в сутки © Самара, 2024 год

Введите значения признаков (симптомов)

Наименование признака	Значение	Баллы
Возраст 69 лет и больше	Да	2
Наличие гемодинамически не значимых стенозов по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий	Нет	1
Наличие атеросклеротической бляшки тип III Б по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий	Да	0
Экстрасистолия до пика трансмитрального кровотока 700 и более в сутки		0

Оценка риска

Очистить поля    Расчет риска    Напечатать    О программе    Выход

Рисунок 28 – Калькулятор в процессе работы

После оценки каждого из критериев путем нажатия активной кнопки внизу «Расчет риска» автоматически выдается итоговый результат, где прописана сумма баллов, итоговый риск с учетом всех критериев, которые оценивались, и даны рекомендации (рисунок 29).

Если необходимо провести оценку риска еще у одного больного, то путем наведения курсора нажимают активную кнопку «Очистить поля» и проводят аналогичную работу по тому же алгоритму для другого пациента.

Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолией  $\geq 700$  в сутки © Самара, 2024 год X

Введите значения признаков (симптомов)

Наименование признака	Значение	Баллы
Возраст 69 лет и больше	Да	2
Наличие гемодинамически не значимых стенозов по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий	Да	1
Наличие атеросклеротической бляшки тип III Б по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий	Да	3
▶ Экстрасистолия до пика трансмитрального кровотока 700 и более в сутки	Да	1

Оценка риска

3 и более балла. Риск высокий. Рекомендуется коррекция экстрасистолии, контроль за приверженностью к терапии, коррекция других факторов риска, контроль суточного мониторирования ЭКГ, контроль ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, рассмотрение вопроса о профилактике осложнений, консультация сосудистого хирурга.

=====

ВСЕГО РИСК СОСТАВЛЯЕТ БАЛЛОВ: 7

Очистить поля    **Расчет риска**    Напечатать    О программе    Выход

Рисунок 29 - Диалоговое окно программы с итоговым результатом оценки риска

При завершении работы с программой кликают на активную кнопку на панели «Выход». Диалоговое окно закрывается.

Предложенная программа-калькулятор проста и удобна в применении, занимает малый объем памяти компьютера. На оценку риска осложнений для одного пациента с использованием нашей программы уходит не более 3 минут.

### 3.1.5. Функциональная классификация экстрасистолии в зависимости от момента возникновения систолы желудочков экстрасистолического сокращения в кардиоцикле

ЭС является самым распространенным нарушением ритма сердца у человека. Так, у большого числа жителей Земли диагностируется данный вид аритмии. В связи с этим, изучение внутриартериальной гемодинамики, кинетики магистральных артерий представляет собой научный и практический интерес для индивидуального подхода к каждому пациенту с данной патологией, в первую



очередь, для целесообразности купирования ЭС, профилактики возможных осложнений. Основные направления в изучении ЭС исторически заключались в следующем: 1) установление этиологии и патогенеза различных видов ЭС, изучение их особенностей;

2) градация в зависимости от локализации эктопического центра в проводящей системе сердца, принципиальное разделение ЭС на наджелудочковые и желудочковые.

1) выяснение функциональных и органических причин ЭС;

2) изучение факторов риска ЭС, оценка значимости каждого из факторов.

3) Описание ЭС при различных заболеваниях других органов и систем (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта);

4) классификации ЭС, основанные на их потенциальной опасности в развитии жизнеугрожающих аритмий.

В итоге, основой общепринятых во всем мире современных классификаций ЭС являются: локализация центра эктопии (наджелудочковые или желудочковые), закономерность их возникновения, потенциальная опасность ЭС в развитии фатальных аритмий.

В проведенном нами исследовании всем пациентам, в том числе 1 группы, были выполнены ЭхоКГ, УЗДГ проксимальных и дистальных магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени) и цифровые АКГ, СГ. Важно отметить, что врач, выполняя инструментальное исследование, обычно регистрирует данные и записывает параметры на фоне правильного сердечного ритма. Данные, полученные при измерении параметров во время ЭС, отбраковываются и не принимаются указываются в итоговом протоколе исследования.

При анализе параметров гемодинамики (ЛСК, объемного кровотока на ОСА, задней артерии голени, систолического АД) мы определили их возрастание для 1ПЭС, которое было максимальным при «раннем» варианте ЭС – с систолой желудочков до пика ТК в кардиоцикле, вне зависимости от эктопии.

В нашей работе - скорость, ускорение, мощность, работа - по данным цифровых АКГ и СГ были зарегистрированы и анализировались у пациентов 1

группы и группы контроля. При анализе полученных данных мы исходили из особенностей выполняемых методик. Так, цифровые СГ представляют собой цифровые записи интегральных кривых, отражающих механическое перемещение участка артериальной сосудистой стенки под местом установленного датчика. Поскольку физический смысл первой производной от перемещения – это скорость изменения функции, а второй производной – это ускорение, с которым изменяется эта функция, то первую и вторую производные цифровой СГ мы применяли для количественной характеристики скорости и ускорения перемещения участка артериальной сосудистой стенки под датчиком. Полученные производные математически позволили нам вычислить и другие параметры – мощность и работу при перемещении. Результаты наших расчетов подробно описаны в главе 3.1.1 результатов.

Нами было определено достоверное возрастание скорости, ускорения, мощности, работы – основных параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий – у пациентов 1А подгруппы, измеренные для 1ПЭС, в сравнении с параметрами для 1ПЭС 1Б подгруппы и параметрами для регулярного сокращения у пациентов из группы контроля. Поскольку за основу деления на 1А и 1Б подгруппы был принят момент систолы желудочков ЭС – до или после пика ТК, таким образом, нами выявлено, что ***чем в более ранней фазе кардиоцикла возникала систола желудочков ЭС, тем большее увеличение скорости, ускорения, мощности, работы, по данным цифровых АКГ и СГ, наблюдалось в 1ПЭС.***

Именно появление систолы желудочков ЭС, ее время относительно кардиоцикла будет определять УО ЛЖ, характер 1ПЭС, а также итоговый вклад магистральных артериальных сосудов в перемещении УО ЛЖ далее на периферию. В связи с этим применение методик цифровых АКГ и СГ является целесообразным и позволяет нам получить необходимую информацию, наряду с другими методами исследования. Методы цифровых АКГ и СГ могут применяться для оценки механической активности ЛЖ и анализа параметров стенки магистральных артерий



разных типов в различные фазы функционирования ССС, там, где кровоток имеет дискретный характер.

Кроме того, в главе 3.1.2 мы определили, что вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при наличии у больного ЭС от 700 и более в сутки при прочих равных факторов риска в 3,989 раз выше, чем при ЭС менее 700 в сутки, а особенно она высока у пациентов с «ранней» ЭС – с систолой желудочков до пика ТК в кардиоцикле. На основании анализа предикторов риска развития осложнений у пациентов с ЭС мы создали модель прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах у пациентов с ЭС «Экс-прогноз».

Основываясь на полученных нами различиях гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ЭС, а также различии в риске развития осложнений, мы предлагаем собственную, **функциональную классификацию ЭС**, вне зависимости от электрического эктопического центра, *в основе которой - момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.*

Согласно этой градации, ЭС разделяется на два варианта:

- 1) ЭС, систола желудочков которых возникает до пика ТК в кардиоцикле.
- 2) ЭС, систола желудочков которых возникает после пика ТК в кардиоцикле.

**Основанием для градации ЭС по данному принципу является различный вклад каждого выделенного варианта ЭС в суммарную гемодинамику.**

Таким образом, определяющее значение для изменения гемодинамики имеет момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле и способность 1ПЭС восстановить адекватный результирующий кровоток.

Мы считаем целесообразным и обоснованным применение предложенной функциональной классификации ЭС в клинической практике в дополнение к существующим. По нашему мнению, именно такая классификация ЭС является

физиологичной и естественной. Уточнение типа ЭС будет, в конечном счете, определять дальнейшую тактику ведения пациента, целесообразность медикаментозного купирования нарушения ритма, а также дальнейший прогноз возможных тромботических осложнений. При этом необходимо учитывать как качество ЭС (возникновение систолы желудочков ЭС до или после пика ТК), так и регистрируемое количество ЭС. Для прогноза развития осложнений при ЭС имеет значение, если количество ее составляет 700 и более в сутки.

## **3.2. Фибрилляция предсердий. Гемодинамические эффекты. Классификация.**

### **Осложнения**

#### **3.2.1. Особенности гемодинамики при фибрилляции предсердий**

Особенности внутриартериальной гемодинамики магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма, в частности, при ФП с различной продолжительностью максимального RR интервала ЭКГ, недостаточно изучены. В случае наличия у пациента ФП, при анализе данных гемодинамических параметров, измеренных во время прохождения пульсовых волн при различных интервалах между сокращением желудочков, используются средние показатели, а максимальные и минимальные данные не указываются в итоговом протоколе. Например, при УЗДГ БЦС врач функциональной диагностики измеряет ЛСК, объемный кровоток и указывает его для пульсовой волны, идущей после среднего интервала RR при ФП. При этом неучтенными могут остаться те изменения гемодинамики, к которым приводит пульсовая волна, идущая после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП.

Среди 780 пациентов, вошедших в основную когорту, у 146 из них была постоянная форма ФП. При этом мы разделили этих больных на две подгруппы, по принципу максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Так, к 2А подгруппе были отнесены 74 пациента с максимальной продолжительностью RR интервала до 1,5 секунд, к 2Б подгруппе – 72 пациента от 1,5 и более секунд. Мы

проанализировали основные гемодинамические параметры (ЛСК, объемный кровоток, систолическое АД), измеренные при различной максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ пациентов 2А, 2Б подгрупп и сравнили их с показателями контрольной группы при правильном сердечном ритме. При этом параметры ЛСК, объемного кровотока измеряли как для артерий эластического типа (ОСА), так и для артерий эласто-мышечного типа (задней артерии голени). Примечательно то, что в исследовании мы смогли сравнить не только показатели 2А и 2Б подгрупп с группой контроля, но также и сравнить данные между собой для каждого индивидуума при различной максимальной продолжительности RR интервала на ЭКГ при ФП. Кроме того, исходно пациенты сравниваемых подгрупп имели равнозначные системные проявления атеросклероза. В связи с этими фактами, такой показатель, как жесткость артериальной сосудистой стенки, оставался константным, что делало результаты сравнимыми. В таблице 21 и на рисунке 30 представлены изменения основных параметров гемодинамики - ЛСК, объемного кровотока при распространении пульсовой волны после максимального интервала RR ЭКГ в подгруппах 2А, 2Б и группе контроля.

Таблица 21 - ЛСК, объемный кровоток при распространении пульсовой волны после максимальной продолжительности RR интервала в 2А и 2Б подгруппах и группе контроля

Параметр / группа	Артерия	2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	Статистика
ЛСК, см/с, медиана (Q1; Q3)	Общая сонная артерия	82,0 (70,8; 93,0)	100,5 (81,5; 118,0)	61,0 (52,3; 74,8)	H=118,586 p<0,001
	Задняя артерия голени	43,0 (40,0; 48,0)	63,5 (47,0; 72,3)	39,5 (30,0; 48,8)	H=91,797 p<0,001
Объемный кровоток, мл/мин., медиана (Q1; Q3)	Общая сонная артерия	391,0 (385,0; 402,8)	491,0 (482,5; 505,0)	318,5 (306,3; 335,0)	H=220,141 p<0,001
	Задняя артерия голени	35,0 (30,0; 40,0)	46,0 (41,8; 51,0)	29,0 (24,0; 34,0)	H=128,466 p<0,001

Примечание. Каждый параметр различается попарно между группами при p<0,001

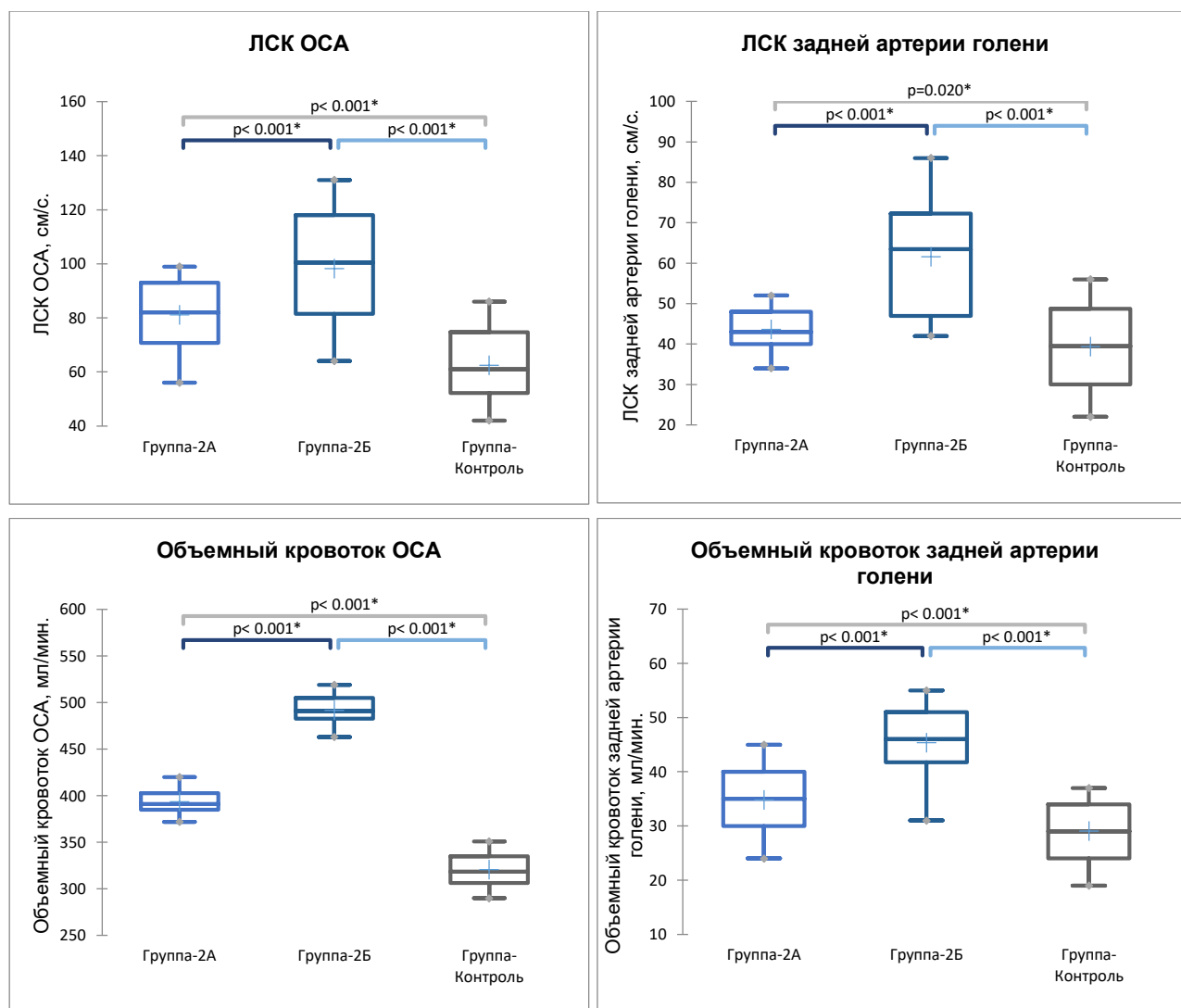


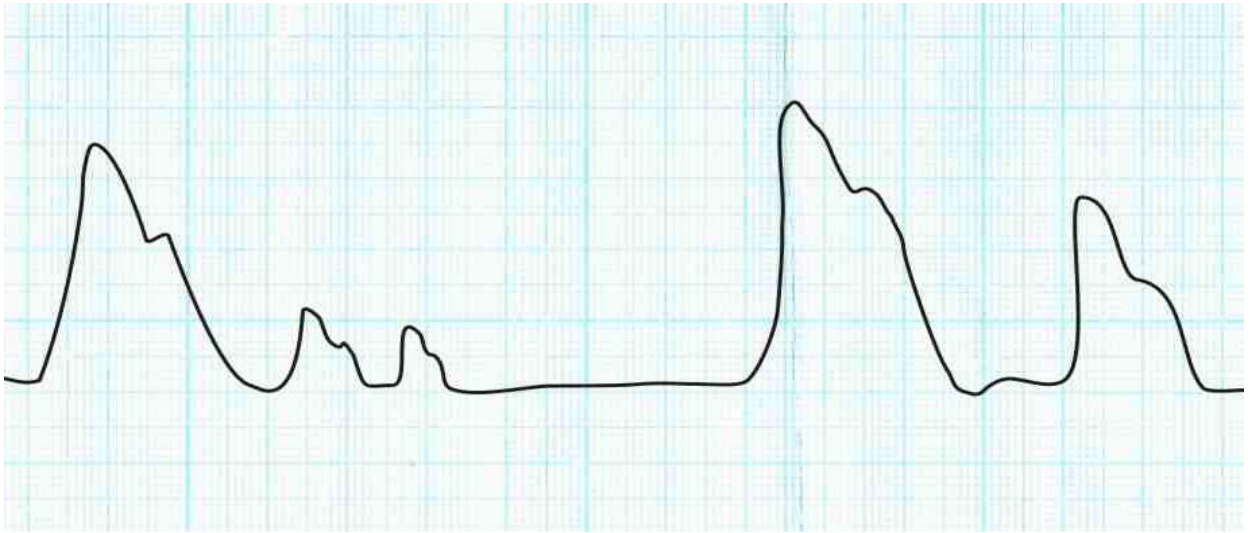
Рисунок 30 - Графическое изображение параметров гемодинамики (ЛСК и объемного кровотока в ОСА и задней артерии голени) в подгруппах 2А, 2Б и группе контроля по данным УЗДГ ( $p < 0,001$ ). Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Кроме того, при измерении АД на плечевой артерии методом Короткова при ФП, после длительной диастолы 1,5 и более секунд наблюдалось его повышение: прирост происходил в сравнении с группой контроля ( $N=170,910$ ;  $p < 0,001$ ). Систолическое АД повышалось в среднем на 50,8% во 2Б подгруппе по сравнению с систолическим АД на фоне правильного сердечного ритма. То есть мы наблюдали формирование транзиторной вторичной гемодинамической АГ, возникающий при длительной диастоле при ФП (1,5 и более секунд).

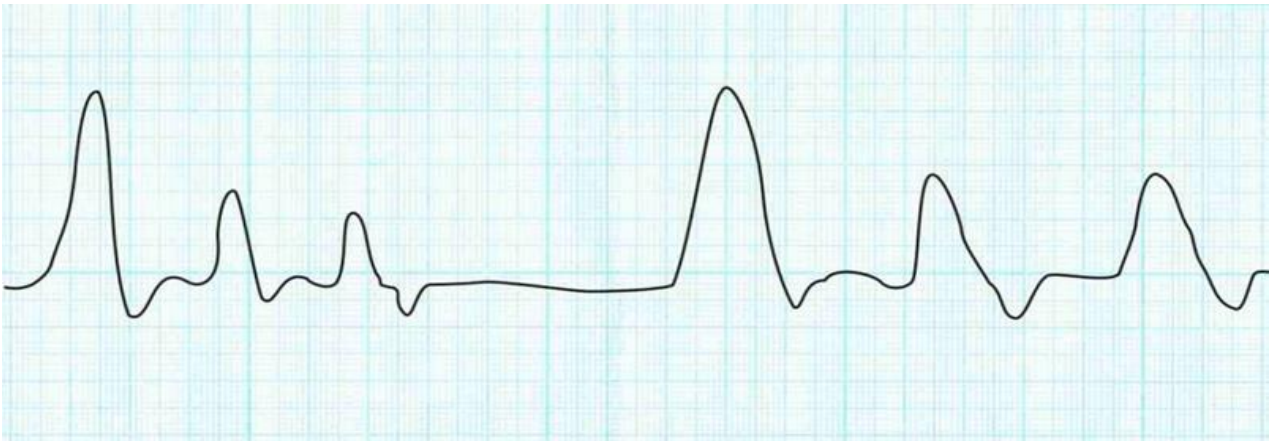
Таким образом, при анализе основных показателей гемодинамики (ЛСК, объемного кровотока на ОСА, задней артерии голени) при ФП были выявлены следующие закономерности: достоверное возрастание параметров ЛСК и объемного кровотока на ОСА и задней артерии голени при прохождении пульсовой волны после длительного интервала RR на ЭКГ от 1,5 и более секунд во 2Б подгруппе при сравнении с 2А подгруппой и группой контроля; так, возрастание ЛСК и объемного кровотока на ОСА и задней артерии голени во 2Б подгруппе составило на 64,8%, 60,8%, 54,2%, 58,6% соответственно по сравнению с регулярной пульсовой волной группы контроля.

При прохождении пульсовой волны при ФП, распространяющейся после длительного RR интервала от 1,5 секунд и более, ЛСК, по данным УЗДГ БЦС, в ОСА у части больных возрастала до 2,3 м/с, даже при отсутствии гемодинамически значимых атером. В этом смысле при прохождении такой пульсовой волны развивается своеобразная функциональная транзиторная «гемодинамически значимая» атерома, что подчеркивает особые гемодинамические характеристики данной пульсовой волны. Увеличение ЛСК, в данном случае, является дополнительным механическим травмирующим фактором при наличии уже сформированной ранее атеромы. И, если она имеет признаки нестабильности, такая пульсовая волна может привести к нарушению целостности самой бляшки, фрагментации тромботических наложений, что может стать триггером развития артериальных тромбоэмболических осложнений.

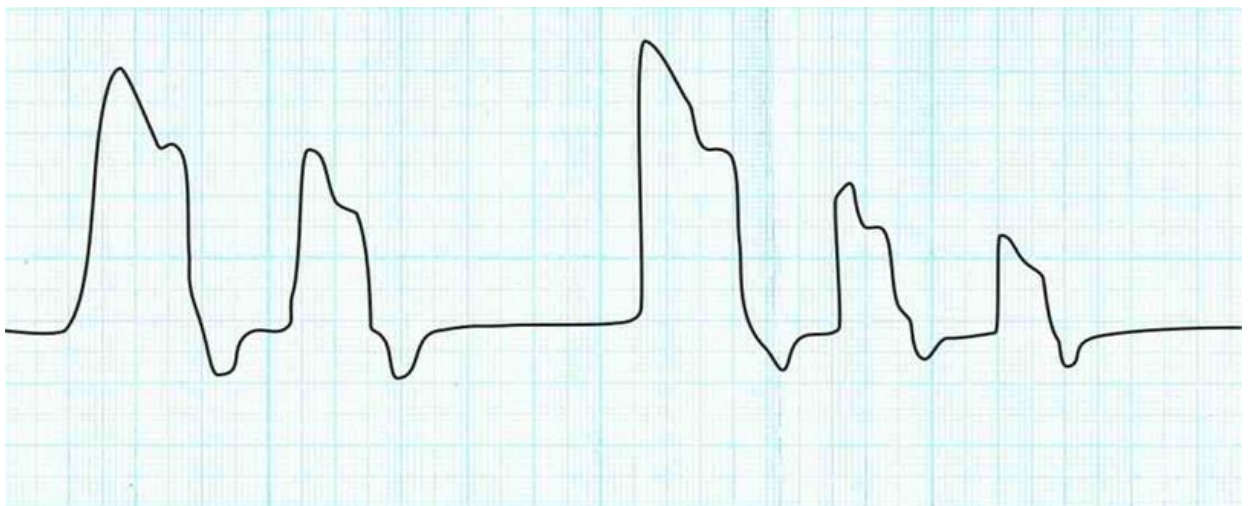
В дополнение к вышеперечисленным гемодинамическим параметрам, мы проанализировали основные данные биомеханики сердца и кинетики тех же магистральных артерий (ОСА, задней артерии голени) с помощью методов цифровых АКГ, СГ - при различной продолжительности максимального RR интервала на ЭКГ. На рисунках 31, 32 представлены цифровые АКГ и СГ ОСА, задней артерии голени при различных вариантах ФП, разделенных по максимальной продолжительности RR интервала.



АКГ



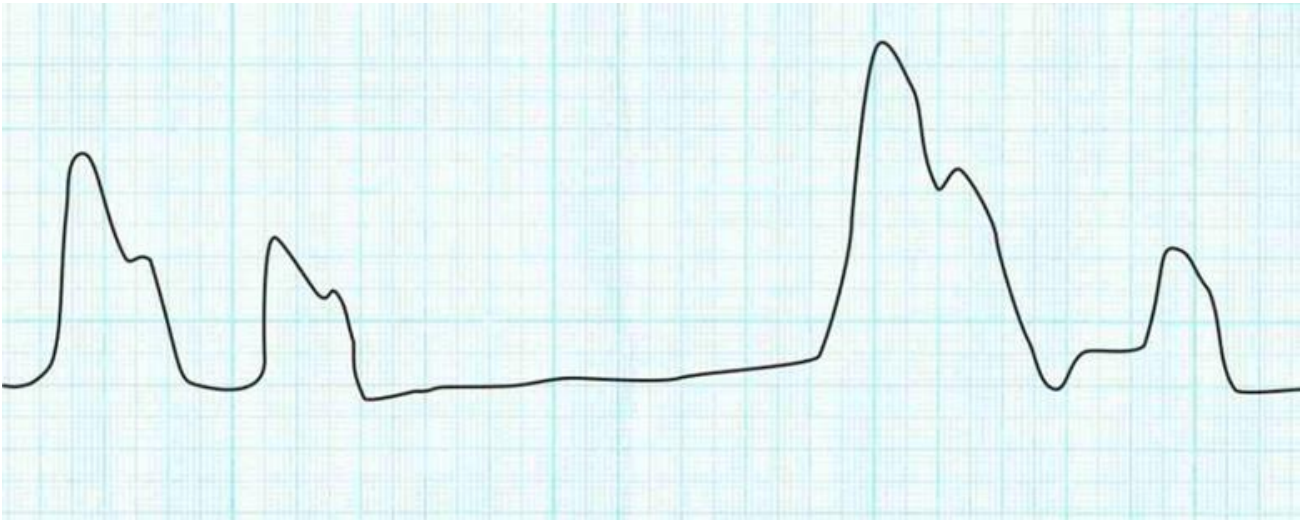
СГ ОСА



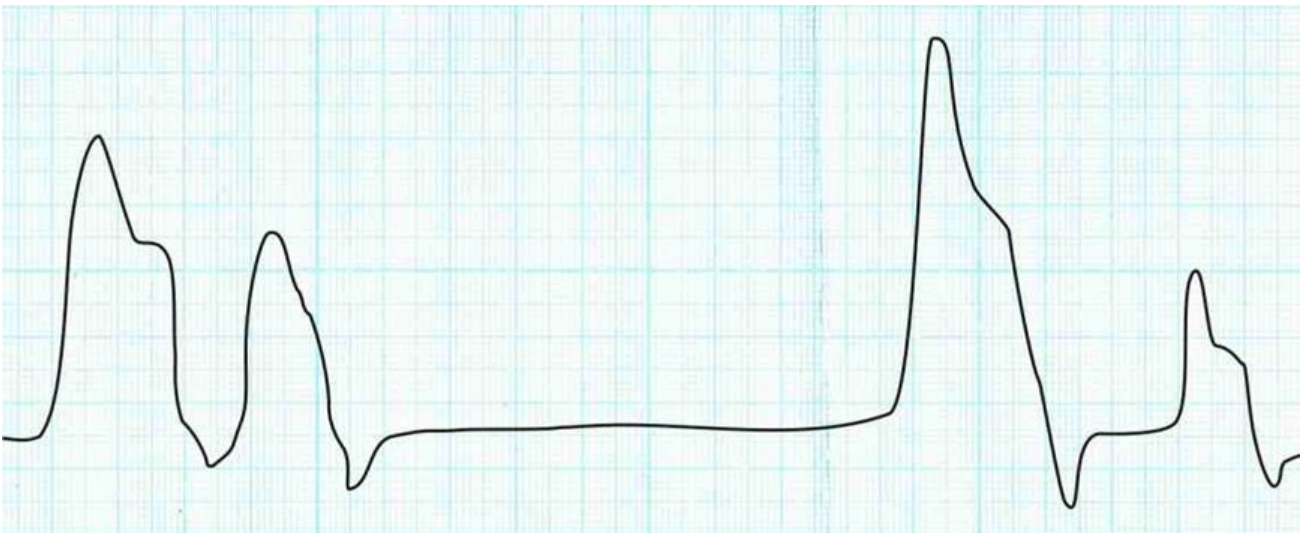
СГ задней артерии голени

Рисунок 31 - Цифровые АКГ и СГ ОСА, задней артерии голени при ФП с максимальным интервалом RR менее 1,5 секунд

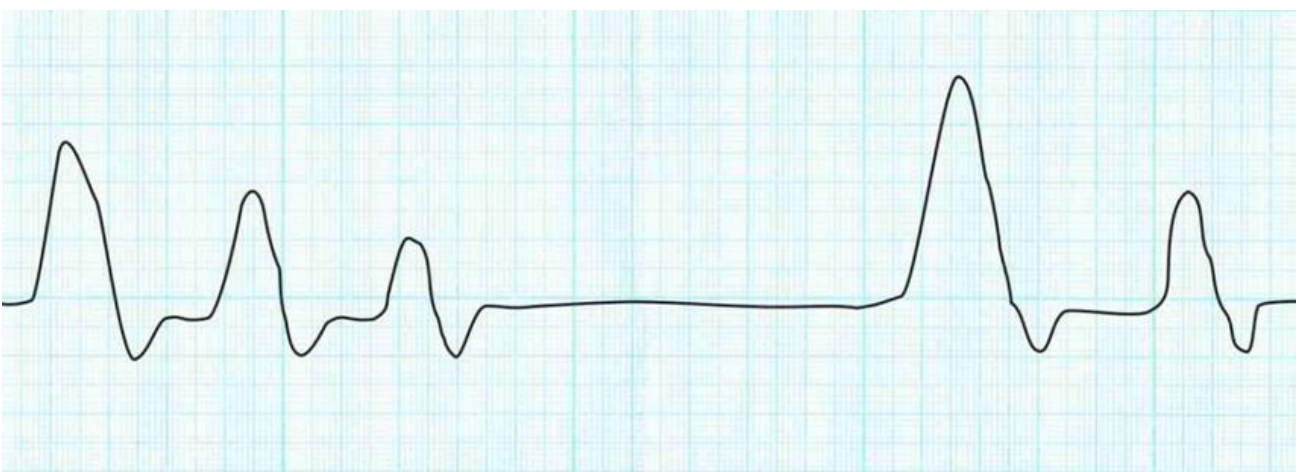




АКГ



СГ ОСА



СГ задней артерии голени

Рисунок 32 - Цифровые АКГ и СГ ОСА, задней артерии голени при ФП с максимальным интервалом RR 1,5 секунды и более

В нашей работе мы проанализировали основные показатели биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорость, ускорение, мощность, работа) при постоянной форме ФП у пациентов обеих подгрупп и сравнили полученные результаты с группой контроля. Мы определяли параметры биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий в отдельные кардиоциклы, которые возникали после диастолы различной длительности.

При сравнении с группой контроля данных параметров у больных 2А, 2Б подгрупп, вычисленных при максимальной продолжительности RR интервала, была выявлена четкая тенденция к приросту всех параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий: скорости, ускорения, мощности и работы, преимущественно у больных 2Б подгруппы (таблица 22).

Таблица 22 - Параметры скорости, ускорения, мощности и работы для 2А, 2Б подгрупп в сравнении с группой контроля по данным цифровых АКГ и СГ ОСА, задней артерии голени

<b>Показатель / Группа</b>	<b>2А n=74</b>	<b>2Б n=72</b>	<b>Контроль n=106</b>	<b>Статистика</b>
АКГ – Скорость ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	18,7 (18,0; 19,6)	23,7 (23,6; 23,9)	18,3 (18,2; 18,4)	H=160,063 p<0,001
АКГ – Ускорение ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	239,7 (227,8; 252,3)	299,5 (297,5; 302,5)	231,5 (229,5; 233,9)	H=153,436 p<0,001
АКГ – Мощность ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	1278,1 (1204,8; 1349,9)	1600,5 (1570,2; 1617,1)	1229,5 (1215,5; 1241,0)	H=152,683 p<0,001
АКГ – Работа ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	83,8 (81,1; 88,7)	105,5 (104,9; 106,3)	81,1 (80,7; 81,9)	H=160,583 p<0,001
A. carotis communis – Скорость ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	18,3 (17,6; 18,9)	24,6 (24,4; 24,7)	17,6 (17,4; 17,7)	H=173,441 p<0,001
A. carotis communis – Ускорение ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	221,9 (210,1; 232,3)	249,8 (237,6; 278,1)	212,4 (211,3; 214,6)	H=140,255 p<0,001



Показатель / Группа	2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	Статистика
A. carotis communis – Мощность ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	1105,1 (1032,7; 1160,6)	1476,8 (1463,6; 1484,2)	1053,9 (1040,9; 1067,1)	H=162,951 p<0,001
A. carotis communis – Работа ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	75,7 (73,2; 80,4)	99,7 (99,0; 100,2)	74,2 (73,5; 74,9)	H=157,420 p<0,001
A. tibialis posterior – Скорость ( $10^{-5}$ Па/с), медиана (Q1; Q3)	16,7 (15,8; 17,1)	22,8 (22,7; 22,9)	15,7 (15,6; 15,9)	H=169,493 p<0,001
A. tibialis posterior – Ускорение ( $10^{-5}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	188,2 (177,0; 193,6)	261,9 (260,2; 263,5)	181,0 (179,6; 182,8)	H=152,735 p<0,001
A. tibialis posterior – Мощность ( $10^{-10}$ Па/с <sup>3</sup> ), медиана (Q1; Q3)	824,0 (771,4; 849,7)	1116,9 (1100,9; 1123,8)	771,1 (757,9; 786,7)	H=170,831 p<0,001
A. tibialis posterior – Работа ( $10^{-10}$ Па/с <sup>2</sup> ), медиана (Q1; Q3)	65,2 (62,2; 67,9)	89,6 (88,7; 90,1)	61,9 (61,0; 62,6)	H=163,160 p<0,001

Примечание к таблице 22. Данные приведены в виде медианы (Квартиль 1; Квартиль 3); H, p – показатели расчетов статистических параметров Краскела-Уоллиса. Попарные сравнения проводились с помощью критерия Steel-Dwass-Critchlow-Fligner. Каждый параметр различается попарно между группами при p<0,001. Параметры группы контроля представлены для регулярного кардиоцикла.

На рисунках 33, 34, 35 представлено изменение параметров – скорости, ускорения, мощности, работы - в подгруппах 2А, 2Б и группе контроля (по данным цифровых АКГ, СГ ОСА, задней артерии голени) при максимальной продолжительности RR интервала при ФП.

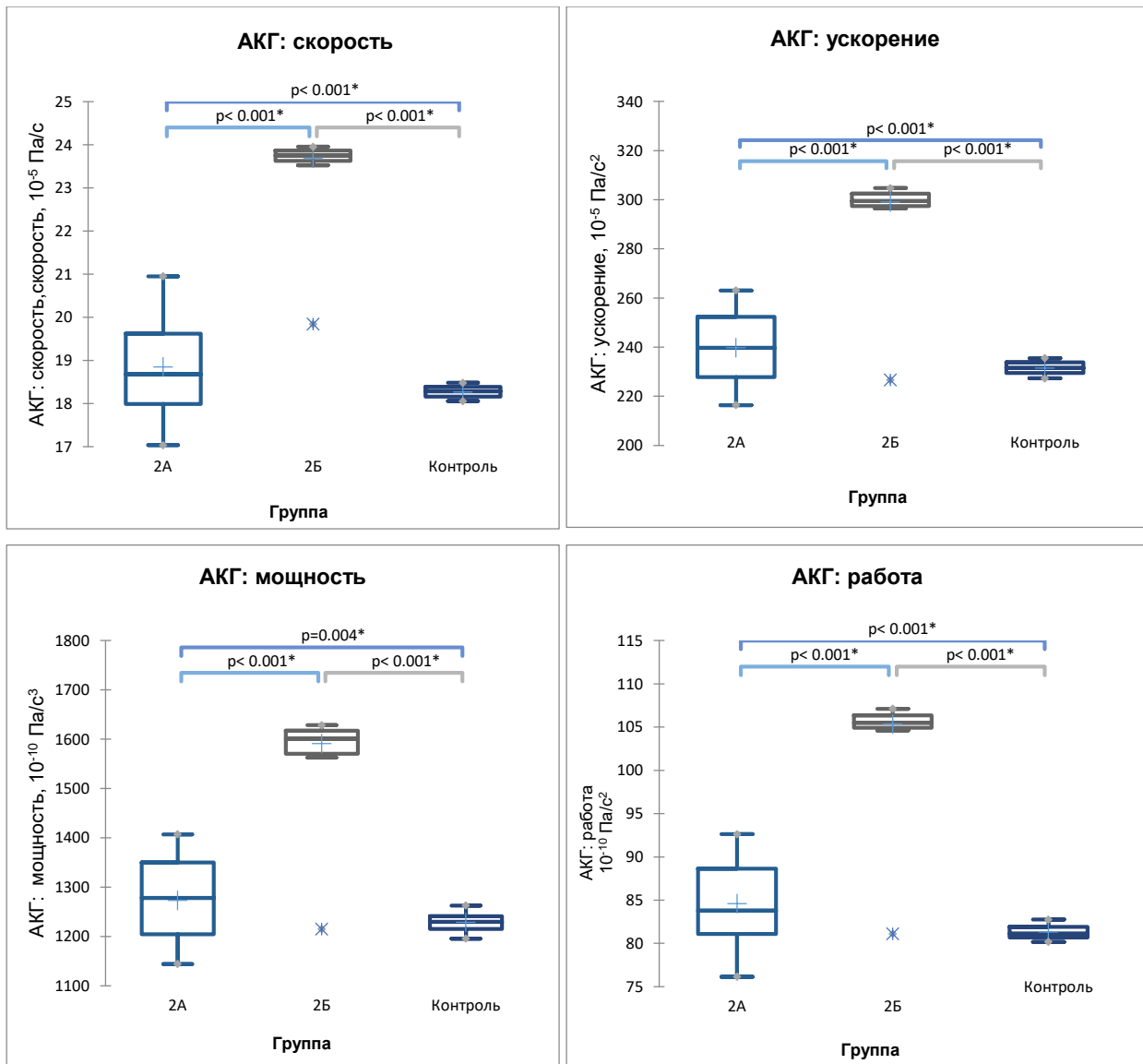


Рисунок 33 - Показатели скорости, ускорения, мощности, работы по данным цифровой АКГ у пациентов 2А, 2Б подгрупп – в сравнении с показателями у контрольной группы (скорость,  $10^{-5}$  Па/с; ускорение,  $10^{-5}$  Па/с<sup>2</sup>; мощность,  $10^{-10}$  Па/с<sup>3</sup>; работа,  $10^{-10}$  Па/с<sup>2</sup>). Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 кватилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

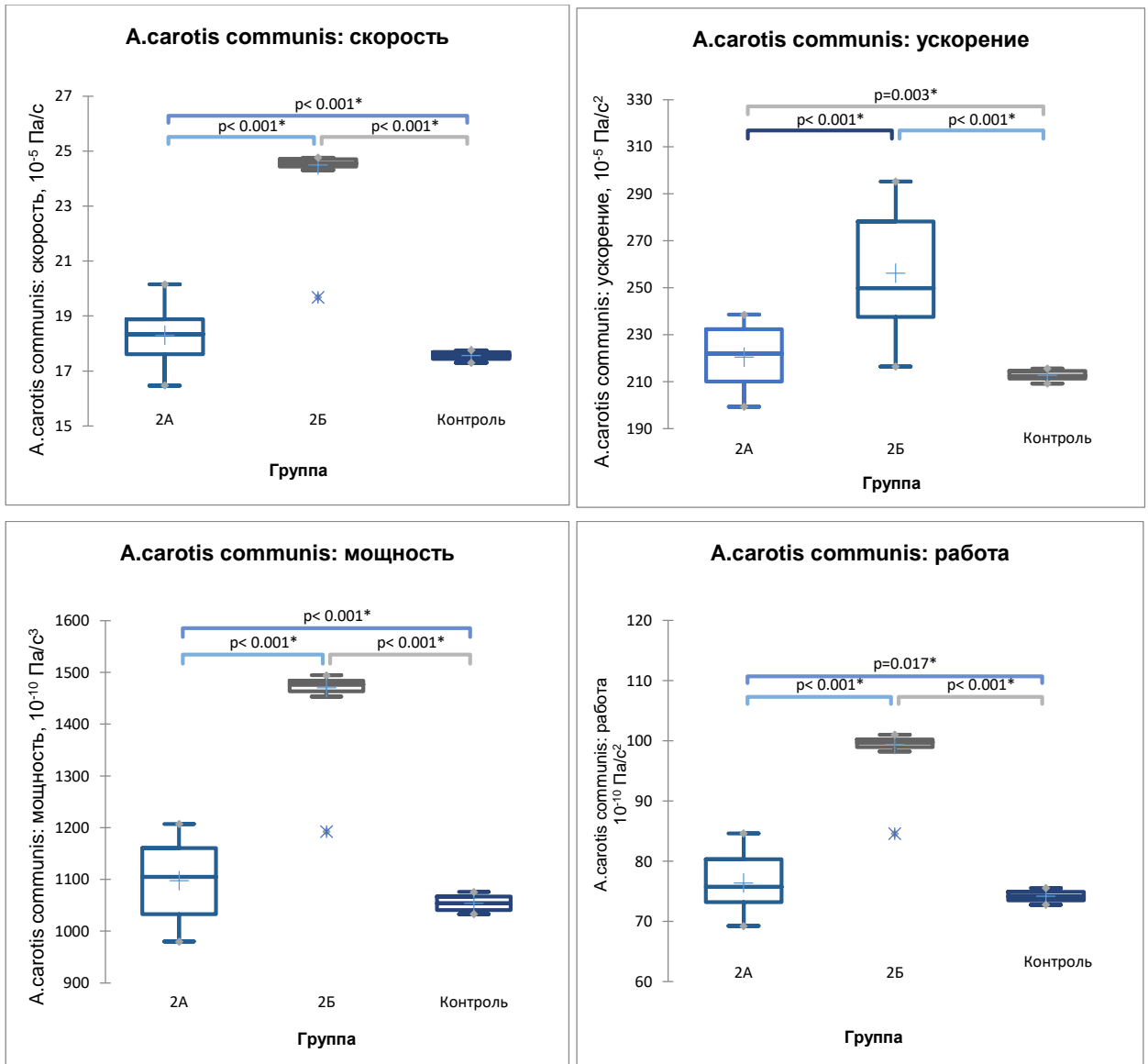


Рисунок 34 - Суммарные показатели скорости, ускорения, мощности, работы по данным цифровой СГ общей сонной артерии у пациентов 2А, 2Б подгрупп – в сравнении с показателями у контрольной группы (скорость, 10<sup>-5</sup> Па/с; ускорение, 10<sup>-5</sup> Па/с<sup>2</sup>; мощность, 10<sup>-10</sup> Па/с<sup>3</sup>; работа, 10<sup>-10</sup> Па/с<sup>2</sup>).  
Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

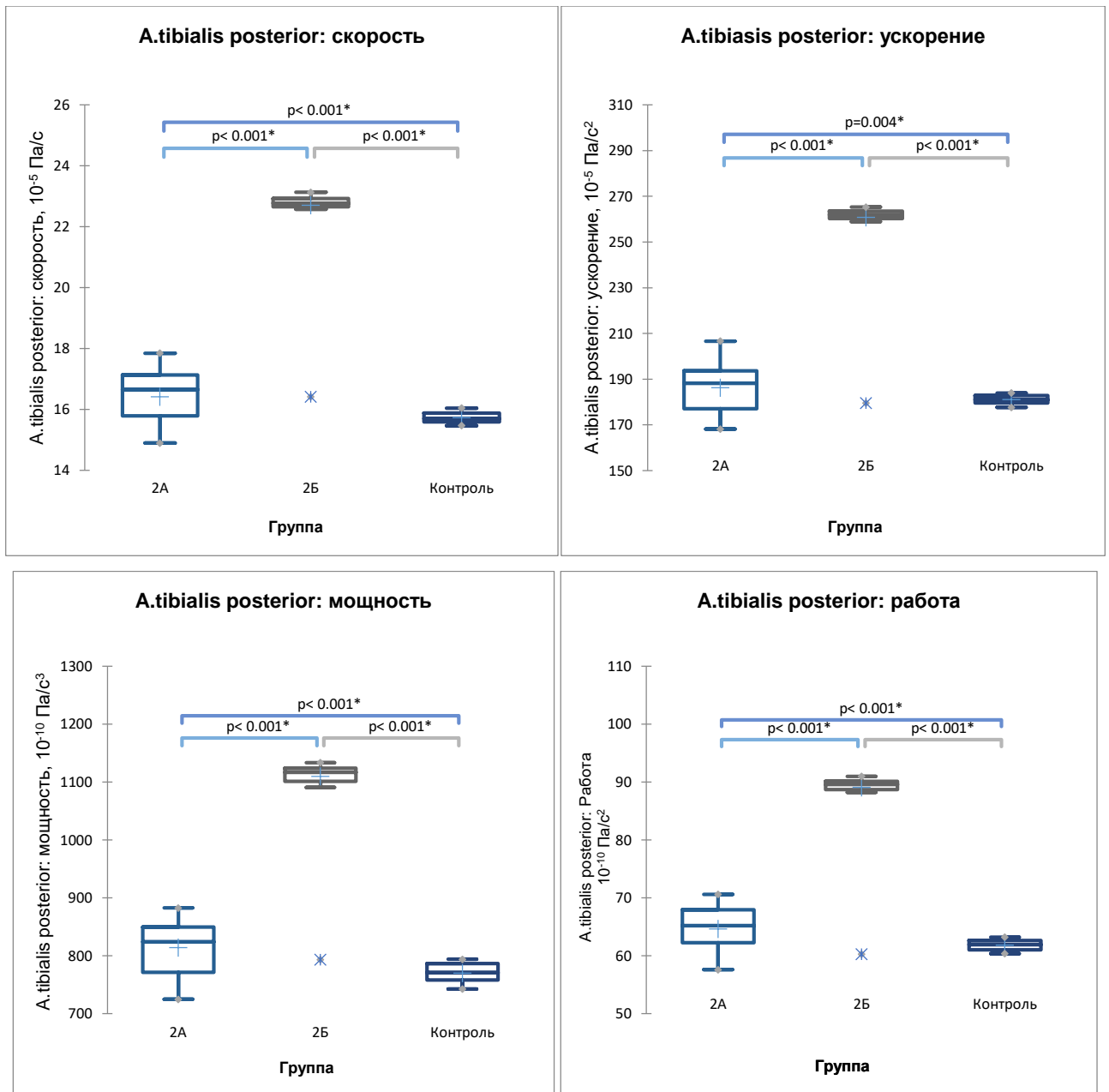


Рисунок 35 - Суммарные показатели скорости, ускорения, мощности, работы по данным цифровой СГ задней артерии голени у пациентов 2А, 2Б подгрупп – в сравнении с показателями у контрольной группы (скорость,  $10^{-5}$  Па/с; ускорение,  $10^{-5}$  Па/с<sup>2</sup>; мощность,  $10^{-10}$  Па/с<sup>3</sup>; работа,  $10^{-10}$  Па/с<sup>2</sup>).

Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квантилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Таким образом, комплекс гемодинамических и изменений при ФП, а также увеличение всех параметров кинетики магистральных артерий после длительного RR интервала от 1,5 секунд и более, сопровождается дополнительным механическим воздействием на стенку артерий. При ФП изменяется внутриартериальная гемодинамика настолько, что происходит образование дополнительных стоячих и отраженных от стенок артерии волн, что может способствовать нестабильности атеросклеротических бляшек. Полученные результаты были подтверждены в экспериментальной части нашей работы.

Второй эксперимент с использованием разработанного нами «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» мы проводили по аналогии с первым. Подготовительный этап полностью соответствовал описанному в главе 3.3.1 первому эксперименту. Отличие заключалось в том, что вместо движения крови при ЭС мы имитировали ФП. ФП отличалась максимальной продолжительностью RR интервала: менее 1,5 секунд; 1,5 и более секунд.

Степень механического воздействия индикатора – шелковой нити - на стенку трубки ротаметра оценивали при прохождении пульсовой волны после паузы между пульсовыми волнами со следующей закономерностью: чем длиннее была пауза, тем большее механическое воздействие происходило. Так, при имитации ФП интенсивность механического воздействия на стенку ротаметра была максимальной в случае, когда пауза между желудочковыми сокращениями превышала 1,5 секунды (рисунок 36).

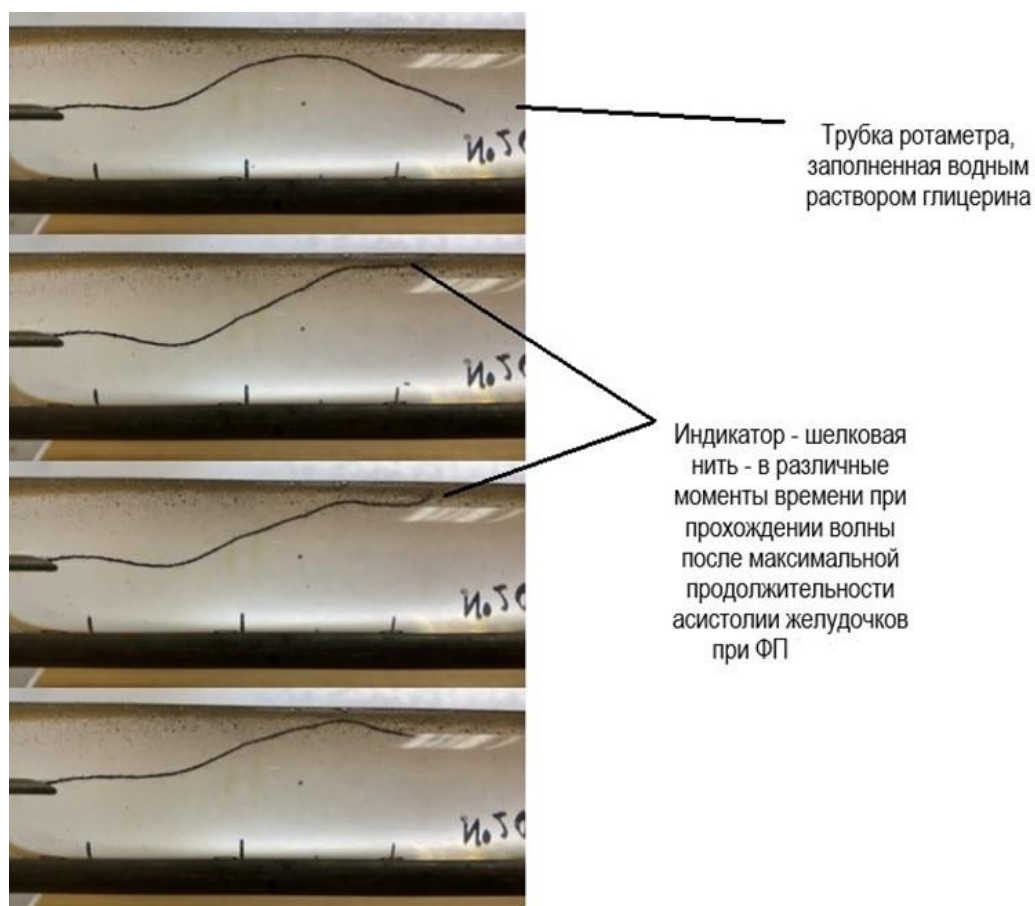


Рисунок 36 - Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения (основная трубка ротаметра устройства, внутрь введена нить).

#### Колебание индикатора – шелковой нити при имитации ФП

В таблице 23 и на рисунке 37 представлено смещение индикатора – шелковой нити – при имитации регулярной пульсовой волны и ФП с различными интервалами между пульсовыми волнами.

Таблица 23 – Смещение индикатора – шелковой нити – при имитации регулярной пульсовой волны и ФП

Показатель	Число экспериментов	Q1	Медиана	Q3	Среднее	SD
Колебание нити регулярная волна, мм	40	3,75	5,00	6,25	4,93	1,54
Колебание нити ФП <1,5 с., мм	40	6,00	8,00	9,00	7,63	1,74
Колебание нити ФП ≥1,5 с., мм	40	8,00	10,00	12,00	9,70	2,52

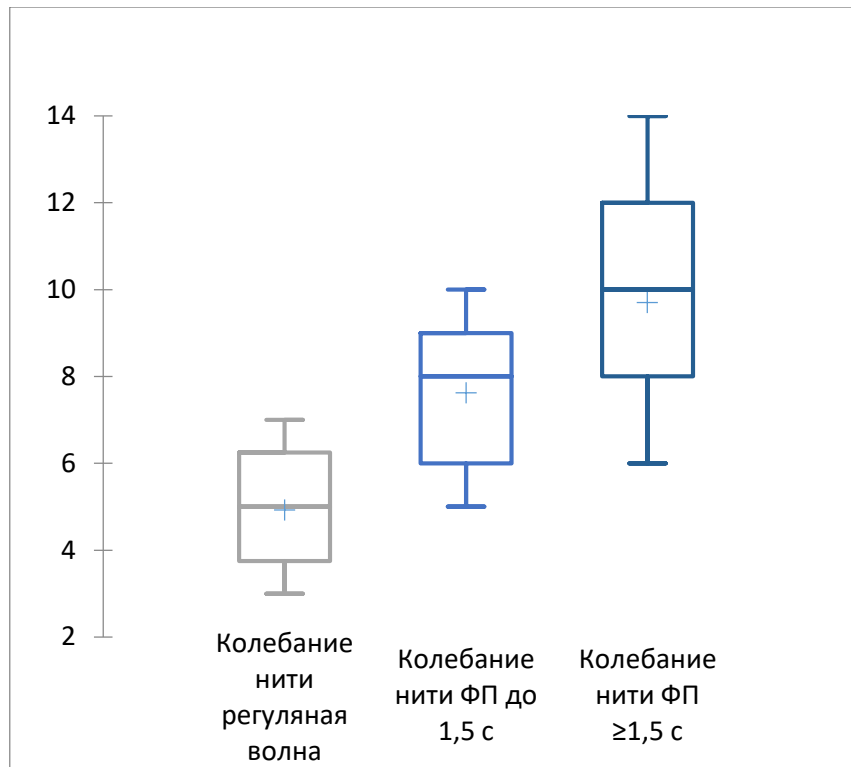


Рисунок 37 – Графическое изображение изменения колебания шелковой нити при регулярной пульсовой волне, при ФП с различными интервалами между пульсовыми волнами (красным отмечено среднее значение), мм.

Примечание: данные приведены в виде медиан (поперечная линия), средних (крест), границы 1 и 3 квартилей (границы ящика), минимумы и максимумы (границы усов)

Для дополнительной визуализации наших наблюдений мы вводили синюю канцелярскую тушь через клапан штуцера, после чего наблюдали возникновение турбулентного потока жидкости в момент прохождения волны после максимальной продолжительности RR интервала более 1,5 секунд (рисунок 38).

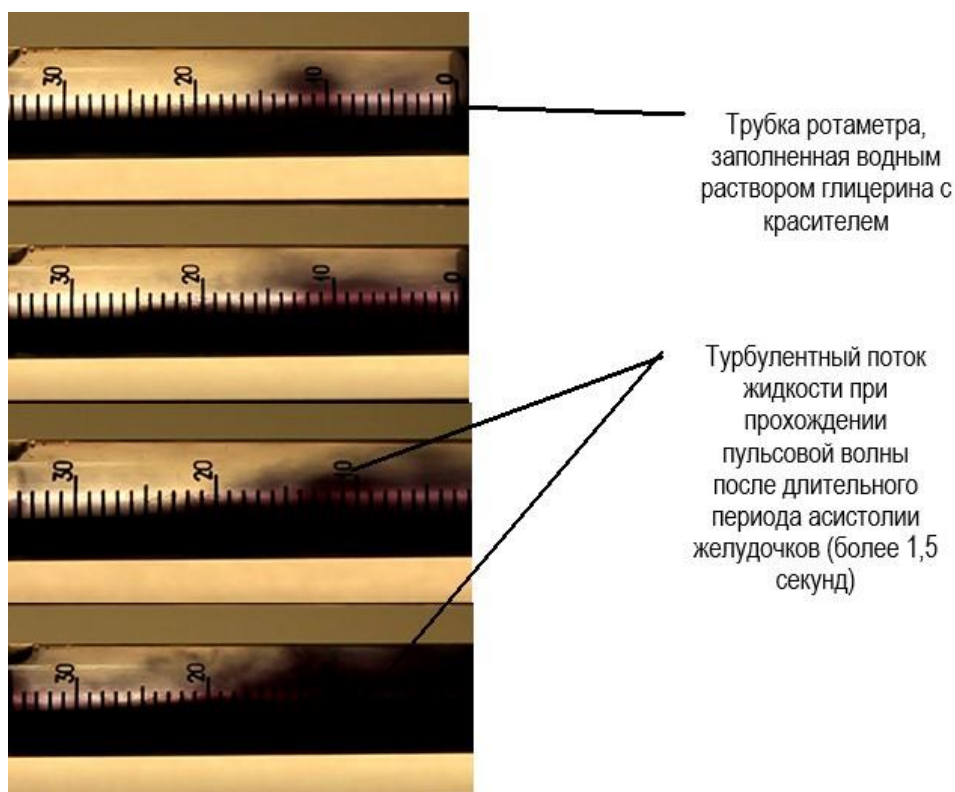


Рисунок 38 – «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (основная трубка ротаметра устройства с индикатором – синей канцелярской тушью). Турбулентность при имитации ФП при прохождении пульсовой волны после паузы между сокращением желудочков от 1,5 и более секунд

Для еще более объективной оценки гемодинамических изменений внутри ротаметра мы применяли пьезокристаллический датчик давления, который фиксировал рост давления внутри трубки в момент прохождения волны после длительной паузы между сокращением желудочков  $\geq 1,5$  секунд в среднем на 56%.

На рисунке 39 представлены данные записи осциллоскопа - колебание давления внутри трубки, полученные с помощью пьезокристаллического датчика давления, а на рисунке 40 – средние значения колебания давления при имитации ФП с различной продолжительностью максимального интервала RR (до 1,5 секунд или 1,5 и более секунд) в сравнении с имитацией регулярной пульсовой волны при правильном сердечном ритме.





Давление при ФП с максимальной продолжительностью RR менее 1,5 с

Давление при ФП после максимальной продолжительности RR 1,5 с

Рисунок 39 - Колебание давления внутри трубки при имитации ФП (данные осциллоскопа, полученные с пьезокристаллического датчика давления)

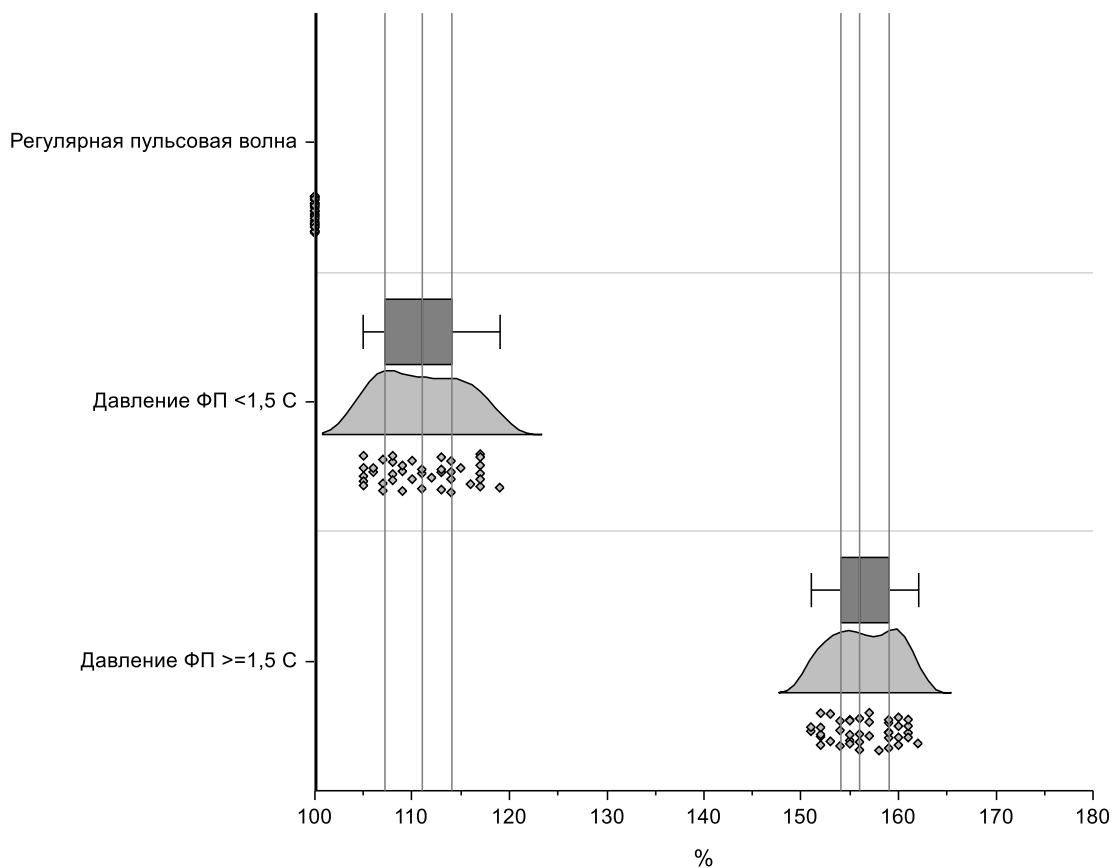


Рисунок 40 - Динамика изменения давления внутри трубки ротаметра, при имитации ФП с различной продолжительностью интервала RR с имитацией регулярной пульсовой волны (в %)

В таблице 24 представлены основные параметры устройства при имитации ФП.

Таблица 24 - Параметры «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при имитации ФП

Показатель		Число экспериментов	Q1	Медиана	Q3	Среднее	SD
Объем жидкости, мл	Регулярная волна	40	49,0	50,0	52,25	50,3	2,17
	ФП <1,5 с.	40	39,0	41,0	43,0	41,2	2,147
	ФП ≥1,5 с.	40	78,0	79,5	81,0	79,325	1,889
Скорость, м/с	Регулярная волна	40	0,5	0,6	0,7	0,588	0,081
	ФП <1,5 с.	40	0,875	0,9	0,925	0,9	0,071
	ФП ≥1,5 с.	40	1,8	1,8	1,9	1,810	0,073
Турбулентность	Регулярная волна	Нет					
	ФП <1,5 с.	Нет					
	ФП ≥1,5 с.	Есть					
Стоячие волны	Регулярная волна	Нет					
	ФП <1,5 с.	Нет					
	ФП ≥1,5 с.	Есть					

Таким образом, во втором эксперименте мы также смогли подтвердить закономерности, полученные в клинической части работы. Так, мы определили возрастание параметров давления и более интенсивное механическое воздействие на стенку ротаметра в момент прохождения волны после длительной паузы между сокращением желудочков ≥1,5 секунд. В клинической части работы это соответствовало увеличению основных параметров гемодинамики, кинетики артериальной сосудистой стенки при данном варианте ФП.

### 3.2.2. Фибрилляция предсердий. Отдаленные осложнения через 1 год

В нашем исследовании мы провели наблюдение за пациентами 2 группы в течение 1 года на предмет развития у них ишемических сосудистых эпизодов в

различных артериальных бассейнах в течение 1 года: церебральных ишемических событий, ИМ, а также проанализировали случаи эмболии в других сосудистых регионах. Важно отметить, что на первом этапе исследования при анализе исходной группы у всех больных были исключены признаки внутрисердечного тромбоза по данным трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ, а также аневризмы сердца и аорты, которые потенциально могли бы стать источником образования тромба. Кроме того, все больные находились на стандартной терапии при постоянной форме ФП, в том числе все получали пероральные антикоагулянты. Также по показаниям части пациентов была назначена тройная или двойная антитромботическая терапия (в случае проведенного планового ЧКВ и стентирования, согласно действующим рекомендациям). Подробно лечение было описано ранее в главе «Материал и методы исследования». Кроме того, по данным лабораторных методов исследования, показатели гемостазиограммы были в пределах целевых значений.

Мы проанализировали полученные данные по отдаленным осложнениям у больных 2А и 2Б подгрупп и сравнили их с контрольной группой. Оказалось, что самая частая встречаемость осложнений была в подгруппе 2Б по сравнению с подгруппой 2А и группой контроля, то есть у тех больных, у которых продолжительность максимальной паузы между сокращением желудочков при ФП была от 1,5 секунд и более (таблица 25).

Таблица 25 - Отдаленные осложнения в течение 1 года в 2А, 2Б подгруппах и группе контроля

Осложнение		Группа			p, точный критерий Фишера
		2А n=74	2Б n=72	Контроль n=106	
ИМ в течение 1 года, n (%)	Есть	2 (2,7)	4 (5,6)	2 (1,9)	0,348
	Нет	72 (97,3)	68 (94,4)	104 (98,1)	
ОНМК в течение 1 года, n (%)	Есть	2 (2,7)	8 (11,1)	1 (0,9)	0,005
	Нет	72 (97,3)	64 (88,9)	105 (99,1)	
Дистальные эмболии в течение 1 года, n (%)	Есть	1 (1,4)	2 (2,8)	0 (0)	0,119
	Нет	73 (98,7)	70 (97,2)	106 (100)	
Любое осложнение в течение 1 года, n (%)	Есть	5 (6,8)	14 (19,4)	3 (2,8)	<0,001
	Нет	69 (93,2)	58 (80,6)	103 (97,2)	

При этом по основным анализируемым параметрам пациенты обеих подгрупп были равнозначны.

Мы провели расчеты отношения шансов развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при наличии у больного ФП с максимальной продолжительностью RR интервала  $\geq 1,5$  секунд на ЭКГ. Были получены следующие данные. При наличии у пациентов данного варианта ФП, ОШ=8,287 (2,287; 30,040);  $z=3,219$ ;  $p=0,001$  в сравнении с группой контроля. Таким образом, вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при наличии у больного ФП с максимальной продолжительностью RR интервала  $\geq 1,5$  секунд, при прочих равных факторов риска, в 8,287 раза выше, чем при синусовом ритме.

Таким образом, на основании полученных данных, мы считаем, что фактором риска отдаленных осложнений является не только сам факт наличия у больного постоянной формы ФП, но и также имеет значение, какой именно вариант по продолжительности максимального RR интервала на ЭКГ диагностирован у больного. Наиболее неблагоприятным с точки зрения отдаленных осложнений является ФП с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 секунды и более.

### **3.2.3. Функциональная классификация фибрилляции предсердий в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ**

В главе 3.2.1 мы представили полученные данные по основным параметрам гемодинамики, а также биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ФП, отличающейся по максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Все пациенты 2 группы были разделены на две подгруппы в зависимости от максимальной продолжительности RR интервала. Так, в 2А подгруппу вошли больные, у которых была диагностирована

максимальная продолжительность RR интервала менее 1,5 секунд, во 2Б подгруппу - 1,5 и более секунд.

Мы продемонстрировали изменения гемодинамических параметров (ЛСК, объемного кровотока, систолического АД), а также скорости, ускорения, мощности, работы - параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ФП, вычисленные для ОСА и задней артерии голени. Так, возрастание перечисленных параметров наблюдалось во всех выделенных подгруппах, однако было более выраженным у пациентов подгруппы 2Б как для ОСА, так и удаленной от сердца - задней артерии голени. Таким образом, продолжительность интервала RR при ФП определяет степень гемодинамических изменений в артериях в той части кровотока, где имеется дискретный его характер.

Кроме того, анализ отдаленных осложнений при ФП в течение 1 года продемонстрировал достоверное различие между выделенными подгруппами. Более неблагоприятной оказалась ФП с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 секунды и более. Какой же патогенетический механизм мог привести к развитию более частого развития осложнений у данной категории пациентов? Мы полагаем, что снова следует обратиться к анализу тех гемодинамических изменений, которые происходят при ФП с различной продолжительностью RR интервала ЭКГ.

Общеизвестно, что ФП является наиболее прогностически неблагоприятным нарушением ритма с точки зрения развития артериальных тромбоэмболических осложнений, в частности, инсульта, что было ранее доказано исследователями различных стран. Было показано, что наиболее часто такие осложнения имеют кардиогенное происхождение, и источником эмболии при ФП преимущественно являются фрагментированные пристеночные тромбы в ушке ЛП или верхушке ЛЖ, реже пристеночные тромбы ЛЖ в случае наличия аневризмы сердца, например, после перенесенного ИМ. В связи с этим для оценки риска артериальных тромбоэмболических осложнений у пациента с ФП особое внимание сфокусировано на ранней диагностике внутрисердечных тромбов, в основном на основании проведенной чреспищеводной или трансторакальной ЭхоКГ, в том

числе с использованием контраста. Наличие внутрисердечного тромбоза существенно повышает риск развития тромбоэмболических осложнений и требует незамедлительной коррекции терапии.

Однако, в практике каждого врача, известны случаи развития ИИ у пациентов с ФП при отсутствии признаков внутрисердечного тромбоза и находящегося на постоянной антикоагулянтной терапии. По официальным данным Американской ассоциации инсульта, до 45% всех нелакунарных ИИ являются криптогенными (Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack, 2021). Таким образом, источник эмболии у этих больных остается не всегда выясненным, несмотря на клиническое обследование и профилактические меры. В связи с этим возникает вопрос: во всех ли случаях источником эмболии при ФП являются кардиогенные причины? Или существуют дополнительные источники артериальной тромбоэмболии при развитии ИИ у пациентов с ФП? Если да, то какие возможные механизмы развития осложнений в данном случае?

В нашем исследовании мы изучили развитие осложнений у пациентов с постоянной формой ФП при отсутствии у них внутрисердечного тромбоза. В исследование вошли 146 пациентов с постоянной формой ФП. Всем больным на догоспитальном и госпитальном этапах была назначена стандартная терапия, согласно современным рекомендациям Европейского и Российского общества кардиологов, включая антикоагулянтную терапию. Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтер в первые сутки от момента поступления в стационар для верификации и уточнения максимальной продолжительности RR интервала при ФП, на фоне назначенной на амбулаторном этапе терапии. Пациентам с ФП была выполнена чреспищеводная и трансторакальная ЭхоКГ для уточнения наличия тромбоза ушка ЛП, а также возможного апикального тромбоза в случае наличия у них аневризмы ЛЖ. При этом на этапе отбора пациентов внутрисердечный тромбоз и аневризма ЛЖ или аорты были исключены у всех больных.

Внутриартериальный кровоток оценивался с помощью УЗДГ. Важно отметить, что у части больных – 26 (35,1%) и 24 (33,3%) пациентов 2А и 2Б

подгрупп соответственно при обследовании УЗДГ БЦС было выявлено гемодинамически не значимое атеросклеротическое поражение ОСА, ВСА с одной или с двух сторон. При этом у 11 (14,9%) и 12 (16,7%) пациентов 2А и 2Б подгрупп соответственно был диагностирован ШБ тип бляшки (гетерогенность, неровная поверхность, включение кальция, экранирующие участки).

При максимальной продолжительности RR интервала 1,5 секунды и более при ФП наблюдалось достоверное возрастание всех основных параметров гемодинамики, а также параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы). Далее, общеизвестно, что на фоне приближения стеноза каротидной бифуркации и устья ВСА 70% по диаметру к гемодинамически значимому стенозу на фоне регулярного синусового ритма нормальной частоты линейная скорость кровотока по данным УЗДГ БЦС возрастает до величины около 2,3 м/с, что является одним из критериев гемодинамической значимости стеноза. Мы измеряли ЛСК на фоне ФП, при этом при прохождении пульсовой волны после длительной паузы между желудочковыми сокращениями более 1,5 секунд ЛСК приближалась к данному значению, даже при отсутствии гемодинамически значимого стеноза. Если же стеноз был 65% по диаметру, параметр ЛСК мог достигать 4 м/с. Кроме того, при ФП наблюдалась вторичная гемодинамическая АГ в моменты прохождения пульсовой волны после длительной паузы между кардиоциклами. Наибольшее время регистрации АГ наблюдалось при брадисистолической форме ФП. Данная АГ была не стойкой, зависела от частоты желудочковых сокращений при ФП. Мы полагаем, что эти факты необходимо принимать во внимание, с учетом того, что увеличенная пульсовая волна после длительного периода диастолы желудочков оказывает выраженное травмирующее механическое воздействие на стенку артерий. По нашему мнению, это создает дополнительные условия для нестабильности ранее сформированной атеросклеротической бляшки, становясь при определенных условиях непосредственным триггером, как для нарушения целостности самой бляшки, так и для фрагментации возможного пристеночного

тромба. При этом даже одна такая пауза между кардиоциклами, более 1,5 секунд, может стать фатальной и привести к развитию осложнений.

В подтверждение данной теории: у большинства пациентов 2А и особенно 2Б подгрупп, у кого развивались осложнения в виде ИИ, ИМ, дистальных эмболий других сосудистых бассейнов, с помощью методов УЗДГ, в том числе и УЗДГ БЦС, были выявлены признаки мультифокального атеросклероза со специфическими характеристиками бляшек (неоднородная структура, неровный контур, включение кальция, экранирующие участки).

Закономерности возрастания параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при ФП с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 и более секунд позволяют нам определить возросшее воздействие на артериальную сосудистую стенку при прохождении пульсовой волны после длительной паузы при ФП. Это может стать пусковым моментом в развитии тромбоэмболических осложнений у пациентов, на фоне мультифокального атеросклероза, при наличии нестабильных бляшек.

Таким образом, причиной осложнений при ФП у данной категории пациентов могут быть внесердечные причины. Разрешающим моментом в развитии отдаленных осложнений при ФП, с нашей точки зрения, является резкое изменение гемодинамики и дополнительная деформация артерии при прохождении увеличенной пульсовой волны после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП. При этом наибольшую опасность представляет пульсовая волна после длительной паузы при брадисистолической форме ФП, когда продолжительность максимального RR интервала составляет 1,5 секунды и более.

Для оценки риска отдаленных осложнений при ФП мы считаем необходимым включение в план обследования суточного мониторирования ЭКГ по Холтер, а также проведения УЗДГ БЦС, ветвей аорты, почечных артерий, артерий нижних конечностей, цифровых АКГ и СГ магистральных артерий для оценки изменения параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий, а также выраженности признаков мультифокального атеросклероза.



Учитывая описанные особенности различия показателей гемодинамики, биомеханики сердца, кинетики магистральных артерий, различия в прогнозе при ФП, мы считаем целесообразным предложить, в дополнение к уже имеющейся, **функциональную классификацию ФП**, в зависимости от максимальной длительности RR интервала ЭКГ.

Мы выделяем:

- 1) ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ менее 1,5 секунд.
- 2) ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды.

Основанием для такого разделения является различный вклад каждого варианта ФП в суммарную гемодинамику и различие в прогнозе развития отдаленных осложнений.

Таким образом, определяющее прогностическое значение для изменения параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при ФП имеет максимальная продолжительность RR интервала ЭКГ. Чем больше длительность RR интервала, тем более значительное увеличение параметров наблюдается.

Применение предложенной нами функциональной классификации ФП целесообразно в клинической практике в дополнение к уже имеющимся классификациям. При этом уточнение варианта ФП позволит оптимизировать дальнейшую тактику ведения каждого пациента, определить целесообразность купирования аритмии, а также с более высокой точностью прогнозировать возможное развитие отдаленных осложнений с учетом всех факторов риска.

### **3.3. Понятие феномена «гидравлического удара» при нарушениях сердечного ритма**

Мы проанализировали физические и гемодинамические процессы и механизмы, происходящие в артериальной сосудистой системе. Кровь, в сущности,

можно представить как несжимаемую жидкость. Следовательно, целесообразно использовать закономерности, справедливые для несжимаемых жидкостей. Основным уравнением, описывающим закономерности движения жидкостей, является уравнение Бернулли, которое напрямую исходит из закона сохранения энергии для идеальной (несжимаемой) жидкости. Из закона Бернулли следует, что при уменьшении сечения потока, из-за возрастания скорости, то есть динамического давления, статическое давление падает.

В артериальной сосудистой системе при наличии атером, сопровождающихся сужением просвета сосуда, происходит локальное ускорение ЛСК. В области максимального стеноза, по закону Бернулли, при ускорении скорости потока, давление должно пропорционально снижаться. Однако атерома никогда не имеет идеально правильную форму, и процент сужения является переменной величиной на протяжении бляшки; в связи с этим в реальной артерии закон Бернулли полностью не выполняется. Однако, учитывая основы физических характеристик, максимальное давление должно быть зарегистрировано как раз перед входом в сужение – то есть в проксимальном отделе атеромы, ее границы с нативным артериальным сосудом.

Для нас особый интерес представляет параметр давления и распределение его внутри сосуда, особенно в местах ветвления. Пульсовая волна давления, проходя по сосуду, неизбежно оказывает механическое воздействие на стенку артерии. Так происходит каждый раз во время регулярной пульсовой волны при правильном сердечном ритме. Механические воздействия волны давления при прохождении пульсовой волны на стенку сосуда будут возрастать при прохождении пульсовой волны большей величины. Это происходит в ситуациях, когда распространяется волна 1ПЭС после компенсаторной паузы при различных вариантах ЭС, а также пульсовая волна после длительного RR интервала ЭКГ при ФП, при атриовентрикулярных блокадах, паузах, первое регулярное сокращение при восстановлении синусового ритма после купирования пароксизма ФП или трепетания предсердий.

В артериальной сосудистой системе, по мере удаления от сердца, сосуды многократно разветвляются, уменьшаясь в диаметре. Импульс, задаваемый сердцем, распространяется по всей артериальной сосудистой системе. Исходное давление, создаваемое сердцем, распределяется среди артерий, а сердечный выброс делится между многочисленными сосудистыми ветвлениями. Артериальная сосудистая стенка, которая обладает эластическими свойствами, а также содержит спиралевидно расположенные мышечные волокна, становится участником процесса распределения изгнанного сердцем ударного объема и вносит свой вклад в функционирование всей системы кровообращения. Поэтому законы ламинарного потока жидкостей в трубках к артериальной системе можно применять с определенными оговорками и поправками.

Сила - векторная величина. Если суммарный вектор силы, возникающий при сокращении спиралевидно ориентированных мышечных клеток артерий, разложить на векторы, то одна его составляющая будет направлена вдоль сосуда, а другая перпендикулярно ему.

На рисунке 41 представлено схематичное распределение вектора силы в артериальном сосуде. При этом мы учитывали, что направление мышечных элементов в артериальной сосудистой стенке имеет спиралевидный характер.

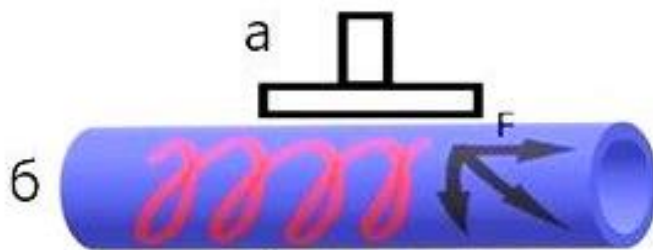


Рисунок 41 - Распределение вектора силы в артериальной сосудистой стенке и движение крови.  $F$  – суммарный вектор силы (разложен на 2 вектора: продольно и горизонтально); а – пьезокристаллический датчик сфигмографа; б – артериальный сосуд со спиралевидно расположенными мышечными волокнами

В результате одного сокращения артериальной мышечной стенки возникает сразу два эффекта. Во-первых, возникает пропульсивное движение крови далее по

ходу сосуда, во-вторых, возникает присасывающий кровь эффект в том же направлении (Бисярина В.П., 1986) (рисунок 42).

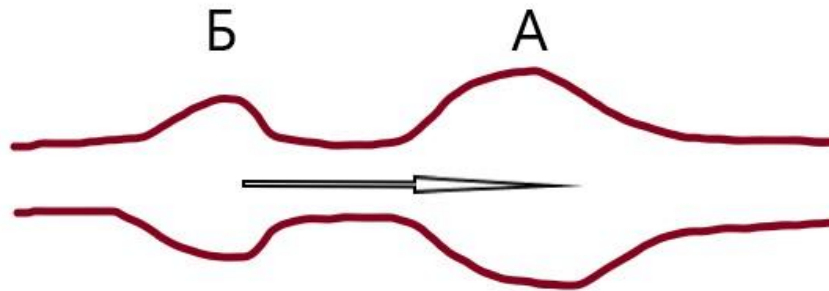


Рисунок 42 - Эффекты сокращения мышечной стенки артерий (А – пропульсивное движение крови, Б – присасывающий эффект). Стрелкой указано направление движения потока крови внутри артериального сосуда

Суммарная масса мышечной ткани артериальных сосудов в 6 раз больше массы миокарда, в связи с этим данный механизм чрезвычайно важен для функционирования всей системы кровообращения. В том числе от состояния артериальной сосудистой стенки зависит уровень давления на входе в микроциркуляторное русло, а значит, уровень кровообращения непосредственно в тканях, адекватный их потребности в кислороде и питательных веществах.

При прохождении потока крови через область ветвления артерий (бифуркация, трифуркация), суммарный вектор силы разделяется и распределяется на каждую из ветвей артерии. При этом сама область бифуркации испытывает дополнительное механическое воздействие. Так, в зоне бифуркации общей сонной артерии может определяться турбулентный поток крови при УЗДГ БЦС. Механическое воздействие на эндотелий сосудистой стенки в области бифуркации может привести к ее травматизации, что способно вызвать развитие локального воспаления, которое, в свою очередь, становится дополнительным триггерным механизмом, запускающим цепь процессов липогенеза. Таким образом, в ответ на механическое воздействие в области бифуркации создаются предпосылки для формирования липидного пятна.

Что же происходит при ЭС? Мы определили, что при ЭС, особенно «ранней» по моменту возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, в 1ПЭС

возникает возрастание основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики артериальной сосудистой стенки. Об этом подробно написано в предыдущих главах наших результатов.

По закону Ньютона,  $F=a*m$ , где  $F$ - сила,  $a$  - ускорение,  $m$  - масса. Ускорение - это вторая производная. Поскольку масса (артериального сосуда) в данном случае является константной величиной, то отмечается прямая пропорциональная зависимость силы и ускорения. Во сколько раз повысится ускорение, во столько же раз будет возрастать и сила. Закономерности второй производной при цифровой СГ (ускорение) - ее экстремумы (отрицательные и положительные), а также переходы значений через ось абсцисс - сохраняются по всей артериальной системе кровообращения, где поток крови носит дискретный характер.

Оценивая гемодинамическую значимость выявленного стеноза артерий, как правило, врач ориентируется на процент стеноза по диаметру или площади, а также на гемодинамические характеристики, оценивая ЛСК в месте максимального стеноза и в соотношении скоростных параметров до и после места сужения артерии. При этом оценка ЛСК происходит при правильном сердечном ритме и указывается в протоколе. Однако, если у пациента обнаружено нарушение ритма при обследовании, то в протоколе отмечаются усредненные скоростные параметры. Не принято учитывать максимальные скорости, возникающие в момент прохождения волны 1ПЭС. Например, при приближении стеноза к 70% по диаметру в устье ВСА при регулярном синусовом ритме нормальной частоты ЛСК возрастает до величины около 2,3 м/с. Мы определили, что при возникновении пульсовой волны 1ПЭС, идущей после ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК, скорость возрастает еще более значительно, до 4 м/с (рисунок 43).

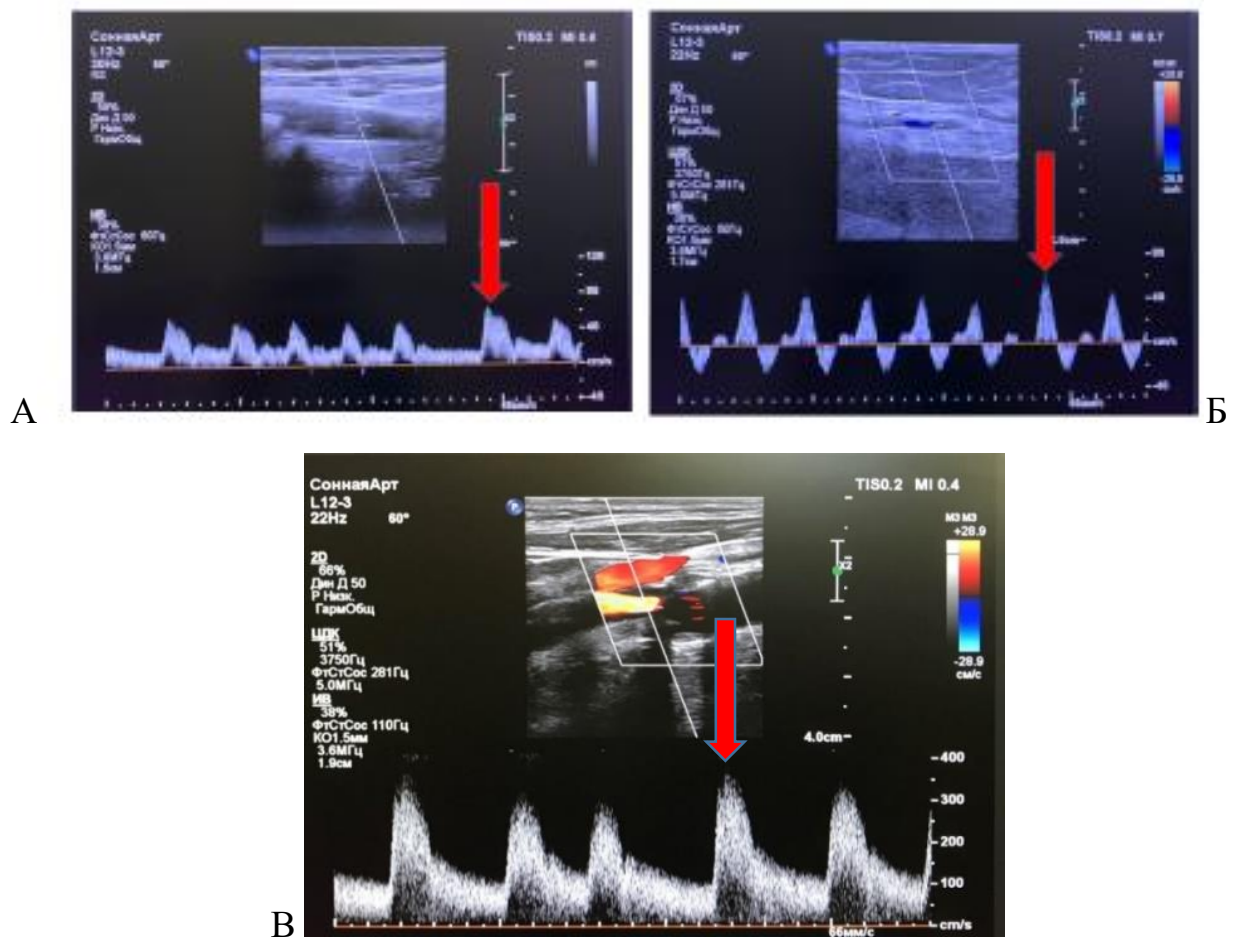


Рисунок 43 - УЗДГ ОСА и ВСА без стеноза при ЭС (А), УЗДГ задней артерии голени без стеноза при ЭС (Б), УЗДГ ОСА и ВСА при стенозе ВСА, приближающегося к 70% по диаметру при ЭС (В). Волна 1ПЭС показана стрелкой

Такая возросшая скорость становится дополнительным травмирующим механическим фактором, воздействующим на интиму артерии. По нашему мнению, 1ПЭС может вызывать как нарушение целостности самой бляшки, так и фрагментацию пристеночного тромба. Особенно это опасно для бляшек, имеющих признаки нестабильности (неровная поверхность, наличие изъязвлений, кровоизлияний, экранирующих участков). На это указывает достоверно более частое развитие ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах у пациентов с ЭС, систола желудочков ЭС которых возникает до пика ТК (подробно описано ранее).

Аналогичные изменения происходят при прохождении пульсовой волны после максимального RR интервала ЭКГ при ФП. Так, в главе 3.2.1 мы показали возрастание основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики

магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы) преимущественно во 2Б подгруппе, при продолжительности максимального RR интервала ЭКГ при ФП от 1,5 секунд и более.

Суммарно все вышеописанные гемодинамические изменения мы считаем целесообразным охарактеризовать понятием феномена «гидравлический удар». При этом наше определение отличается от тех, которые были описаны ранее в литературе.

**Гидравлический удар** – это феномен дополнительного механического воздействия на стенку артериальных сосудов, возникающий вследствие увеличения ЛСК и возрастания внутрисосудистого давления при прохождении волны ИПЭС или пульсовой волны после длительного RR интервала ЭКГ при ФП.

При этом феномен «гидравлического удара» вызывает следующие эффекты:

1. Дополнительное растяжение артерий. Увеличенная волна давления является дополнительным травмирующим фактором, преимущественно в местах деления артерий – в области бифуркаций, трифуркаций. Чем раньше систола желудочков ЭС возникает в кардиоцикле, тем большую опасность представляет волна ИПЭС с точки зрения добавочного механического воздействия на стенку артерий. Чем длиннее RR интервал ЭКГ при ФП, тем опаснее первая пульсовая волна, идущая после паузы. Нами было установлено, что наиболее неблагоприятны паузы 1,5 и более секунд.

2. Механическое воздействие на артериальную сосудистую стенку, которое может привести к повреждению интимы, дальнейшему запуску механизмов воспаления и активации процесса неолипогенеза. И, как следствие, - формирование атером. Этим механизмом можно объяснить наличие «слабых мест» — это области наибольшего воздействия феномена «гидравлического удара», а именно: бифуркация общей сонной артерии, дуга аорты по большому радиусу, бифуркация аорты и далее по направлению тока крови в местах делений по мере распределения увеличенной пульсовой волны. Именно в данных локализациях чаще всего и диагностируются атеросклеротические бляшки.

3. Возрастание внутрисосудистого давления. Общеизвестно, что высокое АД является фактором риска атеросклероза магистральных артерий. При прохождении увеличенной пульсовой волны при воздействии феномена «гидравлического удара» развивается гемодинамическая АГ. Кроме того, в экспериментальной части работы далее мы смогли продемонстрировать не только факт изменения давления внутри сосуда, но и распределение его в области уже сформированной атеромы.

4. Появление дополнительных волн, отраженных от уже имеющейся атеромы, формирование стоячих волн внутри сосуда. Это способствует дополнительной травматизации интимы, росту и увеличению площади атером. Данный эффект также подробно продемонстрирован в экспериментальной части работы.

5. Как неблагоприятный исход повторяющегося воздействия феномена «гидравлического удара» - формирование осложненной атеромы, связанный с дополнительной механической травматизацией бляшки, имеющей признаки нестабильности.

Таким образом, феномен «гидравлического удара» развивается при нарушениях сердечного ритма и участвует в формировании и прогрессировании атеросклероза магистральных артерий. Решающим фактором в развитии гидравлического удара является длительная пауза между кардиоциклами, поэтому к его появлению могут привести различные нарушения сердечного ритма, а именно:

1. Распространение пульсовой волны 1ПЭС, особенно при ЭС с систолой желудочков, возникшей до пика ТК.

2. При ФП брадисистолической формы после паузы 1,5 секунды и более.

3. При трепетании предсердий неправильной брадисистолической формы с максимальной продолжительностью RR интервала более 1,5 секунд.

4. При прохождении пульсовой волны первого регулярного сокращения при восстановлении синусового ритма после купирования пароксизмальной наджелудочковой или желудочковой тахикардии.



5. При распространении пульсовой волны первого сокращения, индуцированного ЭКС, настроенного на определенный нижний предел частоты.

6. После паузы, развившейся за счет преходящей синоатриальной блокады.

7. При распространении первой пульсовой волны после очередного сокращения после периода Самойлова-Венкебаха при неполной атриовентрикулярной блокаде типа Мобитц I.

8. При выскакивающих сокращениях на фоне высоких блокад, сопровождающихся брадикардией желудочков.

Характеристики феномена «гидравлического удара», которые изложены выше, таковы, что мы приходим к пониманию о целесообразности учитывать его влияние на внутриартериальную гемодинамику в магистральных артериях.

Существование феномена «гидравлического удара» было подтверждено также в эксперименте, когда мы моделировали внутриартериальный кровоток при ЭС и ФП.

#### **3.4. Экстрасистолия и фибрилляция предсердий. Взаимосвязь с развитием и прогрессированием атеросклероза**

К общепринятым факторам риска развития атеросклероза относятся такие, как мужской пол, возраст старше 45 лет, АГ, курение, абдоминальное ожирение, наследственная предрасположенность, малоподвижный образ жизни, гиперхолестеринемия и дислипидемии, гормональные нарушения, привычные интоксикации различными веществами и другие. В многочисленных проведенных исследованиях, посвященных изучению процесса формирования и роста атеросклеротической бляшки, не упоминалось о возможной роли нарушений сердечного ритма в патогенезе атеросклероза. Не анализировалось влияние гемодинамических факторов прохождения волны 1ПЭС или пульсовой волны после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ при ФП. Возможно ли, что не учтенный ранее гемодинамический фактор оказывает влияние на процессы формирования и роста атеросклеротической бляшки?

Мы определили возрастание основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий в 1ПЭС у пациентов при различных видах ЭС со следующей закономерностью: чем раньше систола желудочков ЭС возникала в кардиоцикле, тем большее возрастание параметров наблюдалось. В таблицах 9, 10, на рисунках 9, 13-16 представлены изменения параметров гемодинамики, а также биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий ОСА и задней артерии голени - при ЭС у пациентов 1А и 1Б подгрупп.

Таким образом, момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле определяет объем сердечного выброса и характер 1ПЭС, степень гемодинамических изменений, а также роль магистральных артериальных сосудов в перемещении изгнанного УО крови в области дискретного характера кровотока.

Также в работе мы проанализировали основные параметры гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ФП, отличающихся максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ. При этом наблюдалась следующая тенденция: при большей продолжительности RR интервала на ЭКГ ( $\geq 1,5$  секунд), наблюдался статистически достоверный рост всех основных анализируемых параметров (таблицы 21, 22, рисунки 30, 33-35).

Таким образом, общая закономерность гемодинамических изменений при ЭС и ФП следующая: *чем длиннее интервал между сокращением желудочков, тем большее возрастание параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий наблюдается.*

Кроме того, при прохождении волны 1ПЭС, а также пульсовой волны после длительной (от 1,5 и более секунд) паузы между сокращением желудочков при ФП происходило достоверное возрастание систолического АД. При этом, например, при наличии у больного ЭС по типу бигеминии, систолическое АД было повышенным в 50% времени наблюдения. Повышение АД мы наблюдали также при его прямом внутриартериальном измерении у 12 пациентов при прохождении волны 1ПЭС. Повышение внутрисосудистого давления при нарушениях сердечного ритма также было продемонстрировано нами в экспериментальной части работы с применением оригинального «Устройства для моделирования

внутриартериального кровообращения». При этом общеизвестно доказан факт того, что высокое АД – один из основных факторов риска атеросклероза магистральных артерий. Таким образом, при гемодинамических ситуациях, когда происходит распространение пульсовой волны 1ПЭС или волны после длительного RR интервала ЭКГ при ФП, фактор высокого АД оказывает свое непосредственное влияние на артериальную сосудистую стенку. Более того, в нашей работе, а именно, в экспериментальной ее части, мы не только показали повышение давление, но и распределение его внутри артериального сосуда, возникающее при нарушениях сердечного ритма. Именно эти данные позволяют обосновать, почему рост атеросклеротических бляшек преимущественно возникает в областях ветвления артерий, а также в краевых областях бляшки, в месте ее соприкосновения с интактной частью артериального сосуда.

Если вернуться к основным физическим закономерностям, касающихся движения жидкости в трубке, то данный выявленный факт оказывается вполне объяснимым и влечет за собой цепь последовательностей патогенетических процессов. Движение крови по сосудам можно условно соотнести с данными постулатами и уравнениями, поскольку кровь является не просто жидкостью, а содержит форменные элементы крови, белки, множество других веществ, а артериальные сосуды человека – не просто пассивные трубки - это полноправный участник процесса доставки крови к органам и тканям, поскольку сосуды имеют в том числе мышечную оболочку, а также обладают растяжимостью и эластичностью. В связи с этим основные физические законы можно применять с определенными поправками, однако базовые закономерности движения все же сохраняются.

Одним из основных уравнений, описывающих движение жидкостей, является уравнение Ньютона:

$$F_{\text{тр}} = \eta \frac{dv}{dx} S,$$

где  $F_{\text{тр}}$  – сила трения слоев жидкости,

$\eta$  – вязкость жидкости,

$\frac{dv}{dx}$  – градиент скорости жидкости,

$S$  – площадь соприкосновения слоев жидкости.

Однако кровь является неньютоновской жидкостью, поскольку содержит форменные элементы, способные к агрегации. Поэтому при малых скоростях данное уравнение Ньютона к крови не может быть применимо. Вязкость крови как неньютоновской жидкости зависит от градиента скорости движения. Однако в нашем исследовании мы рассматриваем артериальную часть сосудистой системы, это сосуды крупного и среднего калибра, где кровь движется с достаточно высокой скоростью, поэтому агрегация форменных элементов не происходит.

В связи с этим данное уравнение Ньютона может быть применено к движению крови в артериальной части. На рисунке 44 представлен график изменения вязкости крови в зависимости от градиента скорости.

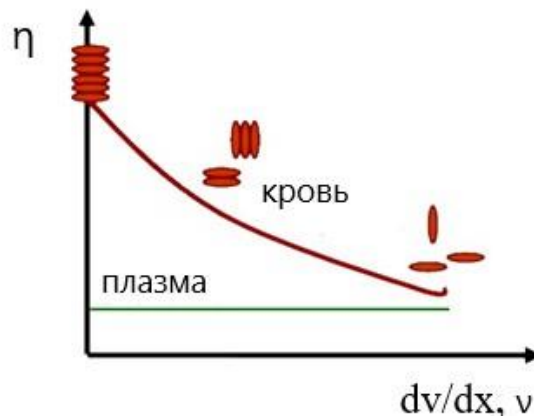


Рисунок 44 - Изменение вязкости крови в зависимости от градиента скорости движения

Из графика становится понятно, что при высоких скоростях вязкость цельной крови приближается к вязкости плазмы, которая, в свою очередь, является ньютоновской жидкостью.

В нормальных артериях, не пораженных атеросклеротическим процессом, стенка гладкая, и течение потока крови описывается как ламинарное. При ламинарном течении слои жидкости не перемешиваются, а скользят друг относительно друга (рисунок 45).

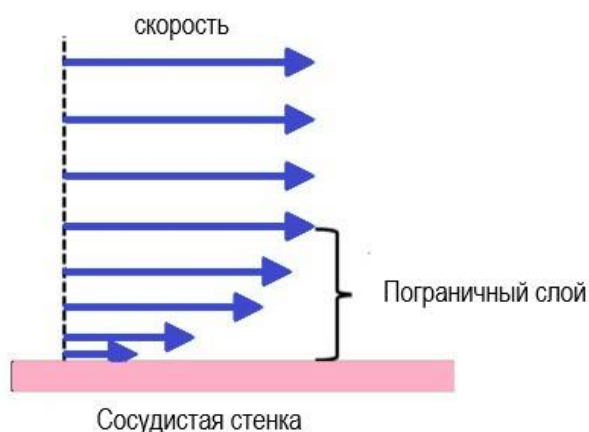


Рисунок 45 - Ламинарный поток жидкости (в нормальных артериальных сосудах)

Образованная атеросклеротическая бляшка внутри артериального сосуда является препятствием на пути потоку крови, и характер течения крови становится турбулентным. Данное явление можно наблюдать при выполнении УЗДГ в области атеромы. Кроме того, турбулентность была зарегистрирована в ходе экспериментальной части работы с «Устройством для моделирования внутриартериального кровообращения».

На рисунке 46 схематично представлено турбулентное движение крови.

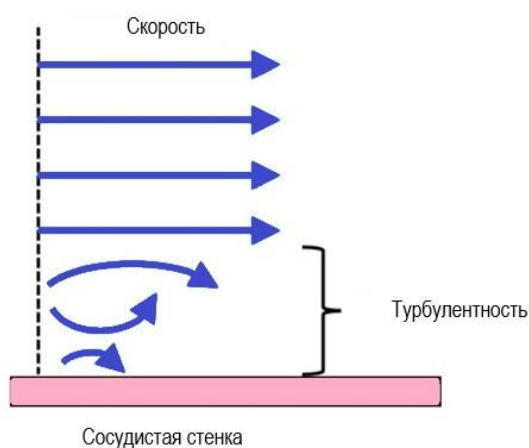


Рисунок 46 - Турбулентный поток крови

Другая физическая величина, которая описывает процесс перехода от ламинарного к турбулентному течению, - число Рейнольдса:

$$Re = \frac{\rho v D}{\eta},$$

где  $\rho$  – плотность среды,

$v$  – скорость течения,

$\eta$  – вязкость,

$D$  – диаметр трубы.

Число Рейнольдса – величина безразмерная. Существует критическое значение числа Рейнольдса ( $=2300$ ), при достижении которого характер ламинарного потока жидкости меняется на турбулентный.

Если сравнить число Рейнольдса при прохождении пульсовой волны регулярного сокращения и после 1ПЭС, и поместить в данную формулу, получается следующая закономерность. Так, физические величины плотности среды  $\rho$ , вязкости  $\eta$ , остаются константными и не изменяются. Диаметр сосуда  $D$  при прохождении 1ПЭС расширяется. При этом ключевым моментом является величина  $v$  - скорости течения жидкости, и итоговое значение числа Рейнольдса прямо пропорционально скорости движения крови.

Врач функциональной диагностики, проводя измерение ЛСК на артериях, не берет в расчет показатели при ЭС, 1ПЭС отбраковывая их, а в протоколе указываются данные, измеренные при регулярной пульсовой волне. Мы же, напротив, измеряли ЛСК по данным УЗДГ магистральных артерий во время прохождения очередной волны, ЭС и 1ПЭС волны при различных вариантах ЭС согласно предложенной нами функциональной классификации. При измерении ЛСК по данным УЗДГ в одном и том же артериальном сосуде при прохождении волны 1ПЭС скорость возрастала со следующей закономерностью: при ЭС, систола желудочков которой возникала в кардиоцикле до пика ТК, регистрировался больший прирост данного параметра. Так, параметр ЛСК на ОСА возрастал в среднем на 77% в сравнении с регулярной пульсовой волной. Таким образом, прирост числа Рейнольдса происходил пропорционально. То есть если при прохождении волны 1ПЭС значение данного числа превышает 2300, создаются условия для возникновения турбулентного потока крови. С помощью данных математических расчетов мы получили дополнительное теоретическое обоснование выявленных нами закономерностей.

Аналогичная тенденция происходила при ФП. Так, врач функциональной диагностики, измеряя ЛСК по данным УЗДГ при ФП, обычно отбраковывает максимальные и минимальные значения, указывая в протоколе усредненный показатель на визуализируемом участке артериального сосуда. Это может привести к недооцениванию гемодинамических изменений, происходящих внутри сосуда. Так, при ФП с максимальной продолжительностью RR ЭКГ интервала 1,5 секунды и более при прохождении пульсовой волны после такой паузы мы наблюдали возрастание параметра ЛСК ОСА на 64,8% по сравнению с регулярной пульсовой волной при синусовом ритме. Таким образом, аналогично, как при ЭС, при прочих равных константах, число Рейнольдса возрастает пропорционально у такого больного в момент прохождения пульсовой волны после длительного RR интервала при ФП. То есть так же, как и в случае ЭС, систола желудочков которой происходит до пика ТК в кардиоцикле, создаются условия для возникновения турбулентного потока.

Таким образом, мы можем наблюдать в данном случае переход количества (возрастание скорости) в новое качество (изменение характера кровотока с ламинарного на турбулентный) как один из основных законов диалектики.

Теперь же обратимся к ситуации, когда у пациента уже имеется стенотическое поражение сосуда и присутствует нарушение ритма. Да, диаметр сосуда в месте сужения будет меньше. Однако возрастание скорости будет гораздо более значительным. Так, при приближении стеноза по диаметру к 70% в устье ВСА линейная скорость кровотока, по данным УЗДГ БЦС, достигает 2,3 м/с в месте сужения. Эта величина определяется при регулярном ритме. Что же происходит при прохождении волны 1ПЭС при ранней ЭС или после длительного RR интервала при ФП? Скорость еще более возрастает. Так, по нашим данным, при приближении стеноза по диаметру к 70% в среднем скорость может возрасти до значения более 2,3 м/с при ЭС и при ФП с максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 и более секунд. При стенозах 75-85% этот показатель еще выше. Снова мы видим физическую основу для появления турбулентного потока крови.

Данное явление мы наблюдали в экспериментальной части нашей работы, когда вводили тушь в стеклянную трубку с установленной диафрагмой со стенозами.

Части пациентов, вошедших в клиническую часть работы, в течение 1 года проспективного наблюдения, двукратно выполнялось УЗДГ БЦС. Изначально при включении пациентов в исследование гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий не было. На рисунке 47 и в таблице 26 представлены данные динамики изменения КИМ в течение 1 года у пациентов обследованных групп.

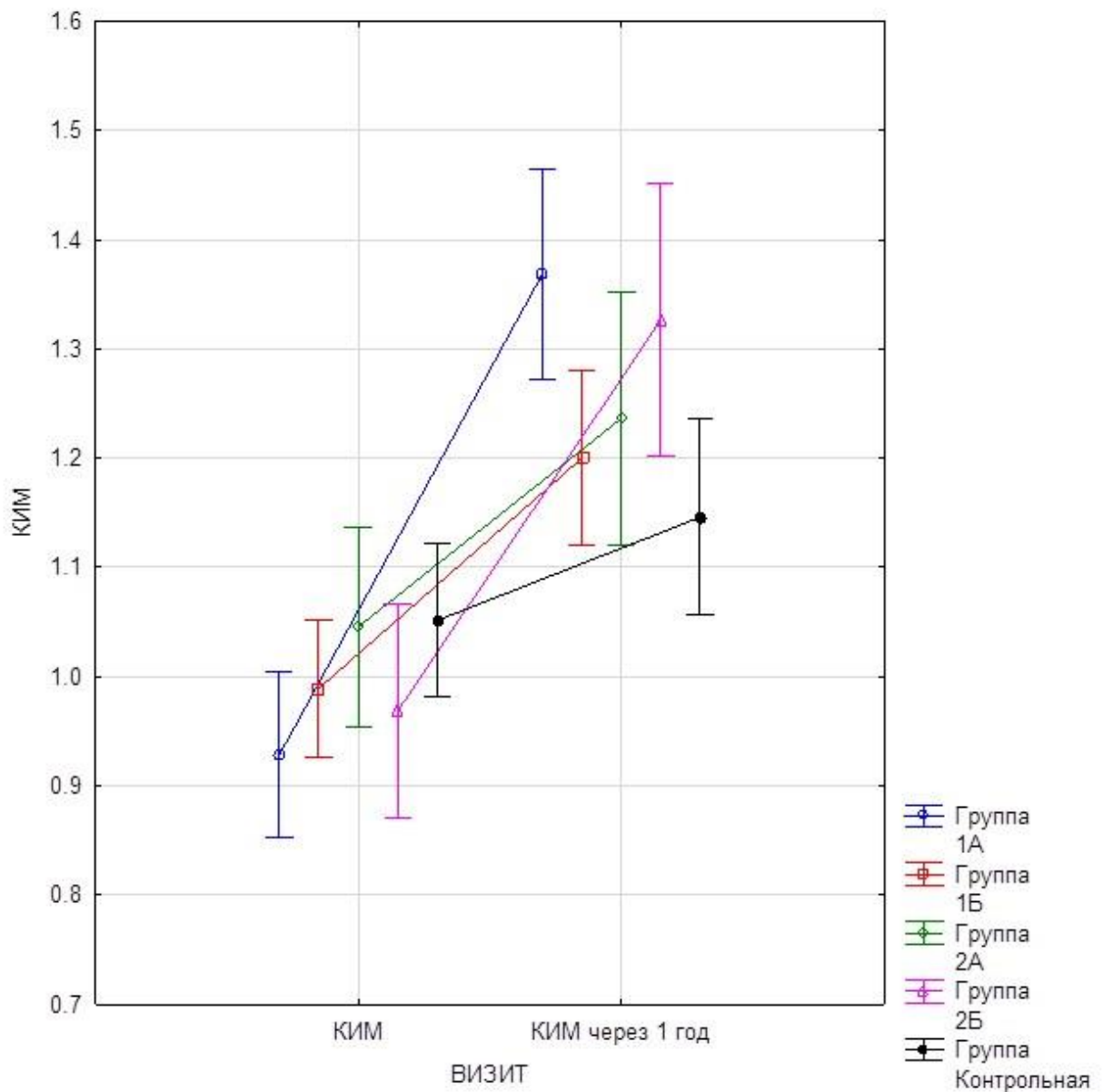


Рисунок 47 - Динамика изменения данных УЗДГ БЦС (КИМ, мм) в течение 1 года в подгруппах 1А, 1Б, 2А, 2Б и группе контроля



Таблица 26 - Динамика изменения данных УЗДГ БЦС в течение 1 года

Группа	Визит	n	Среднее (95% ДИ)	Различие динамики в сравнении с контролем (95% ДИ)	Различие рангов	z	p (Краскел-Уоллис)
1А	КИМ исходно, мм	32	0,93 (0,85; 1,00)	0,35 (0,19; 0,50)	-42,87	3,948	<0,001
	КИМ через 1 год, мм	32	1,37 (1,27; 1,47)				
1Б	КИМ исходно, мм	46	0,99 (0,93; 1,05)	0,12 (-0,03; 0,26)	-15,55	1,565	0,47
	КИМ через 1 год, мм	46	1,20 (1,12; 1,28)				
2А	КИМ исходно, мм	22	1,05 (0,95; 1,14)	0,10 (-0,08; 0,27)	-11,83	0,977	>0,99
	КИМ через 1 год, мм	22	1,24 (1,12; 1,352)				
2Б	КИМ исходно, мм	19	0,968 (0,870; 1,07)	0,26 (0,08; 0,44)	-35,89	2,827	0,02
	КИМ через 1 год, мм	19	1,33 (1,20; 1,45)				
Контроль	КИМ исходно, мм	37	1,05 (0,98; 1,12)	-	-	-	-
	КИМ через 1 год, мм	37	1,15 (1,06; 1,24)				

При сравнении данных УЗДГ БЦС через 1 год была выявлена тенденция прогрессирования атеросклероза в 1А и 2Б подгруппах по сравнению с группой контроля. Динамика изменений показателя толщины КИМ в течение 1 года при сравнении клинической группы (подгрупп 1А и 2Б) с контролем статистически

значимо отличается от нуля. Причем при расспросе больных максимальное прогрессирование атером было именно у тех, кто прекратил прием противоаритмических препаратов и у кого сохранялось то же нарушение ритма, которое было диагностировано в начале исследования. При этом все пациенты анализируемых групп в обязательном порядке получали липидснижающую терапию.

***Клинический пример 2.*** Пациент Г., 67 лет.

При поступлении предъявлял жалобы на боли в области сердца при физической нагрузке (подъем на 3 этаж), периодическое повышение АД до 160 и 90 мм рт.ст. По данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтер была зарегистрирована ЭС 860 в сутки. Субъективно перебоев в работе сердца не ощущал. При дообследовании была диагностирована «ранняя» ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика ТК в кардиоцикле. Был включен в 1А подгруппу исследования. Была проведена КАГ, гемодинамически значимых стенозов выявлено не было, пациент был выписан домой под амбулаторное наблюдение. По УЗДГ БЦС с обеих сторон диагностировано гемодинамически не значимое атеросклеротическое поражение области бифуркации ОСА (справа ОСА КИМ 1,1 мм, стеноз устья ВСА 20% по диаметру, слева стеноз ОСА 20%, устья ВСА 30% по диаметру). По данным лабораторных методов исследования, были достигнуты целевые уровни липидограммы; нарушений гемостаза не выявлено.

Диагноз: Коронарная ангиография (04.2020). Желудочковая экстрасистолия II гр. по Лауну. ХСН NYHA I. Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 3. Атеросклероз аорты и ее ветвей. Стенозы ОСА и ВСА с обеих сторон, гемодинамически не значимые.

Был назначен питавастатин 4 мг/сутки, азилсартан 40 + хлорталидон 12,5 мг/сутки, пропафенон 300 мг/сутки, ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки. Пациент самостоятельно прекратил прием пропанорма через 2 недели (с его слов, перебои в сердце не ощущает).

В течение 1 года трехкратно было проведено обследование УЗДГ БЦС, выявлено прогрессирование роста атером (рисунок 48).



ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
Клиники Самарского государственного медицинского университета  
443079 г. Самара, пр-т К.Маркса 165 –Б, т. 2767823, 9727518  
Аппаратура: Ультразвуковой сканер Affiniti 70G

Триплексное сканирование сосудов шеи

Пациент: Г Дата рождения: 1953 г.р.]  
Дата обследования: 07.04.2020

	Справа	Слева
<b>Общая сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	6	7
Стеноз %, тип бляшки	КИМ 1,1 мм	В области бифуркации гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, с переходом на устье ВСА, стеноз 20%
<b>Внутренняя сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	7	7
Извитость	-	-
Стеноз %, тип бляшки	В устье гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, стеноз 20%	В устье гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, стеноз 30%
<b>Наружная сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	5	5
Стеноз %, тип бляшки	-	-
ЛСК, м/с	Регулярная пульсовая волна - 0,68 ЭС - 0,31 1ПЭС - 1,12	Регулярная пульсовая волна - 0,79 ЭС - 0,35 1ПЭС - 1,25
Объемный кровоток, мл/мин	Регулярная пульсовая волна - 336 ЭС - 201 1ПЭС - 444	Регулярная пульсовая волна - 342 ЭС - 209 1ПЭС - 451
<b>Подключичная артерия</b>		
Диаметр (мм)	8	7
Тип кровотока	магистральный	магистральный
Стеноз %, тип бляшки	-	-
<b>Позвоночная артерия (I сегмент)</b>		
Диаметр (мм)	3,3	3,7
Максимальная ЛСК (м/с)	0,33	0,41
Объемный кровоток (мл/мин)	108	112
Извитость	-	-
Стеноз %, тип бляшки	-	-
<b>Позвоночная артерия (II сегмент)</b>		
Локальное изменение ЛСК	-	-
<b>Позвоночная артерия (III сегмент)</b>		
Максимальная ЛСК (м/с)	0,37	0,52
Диаметр 13 мм	Стеноз	Извитость

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Атеросклероз экстракраниального отдела БЦС. Стеноз ОСА слева, ВСА, с обеих сторон.

А

Врач \_\_\_\_\_ Германова О.А.



ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
Клиники Самарского государственного медицинского университета  
443079 г. Самара, пр-т К.Маркса 165 –Б, т. 2767823, 9727518  
Аппаратура: Ультразвуковой сканер Affiniti 70G

Триплексное сканирование сосудов шеи

Пациент: Г Дата рождения: 1953 г.р.  
Дата обследования: 14.09.2020

	Справа	Слева
<b>Общая сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	6	7
Стеноз %, тип бляшки	КИМ 1,2 мм	В области бифуркации гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, с переходом на устье ВСА, стеноз 20%
<b>Внутренняя сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	7	7
Извитость	-	-
Стеноз %, тип бляшки	В устье гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, стеноз 20%	В устье гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, стеноз 30%
<b>Наружная сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	5	5
Стеноз %, тип бляшки	-	-
ЛСК, м/с	Регулярная пульсовая волна - 0,65 ЭС - 0,25 1ПЭС - 1,08	Регулярная пульсовая волна - 0,76 ЭС - 0,38 1ПЭС - 1,14
Объемный кровоток, мл/мин	Регулярная пульсовая волна - 323 ЭС - 202 1ПЭС - 397	Регулярная пульсовая волна - 321 ЭС - 198 1ПЭС - 389
<b>Подключичная артерия</b>		
Диаметр (мм)	8	7
Тип кровотока	магистральный	магистральный
Стеноз %, тип бляшки	-	-
<b>Позвоночная артерия (I сегмент)</b>		
Диаметр (мм)	3,3	3,7
Максимальная ЛСК (м/с)	0,38	0,44
Объемный кровоток (мл/мин)	106	118
Извитость	-	-
Стеноз %, тип бляшки	-	-
<b>Позвоночная артерия (II сегмент)</b>		
Локальное изменение ЛСК	-	-
<b>Позвоночная артерия (III сегмент)</b>		
Максимальная ЛСК (м/с)	0,33	0,51
Диаметр 13 мм	Стеноз	Извитость

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Атеросклероз экстракраниального отдела БЦС. Стеноз ОСА слева, ВСА, с обеих сторон.

Б

Врач \_\_\_\_\_ Германова О.А.



ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России  
Клиники Самарского государственного медицинского университета  
443079 г. Самара, пр-т К.Маркса 165 –Б, т. 2767823, 9727518  
Аппаратура: Ультразвуковой сканер Affiniti 70G

Триплексное сканирование сосудов шеи

Пациент: Г Дата рождения: 1953 г.р.  
Дата обследования: 12.04.2021

	Справа	Слева
<b>Общая сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	6	7
Стеноз %, тип бляшки	В области бифуркации гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, с переходом на устье ВСА, стеноз 20%	В области бифуркации гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, с переходом на устье ВСА, стеноз 20%
<b>Внутренняя сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	7	7
Извитость	-	-
Стеноз %, тип бляшки	В устье гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, стеноз 30%	В устье гетерогенная бляшка с ровной поверхностью, стеноз 30%
<b>Наружная сонная артерия</b>		
Диаметр (мм)	5	5
Стеноз %, тип бляшки	-	-
ЛСК, м/с	Регулярная пульсовая волна - 0,74 ЭС - 0,28 1ПЭС - 1,16	Регулярная пульсовая волна - 0,77 ЭС - 0,30 1ПЭС - 1,21
Объемный кровоток, мл/мин	Регулярная пульсовая волна - 321 ЭС - 200 1ПЭС - 398	Регулярная пульсовая волна - 326 ЭС - 195 1ПЭС - 369
<b>Подключичная артерия</b>		
Диаметр (мм)	8	7
Тип кровотока	магистральный	магистральный
Стеноз %, тип бляшки	-	-
<b>Позвоночная артерия (I сегмент)</b>		
Диаметр (мм)	3,3	3,7
Максимальная ЛСК (м/с)	0,41	0,48
Объемный кровоток (мл/мин)	103	109
Извитость	-	-
Стеноз %, тип бляшки	-	-
<b>Позвоночная артерия (II сегмент)</b>		
Локальное изменение ЛСК	-	-
<b>Позвоночная артерия (III сегмент)</b>		
Максимальная ЛСК (м/с)	0,32	0,47
Диаметр 13 мм	Стеноз	Извитость

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Атеросклероз экстракраниального отдела БЦС. Стеноз ОСА, ВСА с обеих сторон.

В

Врач \_\_\_\_\_ Германова О.А.

Рисунок 48 - УЗДГ БЦС в динамике (А – 07.04.2020, Б – 14.09.2020, В – 12.04.2021). Пациент Г., 67 лет

Таким образом, на данном клиническом примере на фоне ЭС без ее соответствующей медикаментозной коррекции, наблюдалось прогрессирование признаков атеросклероза по данным УЗДГ БЦС в динамике в течение 1 года. Обследование проводилось одним и тем же врачом, на одном и том же оборудовании. При этом пациент принимал липидснижающую терапию статинами (были достигнуты целевые значения липидограммы), проводилась коррекция АД.

Мы смоделировали гемодинамическую ситуацию при ЭС и ФП в эксперименте, чтобы изучить патогенетические механизмы влияния нарушений сердечного ритма и возникающего при них феномена «гидравлического удара» на атерому магистральной артерии. Для этого были изучены особенности гемодинамики жидкости внутри ротаметра при наличии стенозов (диафрагм). Использовались диафрагмы, суживающие просвет трубки по диаметру на 50%, 70% (с симметричным и асимметричным отверстием), 90%.

Диафрагмы по очереди вводили внутрь основной трубки устройства (рисунки 49, 50).



Рисунок 49 - Устройство для моделирования артериального кровообращения с установленной внутрь трубки ротаметра диафрагмой

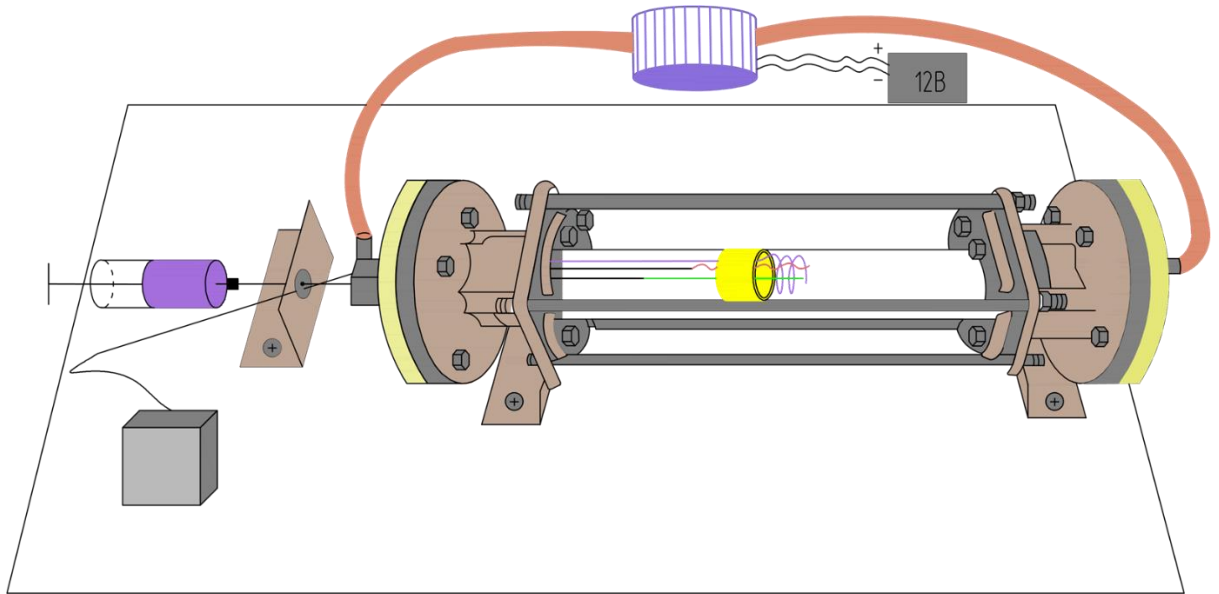


Рисунок 50 - Устройство для моделирования артериального кровообращения с установленной внутри диафрагмой, нитью и датчиком давления (схема)

Устройство заполняли жидкостью (водным раствором глицерина), которая по вязкости соответствовала цельной крови человека. К концам ротаметра герметично присоединяли гибкие силиконовые шланги и создавали замкнутый контур. В образованном замкнутом контуре обеспечивали циркуляцию жидкости непрерывным потоком с меняющейся скоростью подачи. Переменная скорость имитировала ток крови внутри артерий при ЭС и ФП. При этом ЭС отличалась временем возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, а ФП – продолжительностью максимальных пауз между сокращением желудочков. Движение жидкости создавали с помощью работающего электрического насоса. Устанавливали пьезокристаллический датчик давления и регистрировали давление до, внутри и сразу после диафрагмы.

С входного конца ротаметра через клапан двухходового штуцера вводили в трубку шелковую нить переменной длины. Нить устанавливали как по центру трубки, так и асимметрично, ближе к какой-то из стенок. По мере проведения эксперимента периодически вводили индикатор - красящее вещество (синюю канцелярную тушь).

Фото эксперимента представлено на рисунках 51, 52.

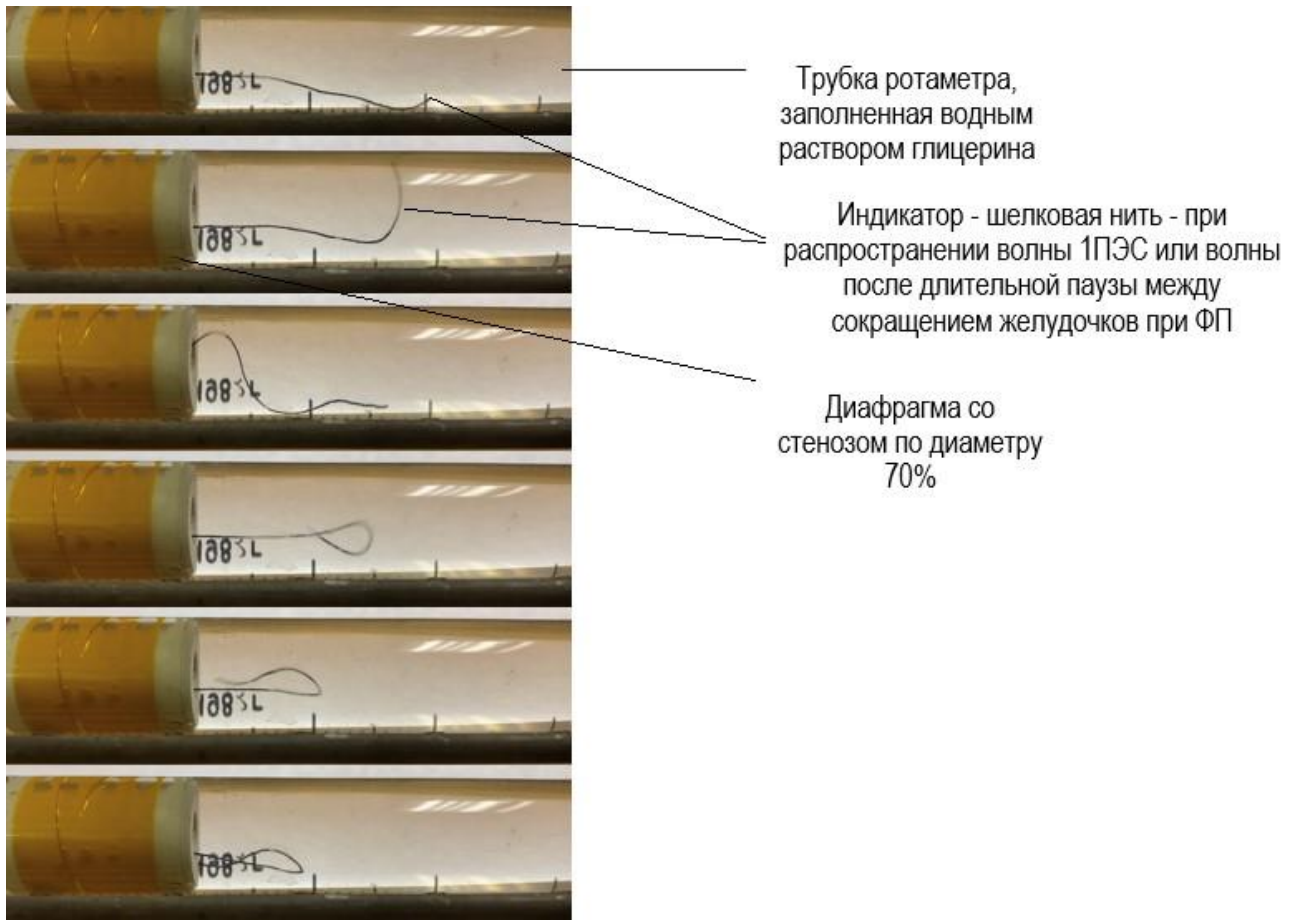


Рисунок 51 - Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения с установленной внутри диафрагмой и нитью (во время имитации пульсовых волн при ЭС или ФП, в разные моменты времени) Отчетливо видно разнонаправленное движение индикатора – шелковой нити с появлением стоячих, отраженных волн за диафрагмой при прохождении волны 1ПЭС при имитации «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика ТК или при имитации пульсовой волны при ФП с паузой 1,5 и более секунд



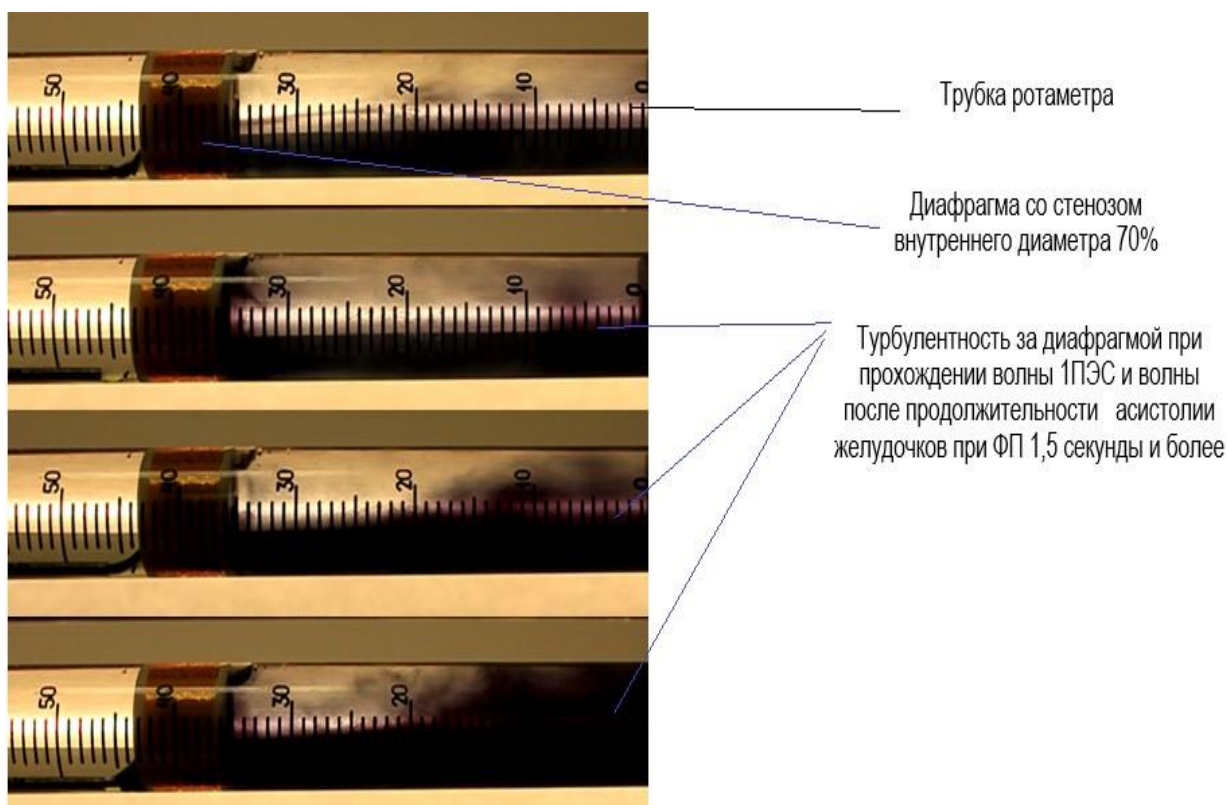


Рисунок 52 - Устройство для моделирования артериального кровообращения с установленной внутрь диафрагмой и индикатором – синей канцелярской тушью (во время имитации пульсовых волн при ЭС или ФП, в разные моменты времени). Виден турбулентный поток жидкости за диафрагмой при прохождении волны 1ПЭС при имитации «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика ТК или при имитации пульсовой волны при ФП с паузой 1,5 и более секунд

Примечательно то, что при имитации потока, как при ЭС или ФП, в разные моменты времени колебание нити внутри трубки демонстрировало отраженные и стоячие волны за счет изменения гемодинамики сразу после диафрагмы. Кроме того, при имитации гемодинамически значимых стенозов (диафрагмы с сужением 70%, а особенно 90%), мы даже наблюдали обратное движение шелковой нити в дистальной области стеноза, против основного тока жидкости. Это происходило при прохождении волны 1ПЭС или волны после длительной паузы между кардиоциклами при ФП. С нашей точки зрения, это является показателем того, что в области гемодинамически значимого стеноза, приближающегося к критическому, за счет отраженных и стоячих волн, может происходить локальная инверсия тока

жидкости. При этом воздействие на стенку сосуда оказывается разнонаправленным. И, учитывая, что при этом мы наблюдали турбулентные потоки жидкости при введении туши в стеклянную трубку нашей модели, в реальном артериальном сосуде это также доказывает механическое воздействие на его стенку, что может привести к росту уже образованной атеромы, вплоть до полной окклюзии сосуда.

Для объективизации полученных нами наблюдений мы вводили пьезокристаллический датчик давления в область на входе в диафрагму. Примечательно, давление внутри трубки максимально повышалось в случае стеноза 90% при имитации ЭС до пика ТК (рисунки 53, 54).



Рисунок 53 - Колебания давления внутри трубки при имитации ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК и диафрагмой со стенозом 90% (возрастание давления у входа в диафрагму в 1ПЭС)





Рисунок 54 - Колебания давления внутри трубки при имитации ЭС с систолой желудочков ЭС после пика ТК и диафрагмой со стенозом 90% (возрастание давления у входа в диафрагму в 1ПЭС)

Таким образом, в случае уже имеющегося стеноза внутри сосуда при наличии ЭС или ФП наблюдается более интенсивное механическое воздействие пульсовых волн на его стенки, турбулентный характер потока крови, а также повышение внутрисосудистого давления, что в совокупности может привести к созданию благоприятных условий для дальнейшего роста и прогрессирования уже сформированной ранее атеросклеротической бляшки. И в этом смысле нарушения сердечного ритма, а именно «ранняя» ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК и ФП с паузами между желудочковыми сокращениями от 1,5 и более секунд, вносят свой вклад в патогенез атеросклероза магистральных артерий, являясь дополнительными, неучтенными ранее факторами риска. Кроме того, учитывая выявленные закономерности, становится вполне объяснимым факт роста и прогрессирования бляшек по ходу и против тока крови.

Также мы проводили исследование по изучению внутриартериальных гемодинамических процессов в месте деления основной трубки на две другие равнозначные трубки (имитация бифуркации магистральной артерии). Для этого

мы применяли «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент РФ на полезную модель RU216921U1 от 09.03.2023) (рисунок 55).

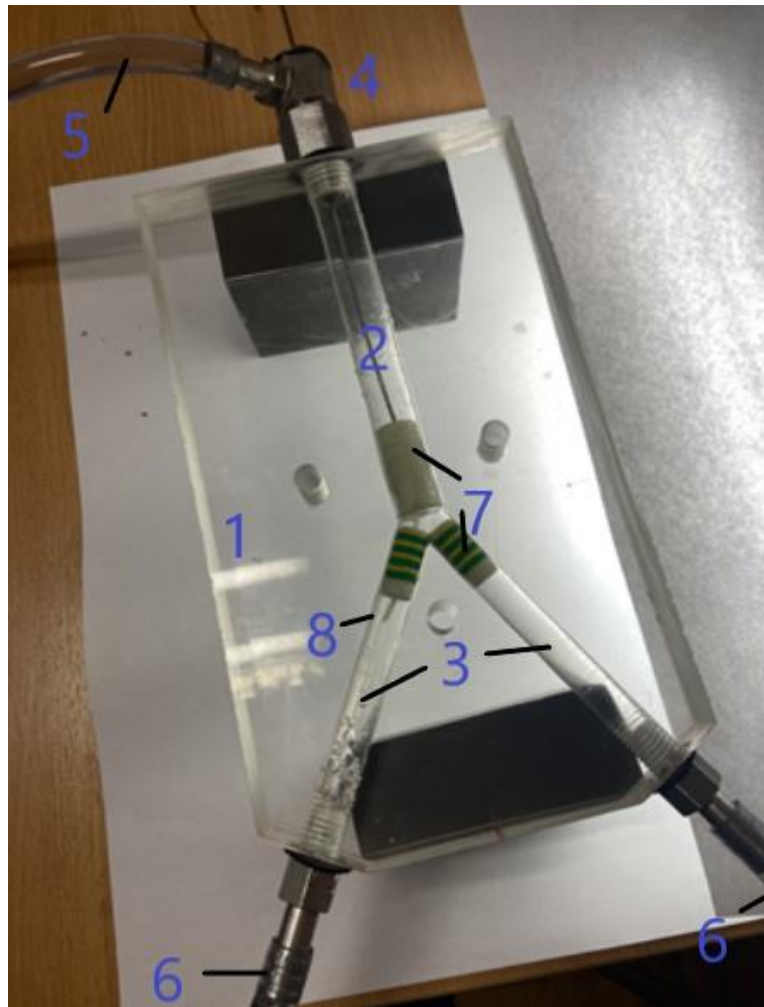


Рисунок 55 – «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии». Общий вид полезной модели. Условные обозначения: 1 – основной брусок в форме параллелепипеда из полимерного прозрачного стекла; 2 - продольная цилиндрическая полость, диаметром 20 мм, длиной 20 см (внутри введен проводник с нитью); 3 - две равнозначные цилиндрические полости диаметром 8 мм, длиной 12 см каждая, расходящиеся под углом 60%; 4 – входной штуцер; 5 – приводящая силиконовая трубка; 6 – отводящие силиконовые трубки; 7 – пластиковые диафрагмы, имитирующие стенотические сужения атеросклеротического генеза; 8 – нить, введенная в области бифуркации

Ход каналов в бруске устройства имитировал бифуркацию магистральной артерии. По аналогии с предыдущими экспериментами, внутрь трубки мы вводили жидкость (водный раствор глицерина), которая по вязкости соответствовала крови человека. К отверстиям присоединяли гибкие силиконовые трубки и создавали замкнутый контур. В образованном замкнутом контуре проводили циркуляцию жидкости непрерывным потоком с меняющейся скоростью. Переменная скорость имитировала ток крови внутри артерий при ЭС и ФП. Движение жидкости создавали с помощью работающего электрического насоса. Устанавливали пьезокристаллический датчик давления.

У входного конца полости через клапан двухходового штуцера вводили шелковую нить переменной длины. Нить устанавливали таким образом, чтобы ее свободный конец при движении жидкости уходил в одно или другое разветвление основного цилиндрического отверстия. По мере проведения эксперимента периодически вводили красящее вещество (синюю канцелярскую тушь). В один из двух цилиндров разветвления основного цилиндра герметично устанавливали пластиковую диафрагму со стенозом внутреннего отверстия 50%. Во время проведения эксперимента, когда характер потока жидкости имитировал пульсовые волны при ЭС и ФП, мы обратили внимание на то, что свободный конец нити колебался в области сразу после бифуркации, оказывая более значительное механическое воздействие непосредственно на проксимальную часть диафрагмы. Механическое воздействие было максимально при имитации ранней ЭС, систола желудочков ЭС которой возникала до пика ТК. Кроме того, максимальное воздействие было получено при ФП с паузами между желудочковыми сокращениями 1,5 и более секунд. При введении канцелярской туши мы наблюдали турбулентный характер потока жидкости при этих нарушениях ритма (рисунок 56). Кроме того, датчик давления, введенный внутрь отверстия сразу вслед за бифуркацией, показал максимальное возрастание давления - в среднем на 60% - при «ранней» ЭС – с систолой желудочков ЭС до пика ТК и в среднем на 56% ФП с паузами между сокращением желудочков 1,5 и более секунд.

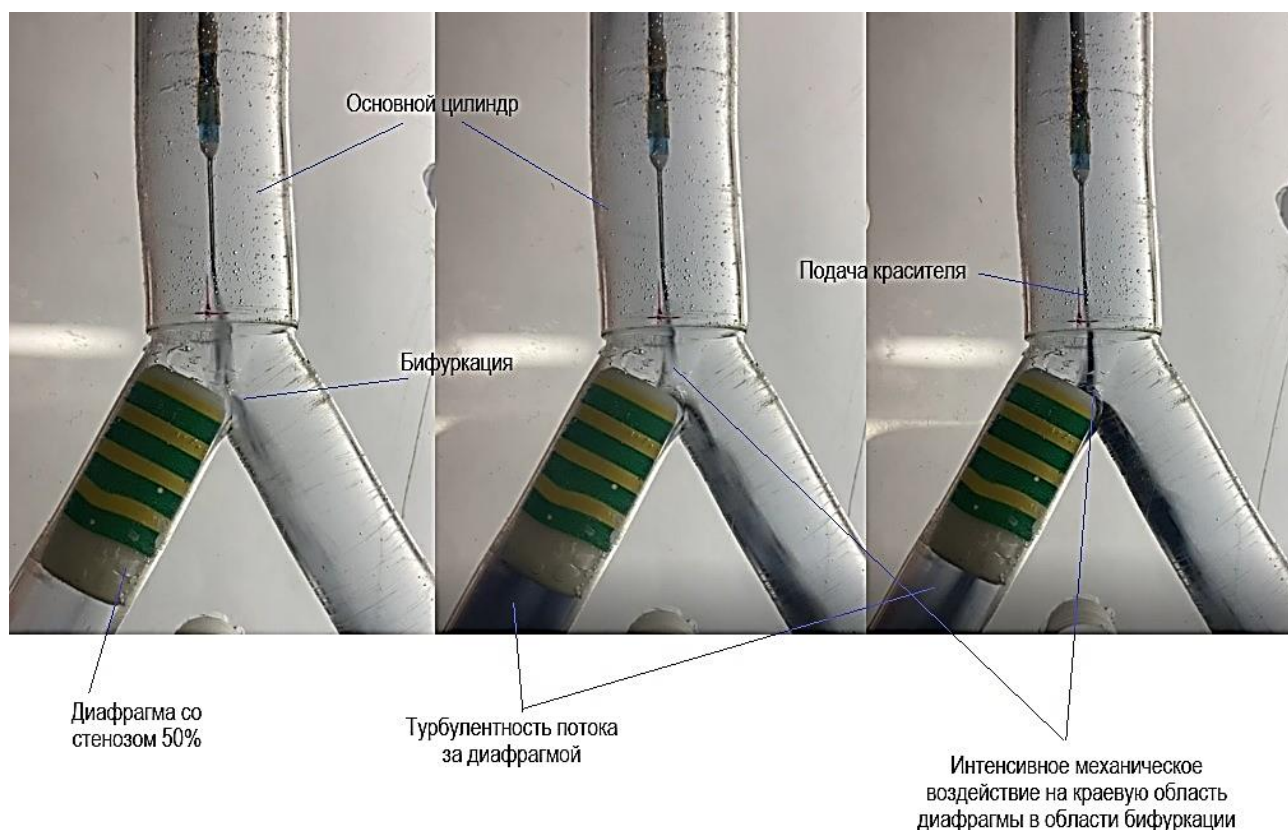


Рисунок 56 - Турбулентный поток жидкости за диафрагмой, интенсивное механическое воздействие гемодинамических факторов движения жидкости на краевые области диафрагмы

Таким образом, при нарушениях сердечного ритма происходит более выраженное, по сравнению с правильным ритмом, механическое воздействие на стенку сосуда, особенно в местах бифуркаций, трифуркаций, а также в случае наличия уже имеющейся атеросклеротической бляшки – в ее краевых зонах, особенно проксимальных. Так, выявленными закономерностями, в частности, можно объяснить преимущественную локализацию атером у человека в устьях артерий, в местах деления магистральных артерий.

В другом эксперименте с использованием «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» мы воспроизвели краевую бляшку со стенозом по диаметру 50%. Для этого внутри ротаметра к стенке прикрепили жидкий пластик, имитирующий по форме атеросклеротическую бляшку, суживающую просвет сосуда на 50%. После высыхания пластика контур «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» был

заполнен водным раствором глицерина, как в предыдущих описанных экспериментах. В трубку ротаметра попеременно вводили индикаторы - шелковую нить и краситель - канцелярскую тушь. Целью данного эксперимента было изучить внутриартериальную гемодинамику при наличии гемодинамически не значимой атеросклеротической бляшки при имитации ЭС и ФП.

При прохождении волны 1ПЭС и волны после длительного интервала RR при ФП  $\geq 1,5$  секунд регистрировалось появление отраженных, стоячих волн, турбулентного потока жидкости, вслед за бляшкой по ходу тока жидкости наблюдалась зона разрежения (рисунки 57, 58). Все эти данные являются свидетельством появления феномена «гидравлического удара» в магистральных артериальных сосудах с присущими ему характеристиками, описанными ранее.

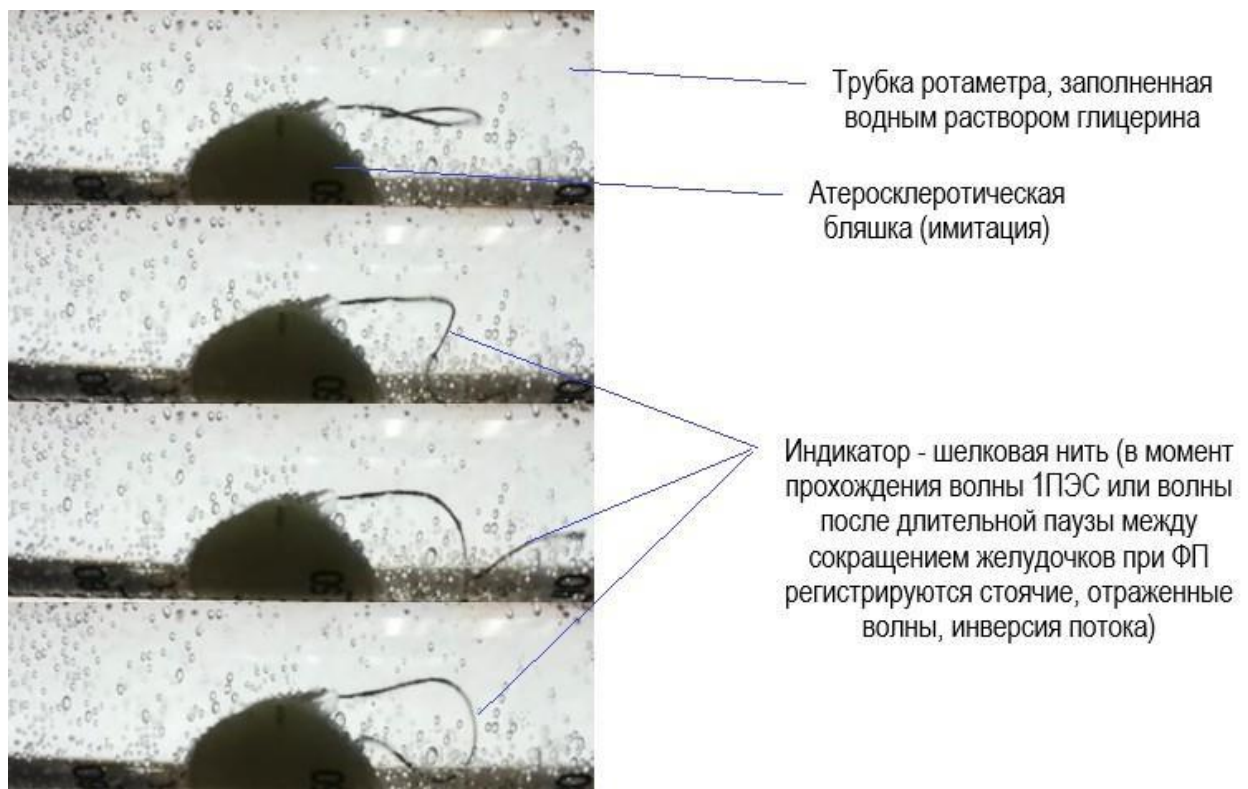


Рисунок 57 - Краевая бляшка в трубке ротаметра. Индикатор – нить – демонстрирует появление стоячих, отраженных волн



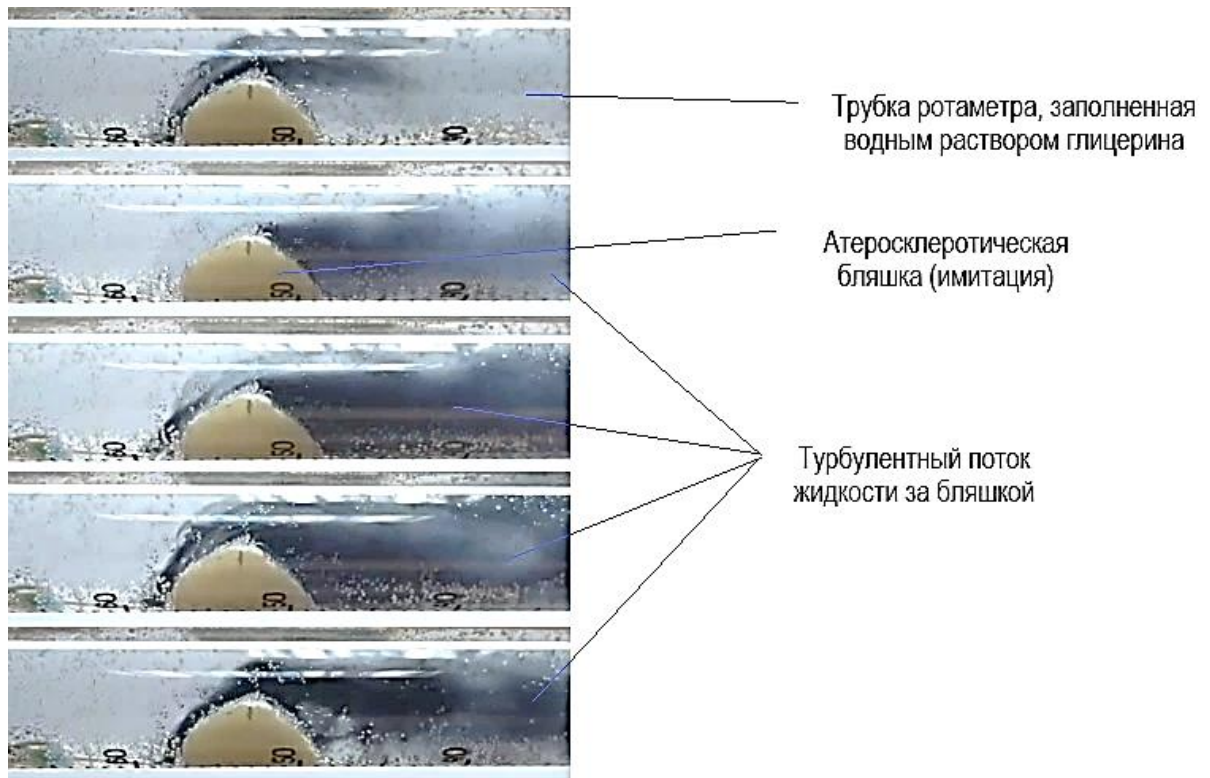


Рисунок 58 - Краевая бляшка в трубке ротаметра. Турбулентный поток жидкости за бляшкой

Схематично внутриартериальные гемодинамические процессы при ЭС и ФП можно представить следующим образом (рисунок 59).

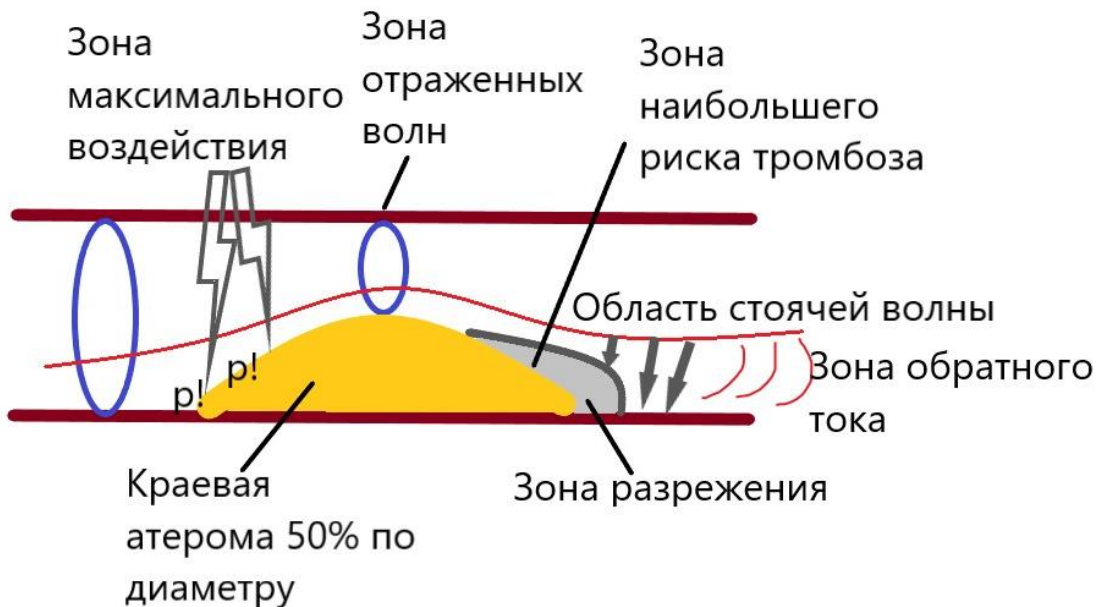


Рисунок 59 - Внутриартериальные гемодинамические процессы на атероме при ЭС или ФП ( $p!$  – воздействие волны давления)

Увеличенная пульсовая волна 1ПЭС или после длительной паузы между кардиоциклами при ФП, при формировании феномена «гидравлического удара», оказывает максимальное механическое воздействие на проксимальную краевую зону атеромы, далее, проходя через область стеноза, вызывает появление отраженных и стоячих волн. В дистальной части атеромы возникает зона разрежения с замедлением кровотока, вплоть до обратного тока жидкости, что в реальном артериальном сосуде может создать благоприятные гемодинамические условия для формирования тромба на атероме. Следующая пульсовая волна может переместить свежий тромб дальше по ходу тока крови, что станет причиной развития артериальных тромбоэмболических осложнений в реальном артериальном сосуде (рисунки 60, 61).



Рисунок 60 - Использование «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при имитации краевой бляшки 50%, осложненной тромбом. Турбулентный характер потока жидкости за атеромой



Рисунок 61 - Использование «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при имитации краевой бляшки 50%, осложненной тромбом. Момент отрыва тромба от атеромы при прохождении волны 1ПЭС

В нашем исследовании мы обоснованно полагаем, что существует дополнительный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, кроме общепринятых. К нему относятся нарушения ритма, в частности, ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК и ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 секунды и более. Те гемодинамические изменения, которые возникают при данных аритмиях, необходимо учитывать и принимать во внимание при оценке факторов риска атеросклероза.

Выявленные патогенетические закономерности заставляют нас взглянуть на нарушения сердечного ритма несколько шире. Ведь явление феномена «гидравлического удара» является универсальным в артериальной сосудистой системе, и необходимо учитывать те состояния, когда он может регистрироваться. Возможные ситуации, при которых формируется данный феномен, были перечислены в соответствующей главе. И именно феномен «гидравлического удара» в определенный момент может стать тем самым решающим триггерным механизмом для патофизиологических изменений, приводящих к развитию, росту атеромы, а также возможным осложнениям.



#### ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами было проведено проспективное исследование с участием 780 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от наличия у них нарушения ритма (ЭС 700 и более в сутки или постоянная форма ФП). Группу контроля составили 106 пациентов без ФП и с ЭС менее 700 в сутки. Исходно на этапе отбора в исследования мы постарались свести к минимуму традиционные факторы риска артериальных тромботических и тромбоэмболических событий. Группы пациентов были равнозначны по антропометрическим показателям, сопутствующей патологии, данным дополнительных методов исследования. В работе проанализированы параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при нарушениях сердечного ритма и при правильном ритме. Наблюдение за больными проводилось в течение 1 года от момента 1 визита. Комбинированные конечные точки - развившиеся ишемические сосудистые эпизоды в различных артериальных бассейнах в течение 1 года: церебральные ишемические события, ИМ, случаи эмболии в других сосудистых регионах. Следующим этапом исследования был экспериментальный этап - проведение серии экспериментов с использованием разработанных и запатентованных нами полезных моделей - «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии». При эксперименте были воспроизведены и дополнительно изучены гемодинамические закономерности при нарушениях сердечного ритма, выявленные в клинической части работы. Таким образом, были обоснованы и объяснены клинические закономерности.

В исследовании были изучены распространенные в популяции аритмии – ЭС и ФП. ЭС – самый часто встречающийся вид нарушений ритма у человека. Так, по данным различных авторов, частота ее составляет до 95% популяции. Учитывая то, что данное нарушение ритма может регистрироваться у здоровых людей, кардиологи во многих случаях уделяют недостаточно внимания единичной ЭС, если она редкая. При этом не анализируется момент возникновения систолы

желудочков ЭС в кардиоцикле, а проводится диагностика исключительно источника эктопии. Если же ЭС является наджелудочковой и редкой, то врач-кардиолог в большинстве случаев не принимает ее в расчет, не назначаются противоаритмические препараты, даже если в данном случае систола желудочков ЭС возникает в кардиоцикле в раннюю фазу, до пика ТК.

Когда говорят о «ранней» ЭС, под этим термином всегда подразумевают ЭКГ картину: к ранней относят ЭС типа «R на T». При этом не обращают внимание на временную составляющую относительно биомеханического кардиоцикла – на момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле.

Ранее не были изучены гемодинамика, биомеханика сердца и кинетика магистральных артерий при различной ЭС, разделенной по времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Более того, к методам цифровых АКГ и СГ в настоящее время научный и практический интерес незаслуженно утрачен, считается, что их информативность исчерпана и даже несколько устарела. При обследовании больных в стационаре и амбулаторно эти методы не применяются.

В нашей работе мы провели измерение параметров гемодинамики (ЛСК и объемного кровотока на ОСА, задней артерии голени), а также скорости, ускорения, мощности, работы - основных параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий, вычисленных при выделенных нами вариантах ЭС. Градацию ЭС мы производили в зависимости от момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. В 1 группе больных (с ЭС более 700 в сутки) выделили две подгруппы. В основе распределения пациентов на 1А и 1Б подгруппы - момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, вне зависимости от эктопии. Так, в 1А подгруппу вошли больные с «ранней» относительно кардиоцикла ЭС – те, у кого момент возникновения систолы желудочков ЭС происходил до пика ТК (пика E на ЭхоКГ). Таким образом, а эту подгруппу были отнесены те пациенты, у которых была ЭС до открытия митрального клапана и после открытия митрального клапана до пика ТК. В 1Б подгруппу вошли больные с «поздней» относительно кардиоцикла ЭС – те, у кого момент систолы желудочков ЭС происходил после пика ТК.

Мы выявили, что 1ПЭС обладало особыми гемодинамическими характеристиками и сопровождалось: увеличением ЛСК на ОСА и задней артерии голени на 77% и 59,5% соответственно в 1А подгруппе в сравнении с группой контроля; на 45,9% и 36,7% соответственно в 1Б подгруппе в сравнении с группой контроля; возрастанием объемного кровотока на общей сонной и задней артерии голени на 59,3% и 55,2% соответственно в 1А подгруппе в сравнении с группой контроля; на 31,9% и 27,6% соответственно в 1Б подгруппе в сравнении с группой контроля. Кроме того, при измерении АД на плечевой артерии методом Короткова в случае наличия частой ЭС, при прохождении волны 1ПЭС регистрировалось его повышение: максимальный прирост происходил при ЭС до пика ТК в сравнении с группой контроля ( $F=2111,699$ ;  $p<0,001$ ). Систолическое АД повышалось в среднем на 50,8% в 1А подгруппе и на 30,5% в 1Б подгруппе по сравнению с систолическим АД на фоне правильного сердечного ритма. То есть мы наблюдали формирование транзиторной вторичной гемодинамической АГ; при этом, чем чаще ЭС, тем больший процент времени систолическое АД будет повышенным (например, при бигеминии, АД повышено в 50% времени – каждый раз при прохождении волны сокращения, следующего за ЭС).

С помощью методов цифровых АКГ и СГ ОСА и задней артерии голени мы проводили измерения скорости, ускорения, мощности, работы, которые вычислялись для очередного сокращения, ЭС, а также 1ПЭС. Проводилось сравнение полученных данных после нормировки и калибровки исходных кривых, что сделало сравнимым данные различных пациентов. При сравнительном анализе четырех основных параметров по данным цифровых АКГ и СГ (скорости, ускорения, мощности, работы) мы выявили их возрастание в 1ПЭС относительно показателей при правильном ритме и при ЭС, причем эти параметры увеличивались при обоих вариантах выделенной нами ЭС. Наибольший прирост параметров мы получили для ранней ЭС (для пациентов 1А подгруппы) - до пика ТК - в сравнении с показателями при поздней ЭС (1Б подгруппа) и в сравнении с группой контроля. Так, в 1ПЭС прирост наиболее интегрального параметра – работы для 1А подгруппы – составил 39,6% по данным цифровой АКГ, 37,5% по

данным цифровой СГ ОСА и 38,6% по данным цифровой СГ задней артерии голени, против 10,4%, 19,9% и 14,9% соответственно для 1Б подгруппы. Иными словами, чем раньше систола желудочков ЭС регистрировалась в кардиоцикле, тем более значительное возрастание параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы) наблюдалось в 1ПЭС.

Таким образом, мы провели количественную оценку основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца, кинетики магистральных артерий при ЭС, показав, что 1ПЭС имеет особые характеристики, которые необходимо учитывать при изучении внутриартериальной гемодинамики.

В экспериментальной части работы с использованием разработанного нами «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» при прохождении волны 1ПЭС мы наблюдали более выраженное воздействие волны давления на стенку ротаметра, более интенсивное колебание введенного внутрь трубки индикатора - шелковой нити - при имитации пульсовых волн при ЭС при прохождении 1ПЭС волны, особенно при «раннем» варианте ЭС. Кроме того, зарегистрировали возрастание давления внутри ротаметра при прохождении 1ПЭС и охарактеризовали динамику его изменения количественно. Мы экспериментально доказали существование феномена «гидравлического удара» в артериальной сосудистой системе – термина, введенного нами в клинической части работы, который характеризует комплекс гемодинамических изменений, возникающих при нарушениях сердечного ритма (в частности, при прохождении волны 1ПЭС или волны после длительного интервала RR ЭКГ при ФП).

Атеросклероз характеризуется как хроническое прогрессирующее заболевание, поражающее преимущественно артерии крупного и среднего калибра, связанное с нарушением обмена холестерина, и являющееся главной причиной развития ССЗ. Наши представления об этом заболевании существенным образом менялись в зависимости от общего уровня развития медицины. В многочисленных исследованиях установлены и доказаны факторы риска атеросклероза магистральных артерий. Сформировавшиеся представления об этиологии,

патогенезе атеросклероза позволили разработать принципы профилактики и лечения этого заболевания, которые ежегодно совершенствуются. Однако, к сожалению, проблема атеросклероза представляется нам такой же далекой от разрешения, как и многие десятилетия тому назад. Настоящий период характеризуется определенным разочарованием врачей, специалистов возможностями эффективной медикаментозной терапии этой болезни. Так, у части пациентов, несмотря на их длительный прием липидснижающей терапии, атеросклероз все же прогрессирует и может привести к развитию тяжелых мультифокальных форм, даже при малоизмененном липидном спектре. И, наоборот, в ряде клинических случаев наблюдаются выраженные изменения уровня липидов без значительного атеросклеротического поражения артерий. В связи с этим возникает вполне обоснованный вопрос: возможно ли существование дополнительного, ранее не учтенного фактора риска развития атеросклероза? Который в некоторых случаях может играть важную роль, наравне с другими факторами риска, в цепи патофизиологических механизмов при атеросклерозе?

В нашей работе мы не пытались опровергнуть значение общепризнанных факторов риска и теорий патогенеза атеросклероза, но лишь изучили один дополнительный, ранее не учтенный, фактор риска, который, с нашей точки зрения, в определенный момент можно аргументированно назвать одним из основных.

Мы провели анализ основных показателей гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при различных вариантах ЭС и ФП. Оказалось, что возрастание основных параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий характеризовалось следующей закономерностью: чем длиннее была пауза между сокращением желудочков при нарушениях сердечного ритма, тем большее возрастание параметров регистрировалось. Кроме того, при ЭС и ФП при прохождении пульсовой волны после длительной паузы между сокращением желудочков (1ПЭС, пульсовая волна после интервала RR при ФП  $\geq 1,5$  секунды) наблюдалась вторичная гемодинамическая АГ. Нами определены понятие и основные характеристики феномена «гидравлического удара», как

основы гемодинамических изменений, происходящих в артериях при нарушениях сердечного ритма.

Особую роль факт ЭС и ФП приобретает при наличии атером магистральных артерий. Так, в клинической части работы мы продемонстрировали статистически достоверную более высокую частоту развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) при ЭС 700 и более в сутки, особенно при «ранней» ЭС с систолой желудочков до пика ТК в кардиоцикле [ОШ = 7,923 (2,377; 26,406);  $z=3,370$ ;  $p<0,001$ ], а также при ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды [ОШ=8,287 (2,287; 30,040);  $z=3,219$ ;  $p=0,001$ ]. Кроме того, у части больных мы смогли проследить динамику параметра КИМ ОСА и ВСА по данным обследований УЗДГ БЦС в течение 1 года. Так, была выявлена тенденция преимущественного прогрессирования атером в 1А и 2Б подгруппах при всех прочих равных факторах риска, несмотря на терапию статинами и коррекцию АД.

В экспериментальной части работы мы постарались объяснить возможные патогенетические механизмы при нарушениях ритма и уже сформированной атероме. Так, нами выявлено появление турбулентного потока жидкости, более интенсивное воздействие стоячих и отраженных волн на краевые зоны атеромы даже при гемодинамически не значимом стенозе, показано распределение давления при моделировании внутриартериальной гемодинамики при нарушениях сердечного ритма. Общеизвестным и доказанным фактором риска атеросклероза является повышенное АД. В нашей работе продемонстрировано появление вторичной гемодинамической АГ при нарушениях сердечного ритма. Причем смогли показать благодаря эксперименту не только возрастание АД, но и его распределение внутри артериального сосуда. Мы полагаем, что именно изменения гемодинамики в артериальном сосуде в определенный момент могут стать ключевым фактором в патогенезе развития атеромы, и этот дополнительный фактор необходимо учитывать при анализе факторов риска атеросклероза.

Если имеется гемодинамически не значимая атерома, то в момент прохождения волны 1ПЭС или после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП формируется в определенном смысле «гемодинамически значимый функциональный стеноз». При этом даже если сам стеноз не превышает 50% по диаметру, но за счет наличия ранней ЭС с систолой желудочков до пика ТК или ФП с максимальным интервалом RR 1,5 и более секунды скоростные характеристики в данном участке, а также параметры гемодинамики возрастают настолько, что становятся сопоставимы с таковыми при гемодинамически значимом стенозе. Чем раньше в кардиоцикле и чаще появляется ЭС, тем больше внутриартериальная ситуация приближена к гемодинамически значимому стенозу. В связи с этим мы полагаем, что у пациентов с гемодинамически не значимыми атеромами особое внимание следует уделить диагностике ранней ЭС, с систолой желудочков ЭС, возникающей до пика ТК, а также в случае ФП – диагностике продолжительности максимального RR интервала.

На основе расчета теоретических физических величин с использованием уравнения Ньютона для жидкости, числа Рейнольдса, мы показали, что при прохождении волны 1ПЭС при ранней ЭС по времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, а также после длительной паузы между сокращением желудочков при ФП, создаются условия для образования турбулентного потока крови, что, в свою очередь, является предпосылкой для образования и роста атером.

В данном случае мы можем наблюдать выполнение одного из основных законов диалектики – переход количества в новое качество. ЭС или ФП, которые в течение длительного времени существует у больного, каждый раз, после длительной паузы между сокращением желудочков, вызывает появление феномена «гидравлического удара». Регулярное его воздействие на стенку сосуда в области бифуркаций, трифуркаций, возможно, приводит к хроническому ее механическому повреждению. До определенного момента срабатывают защитные компенсаторные механизмы, но, когда суммарное воздействие феномена «гидравлического удара» достигает критического значения, запускается цепь патогенетических механизмов,

приводящих к механическому повреждению интимы артериальных сосудов, запуску и поддержанию процесса локального воспаления с последующим неолипогенезом. Причем это критическое значение суммарного «гидравлического удара» строго индивидуально и, в сущности, определяется ресурсом сосудистой артериальной системы. В данном случае понятие такого ресурса – следствие суммы множества факторов: локальной гемодинамики, микроциркуляции, особенностей обмена веществ, других факторов риска, однако, в первую очередь, ресурс предопределен наследственностью. И именно поэтому практикующий кардиолог нередко наблюдает клинические ситуации, когда при высоком уровне холестерина в течение длительного времени, несоблюдении диет – у больного артерии долго остаются интактными с точки зрения атеросклероза. У такого индивидуума высокий ресурс артериальной сосудистой системы. И, напротив, когда ресурс истощается быстро, даже в условиях выполнения всех рекомендаций по липидснижающей терапии и при нормальном липидном спектре, атеросклероз прогрессирует быстро, приводя к развитию гемодинамически значимых стенозов. То есть, когда ресурс достигает своего предела, наступает новое качество – формируется атеросклероз магистральных артерий.

Таким образом, на основании всех полученных данных, мы обоснованно полагаем, что одним из важных моментов в прогрессировании атером является возможность хронического или острого повреждения сосудистой артериальной стенки феноменом «гидравлического удара», который принимает участие в цепи патогенетических механизмов атеросклероза. Проанализировав внутриартериальную гемодинамику, непосредственное участие артерий в пропульсивной работе, биомеханику сосудистой стенки, мы пришли к выводу, что важным моментом в формировании атером может быть формула «атерома строит саму себя». Характеристики феномена «гидравлического удара», которые изложены выше, таковы, что невозможно отрицать его существование и не учитывать его влияние на формирование атеромы в магистральных артериях и на развитие рестеноза на стенке или, например, на месте реконструкции (протезирования) артерии после оперативного вмешательства.



В связи с этим мы считаем целесообразным и оправданным включение ЭС и ФП в число факторов риска развития атеросклероза, наравне с общепринятыми. Это позволит в наиболее полной мере оценить риск развития и прогрессирования атеросклероза в каждом конкретном клиническом случае.

В связи с выявленными закономерностями в изменении гемодинамики при различных вариантах ЭС, отличающихся моментом возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, появляется целесообразность дополнения существующих классификаций ЭС той, которая была бы основана на функциональном принципе. Традиционные, применяемые на сегодняшний день классификации ЭС предложены давно и не подвергались значительным изменениям в течение долгого периода времени. После принятия некоторых из них прошло уже более ста лет. При этом самая известная классификация желудочковой ЭС по Lown при градации I, II классов за основу принимает частоту встречаемости в 1 час. Новых классификаций, отражающих функциональное значение ЭС, не было предложено до сих пор. Под понятием «функциональная» мы имеем в виду ту классификацию, которая была бы основана на естественном принципе - особенностях гемодинамики при каждом варианте данного нарушения ритма. Клинически важно иметь представление, насколько выявленная ЭС влияет на общие гемодинамические параметры. На основании такой, функциональной классификации, можно будет в полной мере принять рациональное решение о тактике ведения каждого пациента и осуществить прогноз возможных осложнений.

Впервые о необходимости дополнения подобной классификацией существующие на сегодняшний момент традиционные классификации мы упоминали в наших работах. Изучения параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при ЭС ранее не проводилось, градация по времени возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле не осуществлялась. Об этом впервые было написано в наших публикациях.

При наблюдении за больными в течение 1 года от момента начала исследования при всех прочих равных традиционных факторах риска мы обнаружили статистически достоверно большее количество ишемических

сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в течение 1 года (церебральных ишемических событий, ИМ, случаев эмболии в других сосудистых регионах) в 1А подгруппе пациентов в сравнении с 1Б подгруппой и группой контроля. С помощью статистического анализа данных было показано, что ЭС является дополнительным фактором риска таких осложнений, и наиболее опасным является вариант «ранней» ЭС - с систолой желудочков ЭС до пика ТК в кардиоцикле. Для создания инструмента для прогноза ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах при ЭС использованы следующие модели: дерево решений (Decision Tree); случайный лес (Bootstrap Forest); градиентный бустинг (Boosted Tree); нейронный бустинг (Neural Boosted); метод опорных векторов (Support Vector Machines); пошаговый отбор признаков (Fit Stepwise); логистическая регрессия (Nominal Logistic); лассо регрессия (Generalized Regression Lasso); пошаговый метод отбора (Generalized Regression Forward Selection); усеченный пошаговый метод отбора (Generalized Regression Pruned Forward Selection); эластичная сеть (Generalized Regression Elastic Net); гребневая регрессия (Generalized Regression Ridge). Модель Bootstrap Forest оказалась наилучшей и продемонстрировала достаточно высокую специфичность и умеренную чувствительность на данных. На основании нее, была предложена шкала прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС – «Экс-прогноз». Среди основных факторов риска были: УЗДГ БЦС: бляшка III Б = 3 балла, возраст 69 лет и старше = 2 балла, ЭС до пика ТК 700 и более в сутки = 1 балл, УЗДГ БЦС: гемодинамически не значимый стеноз = 1 балл. Полученная шкала прогнозирования имеет высокую точность прогноза. Таким образом, с учетом всех полученных результатов, при ЭС приобретает большое значение определение момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Это позволит определить целесообразность назначения противоаритмической терапии, прогнозирование ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах в каждом конкретном клиническом случае.

В дополнение к существующей классификации, предлагаем функциональную классификацию ЭС, основанную на моменте возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, вне зависимости от эктопии:

- 1) ЭС, систола желудочков которых возникает до пика ТК в кардиоцикле.
- 2) ЭС, систола желудочков которых возникает после пика ТК в кардиоцикле.

Данная классификация является физиологичной, функциональной и может широко применяться в общеклинической практике. При этом 1 класс ЭС является прогностически более неблагоприятным в отношении возможного развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах.

Таким образом, понятие «ранней» ЭС нами было несколько пересмотрено. В том смысле, что мы применили к критерию «ранней» ЭС именно ранний момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле – до пика ТК. С нашей точки зрения, такое переосмысление данного термина является вполне обоснованным. Мы полагаем, что выполненное нами исследование позволило взглянуть на ЭС шире, показало ее опасность в возможности развития осложнений в виде ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах, в случае, если количество ЭС составляет 700 и более в сутки. В связи с этим, по нашему мнению, перспективным направлением дальнейших исследований является изучение возможности применения пероральных антикоагулянтов при ЭС в дозировках, аналогичных тем, что назначаются больным при ФП.

Результаты, полученные в нашей работе, позволяют взглянуть на ЭС несколько иначе: необходимо рассматривать данное нарушение ритма не только с позиции источника эктопии, но также и с точки зрения тех изменений гемодинамики, к которым оно приводит. И в этом смысле ЭС меняет функционирование системы кровообращения в артериальной части, где характер кровотока носит дискретный характер. Причем наибольшую опасность, с точки зрения изменений гемодинамики и возможных неблагоприятных последствий, представляет не столько сама ЭС, сколько волна 1ПЭС. Именно 1ПЭС, благодаря возрастанию основных параметров гемодинамики, биомеханики сердца, кинетики магистральных артерий, становится ключевым патогенетическим моментом,

который приводит к интенсивному механическому воздействию возросшей пульсовой волной на стенку артерии, то есть к появлению феномена «гидравлического удара». Особенно важно его влияние в области бифуркаций, трифуркаций артерий, а также в местах уже имеющихся стенозов. Справедливость данного заключения также нами была подтверждена в эксперименте.

Феномен «гидравлического удара» волны 1ПЭС – это тот фактор, который сложно игнорировать и который просто необходимо учитывать при создании наших представлений о работе сердечно-сосудистой системы при ЭС. Чем чаще ЭС, чем больше количество 1ПЭС, тем больше суммарное воздействие феномена «гидравлического удара» на стенку артериальных сосудов. При этом даже если ЭС редкая, но относится к «ранней» относительно момента возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле, то она имеет значение для гемодинамики. Закономерно мы приходим к заключению, что такую ЭС следует диагностировать и лечить, даже если она редкая.

ФП на сегодняшний день остается актуальной проблемой кардиологии во всем мире. С возрастом встречаемость ее неуклонно растет. Так, по данным различных источников, в возрасте старше 60 лет это нарушение ритма регистрируется до 13% людей. Это состояние ассоциировано с постоянным или эпизодическим приемом противоаритмических препаратов, риском развития пароксизмов, прогрессированием морфологических изменений в самом сердце, а также приводит к росту риска развития тромбоэмболических осложнений.

ФП – общепризнанный, ведущий фактор риска артериальной тромбоэмболии, частая причина развития инсульта и ТИА. Поэтому лечение этого нарушения ритма и профилактика возможных осложнений является первостепенной задачей кардиолога, к которому обращаются такие пациенты. В условиях стационара купирование пароксизмальной ФП представляется рядовой задачей, однако сопряжено с необходимостью выполнения чреспищеводной ЭхоКГ для исключения внутрисердечного тромбоза. В амбулаторных условиях, к сожалению, задача восстановления ритма решается не так просто. Поэтому для

врача любого звена является основной задачей профилактики развития данного нарушения ритма.

Ранее не учитывался анализ влияния максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ при ФП на гемодинамику, биомеханику сердца и кинетику магистральных артерий, особенно при наличии признаков системного атеросклероза. На сегодняшний день не изучено влияние максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ при ФП на развитие артериальных тромбоэмболических осложнений.

При изучении параметров гемодинамики, биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий при ФП мы обратили внимание, что максимальное возрастание их наблюдается при варианте ФП максимальной продолжительностью RR интервала 1,5 и более секунды. Так, происходило достоверное возрастание параметров ЛСК и объемного кровотока на ОСА и задней артерии голени при прохождении пульсовой волны после длительного интервала RR на ЭКГ от 1,5 и более секунд во 2Б подгруппе при сравнении с 2А подгруппой и группой контроля; (возрастание ЛСК и объемного кровотока на ОСА и задней артерии голени во 2Б подгруппе составило на 64,8%, 60,8%, 54,2%, 58,6% соответственно по сравнению с регулярной пульсовой волной группы контроля); после длительного интервала RR 1,5 секунды и более при ФП наблюдалась вторичная гемодинамическая АГ (повышение систолического АД происходило в среднем на 50,8% во 2Б подгруппе по сравнению с регулярной пульсовой волной при правильном сердечном ритме в группе контроля); при этом, при брадисистолической форме ФП, чем больше было таких длительных интервалов между кардиоциклами ( $\geq 1,5$  секунды), тем большее время регистрировалась АГ. При прохождении пульсовой волны при ФП, распространяющейся после длительного RR интервала ЭКГ от 1,5 секунд и более, ЛСК, по данным УЗДГ БЦС, в ОСА может возрастать более 2,3 м/с, даже при отсутствии гемодинамически значимых атером. В этом смысле при прохождении такой пульсовой волны развивается своеобразная функциональная транзиторная «гемодинамически значимая» атерома, что подчеркивает особые гемодинамические характеристики данной пульсовой волны.

Возрастание всех основных параметров биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий, в том числе наиболее интегрального параметра – работы – происходило во 2Б подгруппе по данным цифровой АКГ на 30,1%, цифровой СГ общей сонной артерии на 34,4%, цифровой СГ задней артерии голени на 44,7% по сравнению с контрольной группой, против 3,3%, 2% и 5,3% соответственно в подгруппе 2А.

На основании суммарного изменения гемодинамических изменений при нарушениях сердечного ритма (ЭС и ФП), в нашей работе мы описали универсальное понятие феномена «гидравлического удара», которое отличается от предложенных ранее терминов. «Гидравлический удар» применим к любой возросшей пульсовой волне при различных нарушениях сердечного ритма. Так, особое значение имеет продолжительность пауз между сокращением желудочков. Именно от этого параметра продолжительности напрямую зависит интенсивность механического воздействия феномена «гидравлического удара» на стенку артерии. При ФП чем длиннее паузы максимальная продолжительность RR интервала ЭКГ, тем опаснее первая пульсовая волна, идущая после паузы. Нами было установлено, что наиболее неблагоприятны паузы 1,5 и более секунды.

Клиническая часть нашей работы была подтверждена экспериментальной.

Во втором эксперименте с использованием разработанного нами оригинального «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» мы имитировали течение крови в артериальном сосуде при различных нарушениях ритма (ФП, отличающейся продолжительностью максимальных пауз между сокращением желудочков). Введение внутрь ротаметра шелковой нити, а также красящего вещества (синей канцелярской туши) позволило нам оценить характер кровотока при неправильном ритме. Мы наблюдали возникновение более интенсивного воздействия отраженных волн на стенку трубки ротаметра. При измерении давления датчиком внутри трубки ротаметра мы зафиксировали рост давления внутри трубки на 56% при ФП с максимальной паузой между сокращением желудочков от 1,5 секунд и более по сравнению с правильным ритмом.

Таким образом, возникает естественная необходимость создания функциональной классификации ФП, отражающей изменения биомеханики сердца, гемодинамики и кинетики магистральных артерий, которая бы дополнила используемые на сегодняшний день классификации. Мы предлагаем выделять:

1) ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ менее 1,5 секунд.

2) ФП с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунд.

Данная предложенная классификация является наиболее естественной, основанной на различиях гемодинамических параметров и риска артериальных тромбоэмболических осложнений.

С момента, когда была предложена шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc для прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений при ФП, были проведены исследования ее прогностической эффективности, а также мета-анализы данных ее применения. В итоге ряда работ было выяснено, что данная шкала является недостаточно точной (C-statistic mean=0,6) (Jia-Yuan Chen et al., 2013). А это значит, что, возможно, имеются не учтенные ранее в шкале параметры, которые могут влиять на итоговый риск развития осложнений при ФП.

Изучение отдаленных осложнений при ФП выявило различия в прогнозе при различных вариантах ФП, отличающихся продолжительностью максимальной паузы между кардиоциклами. Так, в подгруппе 2Б частота развития ИМ, ОНМК, ТИА, дистальных артериальных эмболий артерий нижних конечностей была достоверно выше, чем в 2А подгруппе и группе контроля. При наличии у пациентов варианта ФП с максимальным RR интервалом 1,5 и более секунд, ОШ=8,287 (2,287; 30,040); z=3,219; p=0,001 в сравнении с группой контроля. При этом исходно, по основным другим показателям, кроме варианта ФП, подгруппы 2А и 2Б были равнозначны.

В итоге проведенной работы, мы разработали оптимальный алгоритм определения тактики ведения пациентов при ЭС, с учетом ишемических сосудистых событий в различных артериальных бассейнах (рисунок 62).

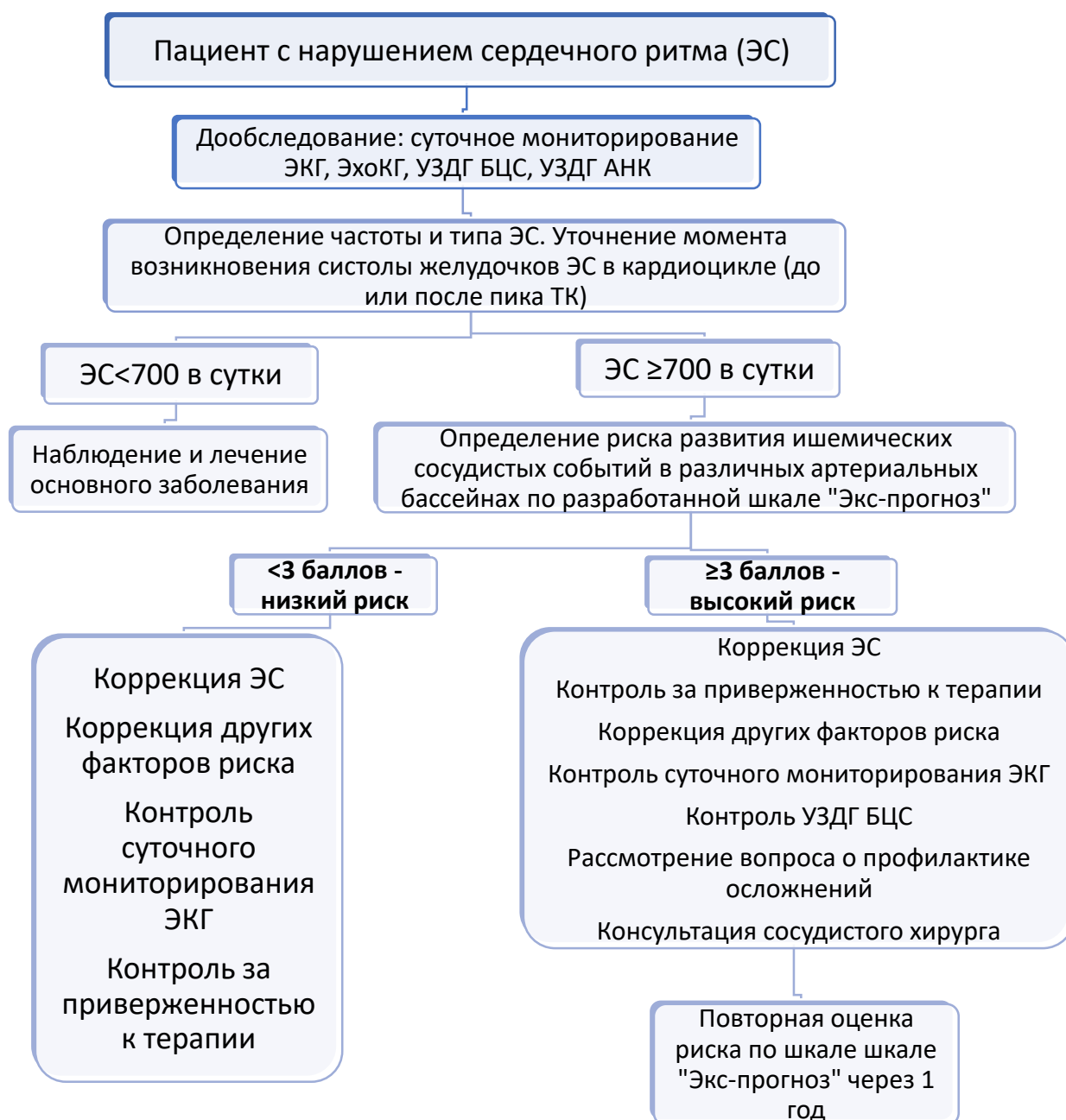


Рисунок 62 - Алгоритм тактики ведения пациентов при ЭС

Таким образом, при наличии у больного ЭС более 700 в сутки, необходимо уточнить момент возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле – до или после пика ТК - то есть определить ее вариант, согласно предложенной нами функциональной классификации. Далее, в случае наличия «ранней» ЭС с систолой желудочков ЭС до пика ТК, поскольку пациент имеет дополнительный риск развития ишемических событий в различных артериальных бассейнах, рекомендована коррекция ЭС и других факторов риска, в соответствии с клиническими рекомендациями, контроль суточного мониторирования ЭКГ, а



также рассмотрение вопроса о возможной профилактике этих осложнений. В случае наличия у пациента «поздней» ЭС с систолой желудочков после пика ТК, рекомендована коррекция ЭС и других факторов риска, контроль суточного мониторирования ЭКГ. Предложенный нами алгоритм удобен для применения в клинической практике в каждом конкретном случае.

Аналогичный алгоритм был составлен нами для ФП (рисунок 63).

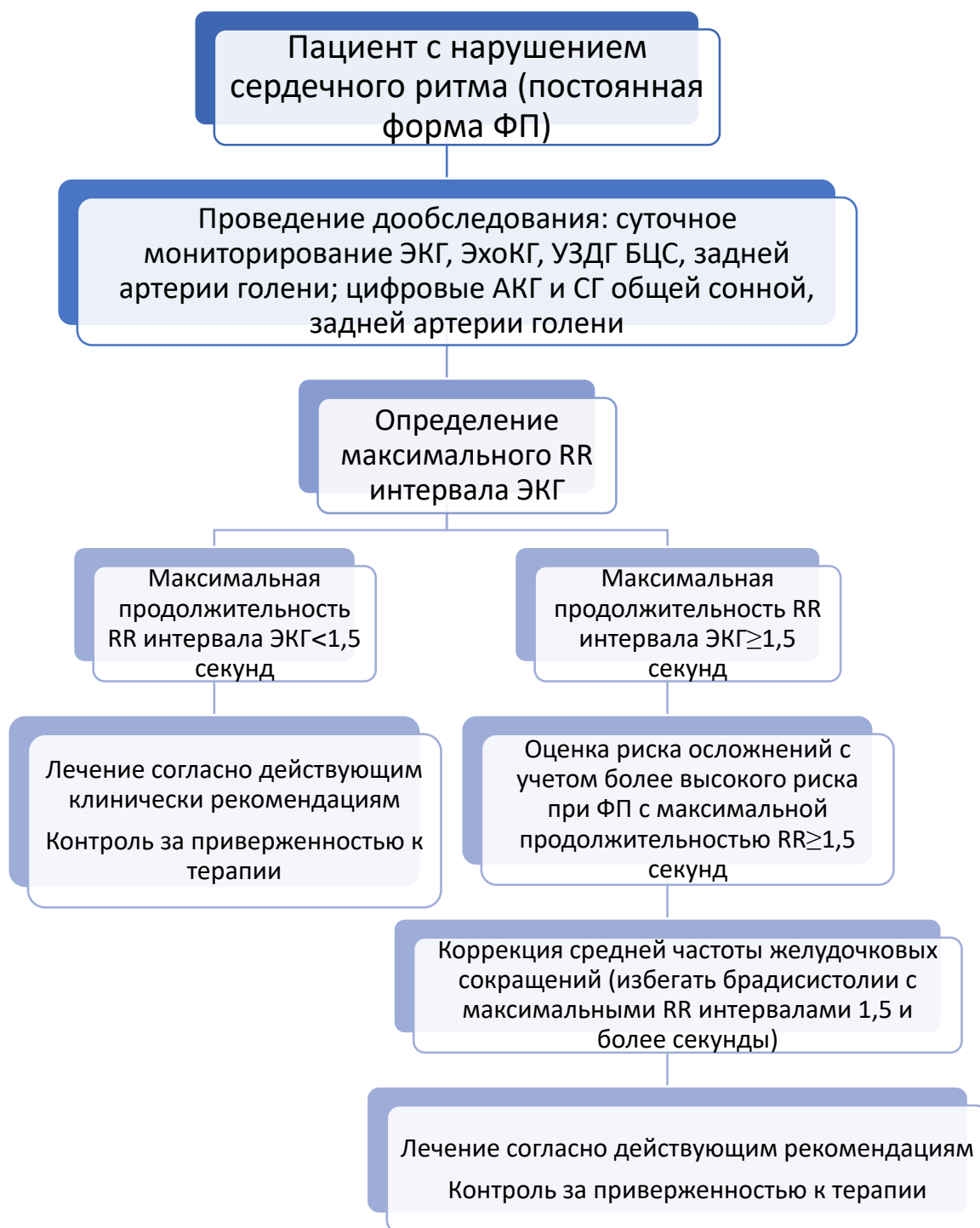


Рисунок 63 - Алгоритм тактики ведения пациентов при ФП

Таким образом, предложенный нами алгоритм для постоянной ФП позволяет наиболее объективно оценить риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений и коррекцию средней частоты желудочковых сокращений для того, чтобы избежать возникновение наиболее неблагоприятного варианта ФП – с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды.

## ВЫВОДЫ

1. При «ранней» экстрасистолии, систола желудочков экстрасистолического сокращения которой возникает до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле (пик E на эхокардиограмме), в первом постэкстрасистолическом сокращении наблюдается достоверное большее возрастание основных параметров гемодинамики по сравнению с «поздней» экстрасистолией, систола желудочков экстрасистолы которой возникает после пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле, а также по сравнению с регулярным сокращением. Так, прирост ЛСК на общей сонной артерии и задней артерии голени относительно регулярного сокращения составил: 77% и 59,5% соответственно; объемного кровотока - 59,3% и 55,2% соответственно; систолического АД в среднем на 50,8% (с формированием транзиторной вторичной гемодинамической АГ). Увеличение наиболее интегрального параметра – работы – по данным цифровых апекскардиографии и сфигмографии общей сонной и задней артерии голени - в среднем составило 39,6%, 37,5%, 38,6% соответственно.

2. При фибрилляции предсердий в первом сокращении желудочков после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ  $\geq 1,5$  секунд наблюдается достоверное возрастание основных параметров гемодинамики (линейной скорости кровотока и объемного кровотока на общей сонной и задней артерии голени, систолического артериального давления), биомеханики сердца и кинетики магистральных артерий (скорости, ускорения, мощности, работы), по сравнению с фибрилляцией предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала на ЭКГ  $< 1,5$  секунд и регулярной пульсовой волной при правильном сердечном ритме. Так, возрастание наиболее интегрального параметра – работы, по данным цифровых апекскардиографии, сфигмографии общей сонной и задней артерии голени в первом сокращении желудочков после максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ  $\geq 1,5$  секунд, – происходило на 30,1%, 34,4%, 44,7% соответственно.

3. На основании полученных и описанных нами гемодинамических эффектов, экстрасистолию целесообразно дополнительно классифицировать на экстрасистолию, систола желудочков которой возникает до пика трансмитрального кровотока (пика E на эхокардиограмме) в кардиоцикле, и экстрасистолию, систола желудочков которой возникает после пика трансмитрального кровотока (пика E на эхокардиограмме) в кардиоцикле.

4. С учетом влияния на суммарную гемодинамику и различие в прогнозе развития отдаленных осложнений, считаем целесообразным, в дополнение к уже имеющейся, использовать классификацию фибрилляции предсердий, в зависимости от максимальной длительности RR интервала ЭКГ, согласно которой выделяют: фибрилляцию предсердий с максимальной продолжительностью интервала RR ЭКГ менее 1,5 секунд; фибрилляцию предсердий с максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ 1,5 и более секунды.

5. Наибольший риск развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах представляет «ранняя» экстрасистолия - с систолой желудочков до пика трансмитрального кровотока (пика E на эхокардиограмме) в кардиоцикле, вне зависимости от эктопии, если ее количество составляет 700 и более в сутки. При наличии у пациентов «ранней» экстрасистолии с систолой желудочков экстрасистолы до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=7,923 (2,377; 26,406);  $z=3,370$ ;  $p<0,001$ . При наличии у пациентов «поздней» экстрасистолии с систолой желудочков экстрасистолы после пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле в количестве от 700 и более в сутки, ОШ=2,500 (0,748; 8,353);  $z=1,489$ ;  $p=0,137$ . При наличии любой экстрасистолии в количестве 700 в сутки общее ОШ=3,989 (1,231; 12,930);  $z=2,306$ ;  $p=0,021$ .

6. Разработана модель прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при экстрасистолии «Экс-прогноз». В итоговую шкалу включены следующие факторы: наличие бляшки III Б по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (3 балла); возраст пациента 69 лет и старше (2 балла); наличие экстрасистолии до пика

трансмитрального кровотока 700 и более в сутки (1 балл); гемодинамически не значимый стеноз по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов (1 балл). При сумме баллов  $<3$  риск оценивается как низкий;  $\geq 3$  – высокий. На основании разработанной модели, создана компьютерная программа-калькулятор, которая позволяет определять персонафицированный риск развития осложнений в каждом конкретном клиническом случае.

7. Созданы, запатентованы и внедрены в экспериментальную клиническую практику полезные модели «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» (патент РФ на полезную модель RU202780U1) и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» (патент РФ на полезную модель RU216921U1). Данные модели позволяют проводить широкий спектр экспериментальных работ в кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, медицинской физике, физиологии.

8. С помощью разработанных «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии», экспериментально изучены особенности внутриартериальной гемодинамики при различных нарушениях ритма: экстрасистолии с различным временем возникновения систолы желудочков экстрасистолии в кардиоцикле и фибрилляции предсердий с различной максимальной продолжительностью RR интервала ЭКГ. Полученные результаты подтвердили закономерности, выявленные в клинической части работы.

9. Гидравлический удар – это феномен дополнительного механического воздействия на стенку артериальных сосудов, возникающий при прохождении увеличенной пульсовой волны первого постэкстрасистолического сокращения экстрасистолии, систола желудочков которой возникает до пика трансмитрального кровотока в кардиоцикле, или после длительного RR интервала (от 1,5 и более секунд) при фибрилляции предсердий. Феномен «гидравлического удара» развивается при нарушениях сердечного ритма и участвует в формировании и прогрессировании атеросклероза магистральных артерий и развитии артериальных тромбоемболий.

10. Разработаны алгоритмы врачебной тактики ведения пациентов с экстрасистолией и фибрилляцией предсердий. Так, при экстрасистолии особое значение имеет не только определение количества экстрасистол в сутки, но и уточнение ее варианта, в зависимости от момента возникновения систолы желудочков в кардиоцикле (до или после пика трансмитрального кровотока). Целесообразно оценить риск ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при экстрасистолии, согласно разработанной нами шкале «Экс-прогноз», после чего, с учетом значения риска, выбирается тактика ведения пациента.

При фибрилляции предсердий необходимо определение максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. В случае диагностики RR интервалов от 1,5 и более секунд, с учетом более высокого риска развития тромбоэмболических осложнений, рекомендуется рассмотрение вопроса о коррекции частоты сердечных сокращений. Также рекомендовано обратить особое внимание на приверженность больных к терапии антикоагулянтами.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных с нарушениями сердечного ритма целесообразно проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтер, ЭхоКГ (с определением пика E трансмитрального кровотока), УЗДГ магистральных артерий (общей сонной, задней артерии голени) для уточнения варианта ЭС в случае ее наличия, согласно предложенной нами градации или диагностики максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ при ФП.

2. В клинической практике рекомендовано применение предложенной функциональной классификации ЭС, основанной на моменте возникновения систолы желудочков ЭС в кардиоцикле. Это в большей степени будет отражать прогноз для каждого больного, а также необходимость медикаментозной коррекции и профилактики осложнений.

3. Целесообразно применение разработанной нами модели прогнозирования развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС «Экс-прогноз» в клинической практике для персональной оценки риска возможных осложнений.

4. Для расчета риска развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при ЭС рекомендуется применение компьютерной программы-калькулятора на основе шкалы «Экс-прогноз».

5. Считаем рациональным использование предложенного дополнения к классификации ФП, основанного на максимальной продолжительности RR интервала ЭКГ. Таким образом, появится возможность более детального прогноза развития артериальных тромбоэмболических осложнений у каждого больного.

6. В случае, если у пациента с ФП при обследовании выявлен вариант с паузами между кардиоциклами 1,5 секунды и более, рекомендовано обратить особое внимание на приверженность к приему антикоагулянтов; при необходимости скорректировать антиаритмическую терапию, учитывая более высокую вероятность развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах при данном варианте ФП.

7. Разработанные нами полезные модели - «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения» и «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» - предлагаются к применению физиологами, патофизиологами, биофизиками, сосудистыми хирургами, кардиологами для изучения работы артериальной части системы кровообращения в различных условиях функционирования при выполнении экспериментальной части научных работ.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением дальнейших исследований является изучение целесообразности назначения пациенту с ЭС антиагрегантной и антикоагулянтной терапии для профилактики развития ишемических сосудистых эпизодов в различных артериальных бассейнах, в том числе тромбоэмболического генеза, в дозировках, аналогичных рекомендованным при ФП, учитывая высокий риск развития данной патологии при варианте ЭС до пика ТК, а также частой ЭС.

Кроме того, многообещающим является изучение взаимосвязи развития венозных тромбозов, а также тромбоэмболии легочной артерии с нарушениями сердечного ритма. При этом традиционно в литературе описывают развитие нарушений сердечного ритма на фоне ТЭЛА, а не наоборот. Мы полагаем, что возможно доказать существование другой взаимосвязи: на фоне изменения гемодинамики при аритмиях создаются благоприятные условия для формирования венозного тромбоза.

Также считаем целесообразным расширение области применения «Устройства для моделирования внутриартериального кровообращения», «Устройства для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии» и изучение особенностей гемодинамики при различных ситуациях: при отхождении сосуда под прямым углом (имитация устья почечной артерии), в области трифуркации, при имитации имплантированного внутрисосудистого стента, для изучения гемодинамики при рестенозе. Эти эксперименты принесут практическую пользу и могут стать подтверждением клинических работ не только кардиологов, но и сосудистых хирургов. Кроме того, возможности применения предложенного устройства включают моделирование особенностей гемодинамики при венозном кровотоке, что позволит экспериментально изучить взаимосвязь нарушений сердечного ритма с развитием венозных тромбозов.

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

PCSK9 - пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9

SD – стандартное отклонение

1ПЭС – первое постэкстрасистолическое сокращение

AB – атриовентрикулярный

AG – артериальная гипертензия

AD – артериальное давление

АЛАТ - аланинаминотрансфераза

АКГ – апекскардиография

АСАТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦС – брахиоцефальные сосуды

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронарная ангиография

КДО – конечно-диастолический объем

КИМ – комплекс интима-медиа

КМП - кардиомиопатия

КТ – компьютерная томография

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛСК – линейная скорость кровотока

мин. - минута

мл – миллилитр

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

Па - Паскаль

ПП – правое предсердие

ПТИ – протромбиновый индекс

РФ – Российская Федерация

с. - секунда

СА – сонная артерия

СамГМУ – Самарский государственный медицинский университет

СГ - сфигмография

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССН – стабильная стенокардия напряжения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТК – трансмитральный кровоток

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗГД – ультразвуковая доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – ударный объем

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭС - экстрасистолия

ЭхоКГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдулкадыров, А.М. Руководство по аритмологии. А.М. Абдулкадыров, Абрамов М.Л., Агарков М.В. [и др.] - Санкт-Петербург, 2019. – 576 с.
2. Андриющенко, А.В. Кардиология. Национальное руководство / А.В. Андриющенко Г.П. Арутюнов, О.Ю. [и др.] // Краткое издание (2-е издание, переработанное и дополненное). - Москва, 2018. – 816 с.
3. Аракелян, М.Г. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(7). – С. 190-260.
4. Балахонова, Т.В. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов / Т.В. Балахонова, А.И. Ершова, М.В. Ежов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. - Т. 21. - № 7. - С. 105-126.
5. Бокерия, Л.А. Клинические рекомендации: "Фибрилляция предсердий" / Л.А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Е.З. Голухова [и др.] – М.: Министерство здравоохранения РСФСР, 2017. – 65 с.
6. Бокерия, Л.А. Наджелудочковые тахикардии у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова, С.В. Попов [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26. - № 5. - С. 223-268.
7. Бокерия, О.Л. Преждевременные сокращения желудочков / О.Л. Бокерия, Т.Н. Канаметов // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 68-79.
8. Бубешко, Д.А. Фибрилляция предсердий и маркеры воспаления: фокус на интерлейкин-10 / Д.А. Бубешко, В.А. Снежицкий // Рецепт. - 2022. - Т. 25. - № 4. - С. 533-541.
9. Булгакова, С.В. Экстрасистолия: этапы диагностики и лечения: учебно-методическое пособие / С.В. Булгакова, Н.О. Захарова, А.В. Николаева [и др.] – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2016. – 42 с.
10. Василькова, О.Н. Цистатин С как маркер активного развития атеросклеротического процесса у пациентов с сахарным диабетом и хронической

болезнью почек / О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Т.В. Мохорт // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2022. - Т. 21. - № 3 (83). - С. 26-32.

11. Вуколова, Ю.Ю. Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью / Ю.Ю. Вуколова, И.В. Губарева // Российский кардиологический журнал. - 2022. - Т. 27. - № S2. - С. 25-31.

12. Гайсина, А.И. Нарушения ритма и проводимости сердечных сокращений / А.И. Гайсина // Синергия Наук. – 2017. – № 15. – С. 418-438.

13. Гасимова, Н.З. Современные аспекты антикоагулянтной терапии при катетерной аблации фибрилляции предсердий / Н.З. Гасимова, Е.Н. Михайлов // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т. 24. - № 4. - С. 68-77.

14. Генкель, В.В. Атеросклероз сонных артерий и артерий нижних конечностей у пациентов 40—64 лет с различным статусом сердечно-сосудистого риска / В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, Е.В. Лебедев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. - № 26(4). – С.34-42.

15. Генкель, В.В. Значение дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей в рестратификации кардиоваскулярного риска и инициации гиполипидемической терапии / В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, Л.Р. Пыхова [и др.] // КВТиП. - 2022. - № 21(2). – С.3038.

16. Генкель, В.В. Прогностическая значимость различных маркеров атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска / В.В. Генкель, И.И. Шапошник // Российский кардиологический журнал. – 2019. - №5. - С.14-19.

17. Генкель, В.В. Эхогенность каротидных атеросклеротических бляшек как предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов 40–64 лет: проспективное исследование / В.В. Генкель, А.С. Кузнецова, Е.В. Лебедев [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2023. - №14(3). - С. 39-45.

18. Германов, А.В. Фибрилляция предсердий: функциональная классификация / А.В.Германов, О.А.Германова, В.А.Германов [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 2 (44). – С. 167-173.

19. Германова, О.А. Анатомо-функциональный анализ роли экстрасистолии как фактора риска развития атеросклероза / О.А. Германова, А.В. Германов, В.А. Германов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26, №4. – С. 11-14.

20. Германова, О.А. Влияние гидравлического эффекта гемодинамики при экстрасистолии на морфологию магистральных артерий / О.А. Германова, В.А. Германов, М.Ю. Степанов [и др.] // Морфологические ведомости. – 2019. – Т. 27, №3. – С. 24-31.

21. Германова, О.А. Кардиоцеребральные осложнения: прогнозирование на основе дополнительных ЭКГ-признаков фибрилляции предсердий [электронный ресурс] / О.А. Германова, А.В. Германов, М.Ю. Степанов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30344>.

22. Гетман, С.И. Магнитно-резонансная томография как методика диагностики идиопатических нарушений ритма сердца / С.И. Гетман, Е.Н. Курьянович // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 3 (67). – С. 99-102.

23. Гончарова, И.А. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу / И.А. Гончарова, Т.Б. Печерина, А.В. Марков [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №8. – С. 33-44.

24. Гордиенко, А.В. Начальный атеросклероз: факторы риска, диагностика, профилактика, лечение / А.В. Гордиенко, Д.Ю. Сердюков. – СПб.: СпецЛит, 2020. – 119 с.

25. Гордиенко, А.В. Современные классификации заболеваний внутренних органов: учебное пособие. – 3-е изд., стер. / А.В. Гордиенко, А.С. Балабанов, А.В. Барсуков [и др.] – СПб.: СпецЛит, 2018. – 200 с.

26. Громова, М.А. Роль жирных кислот при воспалении, атеросклерозе, метаболических нарушениях и подагре / М.А. Громова, В.В. Цурко, О.А. Кисляк [и др.] // Современная ревматология. - 2021. - Т. 15. - № 6. - С. 124-129.

27. Грохотова, В.В. Диагностика некоронарогенных заболеваний у пациентов с желудочковыми тахиаритмиями / В.В. Грохотова, Р.Б. Татарский, Д.С. Лебедев [и др.] // Вестник аритмологии. – 2014. – № 75. – С. 41-47.

28. Драпкина, О.М. Влияние психосоциальных факторов риска на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний / О.М. Драпкина, А.И. Федин, О.А. Дорофеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. - №21(5). – С.3280.

29. Драпкина, О.М. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета / И.В. Самородская, И.С. Явелов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2021. - Т. 20. - № 7. - С. 163-171.

30. Драпкина, О.М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в российской федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2022. - Т. 21. - № 4. - С. 5-232.

31. Дрыгина, Л.Б. Клинико-лабораторные маркеры кальцифицирующего атеросклероза / Л.Б. Дрыгина, В.Н. Хирманов // Медицинский алфавит. – 2021. – № 30. – С. 43-47.

32. Ежов, М.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко, А.С. Алиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. - 28(5). - С. 5471.

33. Еремеев, А.Г. Желудочковая экстрасистолия: электрофизиологические механизмы, причины, клиническое значение / А.Г. Еремеев // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2017. – Т. 32, № 4. – С. 11-16.

34. Еремеев, А.Г. О происхождении предсердной экстрасистолии: роль вегетативной нервной системы / А.Г. Еремеев // Дальневосточный медицинский журнал. - 2018. - № 4. - С. 94-99.



35. Ефимова, О.И. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности / О.М. Ефимова, М.А. Сергеева, Т.В. Павлова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. - 2020. - Т. 5. - № 2. - С. 30-38.

36. Заиграев, И.А. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: эхокардиографические и лабораторные факторы риска, возможности прогнозирования и коррекции / И.А. Заиграев, И.С. Явелов // *Атеротромбоз*. - 2020. - № 1. - С. 56-70.

37. Заиграев, И.А. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска / И.А. Заиграев, И.С. Явелов // *Атеротромбоз*. - 2019. - № 2. - С. 68-79.

38. Золотовская, И.А. Дисфункция эндотелия и протромботическая активность эндокарда при впервые диагностированной фибрилляции предсердий / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // *Тромбоз, гемостаз и реология*. - 2018. - № 2 (74). - С. 29-35.

39. Золотовская, И.А. Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин // *Терапевтический архив*. - 2019. - Т. 91. - № 1. - С. 53-59.

40. Иванов, М.А. Периферический атеросклероз: учебно-методическое пособие / М.А. Иванов, А.С. Артемова, П.Д. Пуздряк. – СПб.: СЗГМУ имени И.И. Мечникова, 2018. – 76 с.

41. Изобретение «Способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений при аритмиях высокого риска»: пат. RU 2744312 С1 Рос. Федерация: опубл. 05.03.2021 / О.А. Германова, Ю.В. Щукин, А.В. Германов.

42. Канорский, С.Г. Выбор стратегии контроля синусового ритма у больных с фибрилляцией предсердий: почему, когда и как? Обзор литературы / С.Г. Канорский // *Вестник аритмологии*. – 2023. - №30(1). - С.52-60.

43. Канорский, С.Г. Контроль частоты желудочковых сокращений при постоянной фибрилляции предсердий: кардиопротекция и тканевая гемодинамика / С.Г. Канорский, Л.В. Полищук // Кардиология. - 2020. - Т. 60. - № 3. - С. 30-36.

44. Канорский, С.Г. Параметры, используемые при контроле частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий / Канорский С.Г., Полищук Л.В. // Вестник аритмологии. - 2020. - Т. 27. - № 1 (99). - С. 34-39.

45. Канорский, С.Г. Современная фармакотерапия фибрилляции предсердий / С.Г. Канорский, Ю.С. Коваленко // Российский кардиологический журнал. - 2017. №7. – С. 171-177.

46. Канорский, С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: современные возможности лечения / С.Г. Канорский // Южно-Российский журнал терапевтической практики. - 2022. - Т. 3. - № 1. - С. 7-14.

47. Канорский, С.Г. Фибрилляция предсердий в старческом возрасте: управление рисками и особенности применения прямых пероральных антикоагулянтов / С.Г. Канорский // Кардиология. - 2021. - Т. 61. - № 6. - С. 79-87.

48. Капелько, В.И. Физиология сердца и сосудистой системы: физиология сердца / В.И. Капелько // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. - 2017. - № S1. - С. 78-86.

49. Киселев, А.И. Желудочковая экстрасистолия как актуальная проблема кардиологии / А.И. Киселев, А.М. Мазлов // Евразийское Научное Объединение. – 2020. – № 4-3 (62). – С. 162-163.

50. Крюков, Е.В. Роль воспаления в развитии фибрилляции предсердий / Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, Е.Е. Кружалин [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2023. - Т. 25. - № 1. - С. 107-120.

51. Курашин, В.К. Клинико-патогенетическая характеристика и тактика ведения больных с фибрилляцией предсердий в стационаре терапевтической кардиологии на современном этапе / В.К. Курашин, Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 19. - № 3. - С. 186-190.

52. Коновалова, Т.В. Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса / Т.В. Коновалова, Н.Б. Перепеч // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, № 2 (101). – С. 94-101.

53. Котова, Ю.А. Изменение уровня гомоцистеина у пациентов с коронарным атеросклерозом / Ю.А. Котова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая [и др.] // Тезисы XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье». – 2019. – С. 281-282.

54. Котова, Ю.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 25-28.

55. Котова, Ю.А. Параметры, связанные с наличием значимого коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова [и др.] // Терапия. – 2021. – Т. 7, № 5 (47). – С. 33-38.

56. Кузьмичев, Б.Ю. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии среди пациентов с инфарктом миокарда на фоне различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / Б.Ю. Кузьмичев, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 33-40.

57. Куклин, С.Г. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням / С.Г. Куклин, О.Н. Миллер, О.В. Петрунько [и др.] // Сер. Библиотека врача-специалиста. (10-е издание, переработанное и дополненное). - Москва, 2020. – 384 с.

58. Кулеш, А.А. Криптогенный инсульт. Часть 1: Аорто-артериальная эмболия / А.А. Кулеш, Д.А. Демин, О.И. Виноградов // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 78-87.

59. Лебедев, Д.С. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д.С.

Лебедев, Е.Н. Михайлов, Н.М. Неминуший [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 128-189.

60. Лебедев, П.А. Неинвазивные критерии сердечно-сосудистого ремоделирования в клинической практике / П.А. Лебедев // RuScience, Москва. – 2022. – 295 с.

61. Марусенко, И.М. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы / И.М. Марусенко, И.И. Польская И.И // CardioСоматика. - 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 40-46.

62. Медведев, М.М. Электрофизиологические особенности пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, сочетающейся с предсердной эктопией / М.М. Медведев, Э.И. Кондори Леандро, Е.Н. Михайлов // Вестник аритмологии. – 2022. - №29(2). – С.70-72.

63. Михайлов, Е.Н. Фибрилляция и трепетание предсердий / Е.Н. Михайлов, Д.С. Лебедев // В книге: Кардиология. Национальное руководство. Андрющенко А.В., Арутюнов Г.П., Атьков О.Ю. [и др.] Краткое издание. Москва, 2018. - С. 456-477.

64. Михель, Н.Д. Взаимосвязь гормонального, психологического статусов и фибрилляции предсердий у пациенток с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Д. Михель, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц // Психосоматические и интегративные исследования. – 2021. - №7:0301. – С.1-6.

65. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018 // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1 (20). – С. 64-88.

66. Обрезан, А.Г. Желудочковые экстрасистолии как причина кардиомиопатий / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Медицинский альянс. – 2018. – № 4. – С. 70-75.

67. Огуркова, О.Н. Биомаркеры воспаления и тромбообразования у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза / О.Н. Огуркова, М.А. Драгунова, Т.Е. Сулова // Кардиологический вестник. - 2023. - Т. 18. - № 2-2. - С. 21.

68. Олесин, А.И. Желудочковая экстрасистолия у пациентов без структурных изменений сердца: механизмы формирования, предикторы развития аритмогенной кардиомиопатии и принципы фармакологической и немедикаментозной терапии / А.И. Олесин, И.В. Константинова, Ю.С. Зуева [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. - 2020. - Т. 8. - № 26. - С. 28-38.

69. Опалинская, И.В. Атеросклероз и гиперлипидемии: учебное пособие – 2-е изд., перераб. и доп. / И.В. Опалинская, Е.И. Бусалаева, Н.П. Васильева [и др.] – Чебоксары, Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2021. – 96 с.

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

71. Павлова, Т.В. Роль исследований реальной клинической практики в доказательной кардиологии / Т.В. Павлова // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26. - № S3. - С. 86-92.

72. Панасюк, О.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов // Здоровоохранение (Минск). – 2020. – № 2 (875). – С. 30-35.

73. Певзнер, Д.В. Особенности течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия / Д.В. Ревзнер, Н.С. Кострица, Меркулова И.А. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2023. - Т. 19. - № 4. - С. 350-358.

74. Первышина, Н.А. Влияние гомоцистеина на развитие атеросклероза брахиоцефальных артерий / Н.А. Первышина // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2016. - № 1 (36). - С. 289-290.

75. Петрова, Е.А. Нарушения ритма сердца и инсульт / Е.А. Петрова, Е.А. Кольцова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 30-34.

76. Пигаревский, П.В. Макрофаги и их роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки / П.В. Пигаревский, В.А. Снегова, П.Г. Назаров // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №4. – С. 88-91.

77. Пизова, Н.В. Криптогенный инсульт в молодом возрасте: диагностические трудности и новые терапевтические возможности. / Н.В. Пизова, О.А. Скачкова, Н.А. Пизов [и др.] // Поликлиника. – 2019. – № 3. – С. 18-22.

78. Полезная модель «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения»: пат. RU 202780 U1 Рос. Федерация: опубл. 05.03.2021 / О.А. Германова, В.А. Германов, А.В. Германов [и др.]

79. Пуговкин, А.П. Введение в физиологию сердца: учебное пособие для студентов медицинских вузов и клинических ординаторов / А.П. Пуговкин, В.И. Евлахов, Т.Л. Рудакова [и др.] – СПб.: СпецЛит, 2019. – 311 с.

80. Пуговкин, А.П. Физиология и патология кровообращения / А.П. Пуговкин, М.С. Табаров, В.О. Еркудов [и др.] // Учебное пособие для студентов высших учебных заведений. - Душанбе, 2023. – 120 с.

81. Пыхтеев, В.С. Особенности коронарного атеросклероза / В.С. Пыхтеев, К.А. Лашевич, А.П. Богдан [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, №7. – С. 61-65.

82. Рагино, Ю.И. Ассоциация факторов эндотелиальной дисфункции с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях / Ю.И. Рагино, Е.В. Стрюкова, И.С. Мурашов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 5. – С. 26-29.

83. Рамазанов, Г.Р. Этиология криптогенного инсульта / Г.Р. Рамазанов, Т.А. Магомедов, Л.Т. Хамидова [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 302-314.

84. Ревিশвили, А. Ш. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации 2020 / А. Ш. Ревিশвили, Е. А. Артюхина, М. Г. Глезер [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. - № 26(4). – С.203-245.

85. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ «Оценка тромбоэмболических осложнений в течение 1 года у пациентов с нарушениями

ритма»: № №2022684268 от. Рос. Федерация: опубли. 13.12.2022 / Авторы: О.А.Германова, А.В.Германов.

86. Седых, Д.Ю. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / Д.Ю. Седых, А.Н. Казанцев, Р.С. Тарасов [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №5. – С. 36-44.

87. Сергиенко, И.В. Атеросклероз и ожирение / И.В. Сергиенко, П.П. Малышев, А.Б. Попова [и др.] – М.: Патисс, 2021. – 52 с.

88. Сергиенко, И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. – 4-е изд., перераб. и доп. / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук. – М.: Патисс, 2020. – 242 с.

89. Султанова, О.Э. Эволюция тренда исследований гомоцистеина в кардиологической практике / О.Э. Султанова, Е.Н. Чернышева, А.В. Коханов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 156.

90. Тмоян, Н.А. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий / Н.А. Тмоян, О.И. Афанасьева, М.В. Ежов // Кардиология. – 2018. – Т. 58, №6. – С. 70-78.

91. Тодоров, С.С. Роль гладких мышечных клеток и макрофагов в развитии осложненных форм атеросклероза артерий / С.С. Тодоров // Кардиология. – 2019. – Т. 59, №1. – С. 57-61.

92. Тодосийчук, В.В. Диагностические возможности фрагментарного мониторинга электрокардиограммы у пациентов с сердечными аритмиями / В.В. Тодосийчук, Е.А. Лыкасова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (170). – С. 5-8.

93. Филатова, А.Ю. Концентрация липопротеида(а) и содержание интерферон  $\gamma$ -продуцирующих Т-хелперов 17 (Тх17/1) в крови мужчин с преждевременной манифестацией ишемической болезни сердца в анамнезе / А.Ю. Филатова, О.И. Афанасьева, Т.И. Арефьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. №27(6). - С. 5046.

94. Фонякин, А.В. Новая эпоха антитромботической терапии в долгосрочной профилактике некардиоэмболического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Кардиология. – 2020. – Т. 60, №12. – С. 97-103.

95. Черкасова, С.А. Фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность и синдром обструктивного апноэ сна: механизмы взаимовлияния / С.А. Черкасова, Ю.Г. Шварц // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 4 (11). - С. 38-43.

96. Чубыкина, У. В. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС / У.В. Чубыкина, М. В. Ежов, Т. А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и Дислипидемии. - 2023. - № 1(50). - С. 5–18.

97. Чубыкина, У.В. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома / У.В. Чубыкина, М.В. Ежов, О.И. Афанасьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. - №27(6). - С.5041.

98. Шапошник, И.И. Экстрасистолия: алгоритм диагностики и лечения в общей врачебной практике / И.И. Шапошник, Е.В. Лебедев // Терапия. - 2017. - № 8 (18). - С. 26-34.

99. Шапошник, И.И. Экстрасистолия: стратификация риска и тактика в различных клинических ситуациях / Шапошник И.И., Лебедев Е.В. // Здоровье семьи - 21 век. - 2016. - № 1 (1). - С. 122-128.

100. Шехирева, Т.В. Современные маркеры раннего субклинического атеросклероза, выявляющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Т.В. Шехирева // Академическая публицистика. – 2021. – № 8-1. – С. 97-114.

101. Шубик, Ю.В. Лечение фибрилляции предсердий в России: реальная клиническая практика и рекомендации / Ю.В. Шубик, М.М. Медведев, Е.Н. Михайлов [и др.] / Вестник аритмологии. - 2021. - Т. 28. - № 2 (104). - С. 55-63.

102. Эйрих, С.В. Оценка возможных рисков и путей лечения предсердной экстрасистолии / С.В. Эйрих // Forcipe. – 2021. – Т. 4, № S1. – С. 867-868.



103. Юрьева, Э.А. Атеросклероз: гипотезы и теории / Э.А. Юрьева, В.С. Сухоруков, Е.С. Воздвиженская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 6-16.

104. Явелов, И.С. Атеротромботический инсульт при неклапанной фибрилляции предсердий / И.С. Явелов, Е.Ю. Окшина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2019. - Т. 11. - № S3. - С. 78-81.

105. Явелов, И.С. Место ацетилсалициловой кислоты в лечении заболеваний, вызванных атеросклерозом / И.С. Явелов // Атеротромбоз. – 2023. - №13(1). - С. 23–34.

106. Явелов, И.С. Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коронарные риски / И.С. Явелов // Атеротромбоз. - 2021. - № 1. - С. 51-57.

107. Ярославская, Е.И. Коронарный атеросклероз и нарушения ритма сердца / Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2019. – Т. 34, № 2. – С. 21-25.

108. Agarwal, V. Relation between ventricular premature complexes and incident heart failure / V. Agarwal, E.Vittinghoff, I.R. Whitman [et al.] // Am J Cardiol. – 2017. – V. 119. – P. 1238–1242.

109. Ala-Korpela, M. The culprit is the carrier, not the loads: cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B in atherosclerosis and coronary heart disease / M. Ala-Korpela // Int J Epidemiol. – 2019. – V. 48(5). – P. 1389-1392.

110. Al-Khatib, S.M. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / S.M. Al-Khatib, W.G. Stevenson, M.J. Ackerman [et al.] // Circulation. – 2018. – V. 138. – P. 272–391.

111. Alkhouli, M. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week / M. Alkhouli, P.A. Friedman // J Am Coll Cardiol. – 2019. – V. 74. – P. 3050–3065.

112. Allan, V. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-

based cohorts of 20 million participants / V. Allan, S. Honarbakhsh, J.P. Casas [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2017. – V. 117. – P. 837–850.

113. Alnsasra, H. Net clinical benefit of anticoagulant treatments in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: experience from the real world / H. Alnsasra, M. Haim, A.B. Senderey [et al.] // *Hear Rhythm.* – 2018. – V. 16. – P. 31–7.

114. Alonso, A. Association of sick sinus syndrome with incident cardiovascular disease and mortality: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study / A. Alonso, P.N. Jensen, F.L. Lopez [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9.

115. Alonso, R. Familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) and atherosclerosis / R. Alonso, P. Mata // *Med Clin (Barc).* - 2023 Nov 24. - №161(10). – P. 432-434.

116. An, Y. Causes of death in Japanese patients with atrial fibrillation: the Fushimi Atrial Fibrillation Registry / Y. An, H. Ogawa, Y. Yamashita [et al.] // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* – 2019. – V. 5. – P. 35–42.

117. Arbelo, E. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. Task Force for the development of quality indicators in Atrial Fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) and of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS) / E. Arbelo, S. Aktaa, A. Bollmann [et al.] // *Europace.* – 2021. - № 23(4). - P. 494-495.

118. Arnett, D.K. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines / D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert [et al.] // *Circulation.* – 2019. – 140(11). – P. 596-646.

119. Aronova, A. Innate immune pathways in atherosclerosis-from signaling to long-term epigenetic reprogramming / A. Aronova, F. Tosato, N. Naser [et al.] // *Cells.* - 2023 Sep 26. - №12(19). – P. 2359.

120. Asad, Z. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis / Z. Asad, M. Abbas, I. Javed [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2018. – V. 29. – P. 725–732.

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

122. Aune, D. Body mass index, abdominal fatness, fat mass and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, A. Sen, S. Schlesinger [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2017. – V. 32. – P. 181–192.

123. Aune, D. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, T. Feng, S. Schlesinger [et al.] // *J Diabetes Complications*. – 2018. – V. 32. – P. 501–511.

124. Badimon, L. C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. L. Badimon, E. Peña, G. Arderiu [et al.] // *Arderiu Front Immunol*. - 2018 Mar 2. – V. 9. – P. 430.

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

126. Bassand, J.P. Risk factors for death, stroke, and bleeding in 28,628 patients from the GARFIELD-AF registry: rationale for comprehensive management of atrial fibrillation / J.P. Bassand, G. Accetta, W. Al Mahmeed [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – V. 13.

127. Battelli, M.G. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress / M.G. Battelli, L. Polito, A. Bolognesi // *Atherosclerosis*. – 2014. – V. 237(2). – P. 562-567.

128. Benjamin, E.J. Heart disease and stroke statistics – 2019 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso [et al.] // *Circulation*. – 2019. – V. 139.

129. Benjamin, E.J. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study / E.J. Benjamin, D. Levy, S.M. Vaziri [et al.] // *JAMA*. – 1994. – V. 271. – P. 840–844.

130. Berg, D.D. Performance of the ABC scores for assessing the risk of stroke or systemic embolism and bleeding in patients with atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48 / D.D. Berg, C.T. Ruff, P. Jarolim [et al.] // *Circulation*. – 2019. – V. 139. – P. 760–771.

131. Berruezo, A. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction / A. Berruezo, D. Penela, B. Jáuregui [et al.] // *Europace*. – 2019. – V. 21. – P. 1079–1087.

132. Boren, J. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity / J. Boren, K.J. Williams // *Curr Opin Lipidol*. – 2016. – V. 27. – P. 473–483.

133. Boriani, G. Contemporary stroke prevention strategies in 11 096 European patients with atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) long-term general registry / G. Boriani, M. Proietti, C. Laroche [et al.] // *Europace*. – 2018. – V. 20. – P. 747–757.

134. Brugada, J. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) / J. Brugada, D.G. Katritsis, E. Arbelo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – V. 41, № 5. – P. 655–720.

135. Bu, L.L. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death / L.L. Bu, H.H. Yuan, L.L. Xie [et al.] // *Int J Mol Sci*. - 2023 Oct 13. - №24(20). – P.15160.

136. Camici, G. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease / G. Camici, G. Savarese, A. Akhmedov [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2015. – V. 36. – P. 3392–3403.

137. Camm, A.J. Atrial high-rate episodes and stroke prevention / A.J. Camm, E. Simantirakis, A. Goette [et al.] // *Europace*. – 2017. – V. 19. – P. 169–179.
138. Cao, Y.X. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis / Y.X. Cao, H.H. Liu, Q.T. Dong [et al.] // *Diabetes Obes Metab*. – 2018. – V. 20. – P. 1391–1398.
139. Chan, N.Y. Screening for atrial fibrillation in 13 122 Hong Kong citizens with smartphone electrocardiogram / N.Y. Chan, C.C. Choy // *Heart*. – 2017. – V. 103. – P. 24–31.
140. Chang, S.H. Association of a family history of atrial fibrillation with incidence and outcomes of atrial fibrillation: a population-based family cohort study / S.H. Chang, C.F. Kuo, I.J. Chou [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2017. – V.2. – P. 863–870.
141. Chao, T.F. Incident co-morbidities in patients with atrial fibrillation initially with a CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score of 0 (males) or 1 (females): implications for reassessment of stroke risk in initially ‘low-risk’ patients / T.F. Chao, J.N. Liao, T.C. Tuan [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2019. – V. 119. – P. 1162–1170.
142. Chao, T.F. Reassessment of risk for stroke during follow-up of patients with atrial fibrillation / T.F. Chao, C.E. Chiang, T.J. Chen [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2019. – V. 170. – P. 663–664.
143. Chao, T.F. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation / T.F. Chao, G.Y.H. Lip, C.J. Liu [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – V. 71. – P. 122–132.
144. Chao, T.F. Validation of a modified CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for stroke risk stratification in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study / T.F. Chao, G.Y. Lip, C.J. Liu [et al.] // *Stroke*. – 2016. – V. 47. – P. 2462–2469.
145. Chaturvedi, S. Diagnosis and management of large artery atherosclerosis / S. Chaturvedi // *Continuum (Minneap Minn)*. - 2023 Apr 1. – V. 29(2). – P. 486-500.
146. Chen, L.Y. Atrial fibrillation burden: moving beyond atrial fibrillation as a binary entity: a scientific statement from the American Heart Association / L.Y. Chen, M.K. Chung, L.A. Allen [et al.] // *Circulation*. – 2018. – V. 137. – P. 623–644.

147. Chen, L.Y. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness and the risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), and the Rotterdam Study / L.Y. Chen, M.J. Leening, F.L. Norby [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – V. 5.

148. Chen, Z. Genome editing in dyslipidemia and atherosclerosis / Z. Chen, C. Lehertshuber, H. Schunkert // *Adv Exp Med Biol.* – 2023. - №1396. - P. 139-156.

149. Cook, N.R. Lipoprotein(a) and cardiovascular risk prediction among women / N.R. Cook, S. Mora, P.M. Ridker [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 72. – P. 287–296.

150. da Silva, R.M. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation / R.M. da Silva // *Curr Atheroscler Rep.* – 2017. – V. 19. – P. 2.

151. Decker, J.J. Metabolic syndrome and risk of ischemic stroke in atrial fibrillation: ARIC Study / J.J. Decker, F.L. Norby, M.R. Rooney [et al.] // *Stroke.* – 2019. – V. 50. – P. 3045–3050.

152. Dichgans, M. Stroke genetics: discovery, biology, and clinical applications / M. Dichgans, S.L. Pulit, J. Rosand // *Lancet Neurol.* – 2019. – V. 18(6). – P. 587-599.

153. Diener, H-C. Atrial fibrillation and cognitive function / H-C. Diener, R.G. Hart, P.J. Koudstaal [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – V. 73. – P. 612–619.

154. Doodnauth, S.A. Constitutive and stimulated macropinocytosis in macrophages: roles in immunity and in the pathogenesis of atherosclerosis / S.A. Doodnauth, S. Grinstein, M.E. Maxson // *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* – 2019. – V. 374(1765).

155. Dron, J.S. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants / J.S. Dron, R.A. Hegele // *Curr Opin Lipidol.* – 2017. – V. 28. – P. 161–169.

156. Ekerstad, N. Hospitalized frail elderly patients - atrial fibrillation, anticoagulation and 12 months' outcomes / N. Ekerstad, T. Karlsson, S. Soderqvist [et al.] // *Clin Interv Aging.* – 2018. – V. 13. – P. 749–56.

157. Emini, V.B. Animal models of atherosclerosis / B. Emini Veseli, P. Perrotta, G.R.A. De Meyer [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2017. – V. 816. – P. 3–13.

158. Esato, M. Clinical impact of asymptomatic presentation status in patients with paroxysmal and sustained atrial fibrillation: the Fushimi AF Registry / M. Esato, Y.H. Chun, Y. An [et al.] // *Chest*. – 2017. – V. 152. – P. 1266–1275.

159. Esper, R.J. Cardiovascular events, diabetes and guidelines: the virtue of simplicity / R.J. Esper, R.A. Nordaby // *Cardiovasc Diabetol*. – 2019. – V. 18(1). – P. 42.

160. Esteve-Pastor, M.A. Long-term bleeding risk prediction in 'real world' patients with atrial fibrillation: comparison of the HAS-BLED and ABC-Bleeding risk scores / M.A. Esteve-Pastor, J.M. Rivera-Caravaca, V. Roldan [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2017. – V. 117. – P. 1848–1858.

161. Esteve-Pastor, M.A. The use of biomarkers in clinical management guidelines: a critical appraisal / M.A. Esteve-Pastor, V. Roldan, J.M. Rivera-Caravaca [et al.] // *Thromb Haemost*. – 2019. – V. 119. – P. 1901–1919.

162. Estruch, R. Retraction and republication: primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet / R. Estruch, E. Ros, J. Salas-Salvadó [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – V. 378. – P. 2441–2442.

163. Fang, X. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease / X. Fang, F. Wang, H. Ardehali [et al.] // *Nat Rev Cardiol*. – 2023 Jan. – V. 20(1). – P. 7-23.

164. Fangel, M.V. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study / M.V. Fangel, P.B. Nielsen, T.B. Larsen [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2018. – V. 268. – P. 137–142.

165. Fawzy, A.M. Anticoagulation in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation: a balancing act / A.M. Fawzy, G.Y.H. Lip // *Heart Rhythm*. – 2019. – V. 16. – P. 38–40.

166. Feghaly, J. Genetics of atrial fibrillation / J. Feghaly, P. Zakka, B. London [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – V. 7.

167. Ference, B.A. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease / B.A. Ference, J.J.P. Kastelein, K.K. Ray [et al.] // *JAMA*. – 2019. – V. 321. – P. 364–373.

168. Ference, B.A. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study / B.A. Ference, F. Majeed, R. Penumetcha [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – V. 65. – P. 1552–1561.

169. Ference, B.A. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series / B.A. Ference, I. Graham, L. Tokgozoglou [et al.]. // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 72. – P. 1141–1156.

170. Ference, B.A. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B.A. Ference, H.N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – V. 38. – P. 2459–2472.

171. Ference, B.A. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration / B.A. Ference, C.P. Cannon, U. Landmesser [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – V. 39. – P. 2540–2545.

172. Fitzmaurice, D. Is screening for AF worthwhile? Stroke risk in a screened population from the SAFE study / D. Fitzmaurice, D. McCahon, J. Baker [et al.] // *Fam Pract.* – 2014. – V. 31. – P. 298–302.

173. Forouhi, N.G. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance / N.G. Forouhi, R.M. Krauss, G. Taubes [et al.] // *BMJ.* – 2018. – V. 361. – P. 2139.

174. Förstermann, U. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circ. Res.* – 2017. – V. 120. – P. 713–735.

175. Foster, H.M.E. The effect of socioeconomic deprivation on the association between an extended measurement of unhealthy lifestyle factors and health outcomes: a prospective analysis of the UK Biobank cohort / H.M.E. Foster, C.A. Celis-Morales, B.I. Nicholl [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2018. – V. 3. – P. 576–585.



176. Fox, K.A.A. Improved risk stratification of patients with atrial fibrillation: an integrated GARFIELD-AF tool for the prediction of mortality, stroke and bleed in patients with and without anticoagulation / K.A.A. Fox, J.E. Lucas, K.S. Pieper [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – V. 7.

177. Franchi, C. Simulation-based education for physicians to increase oral anticoagulants in hospitalized elderly patients with atrial fibrillation / C. Franchi, S. Antoniazzi, I. Ardoino [et al.] // *Am J Med*. – 2019. – V. 132. – P. 634-647.

178. Frankel, D.S. HRS/NSA 2014 Survey of atrial fibrillation and stroke: gaps in knowledge and perspective, opportunities for improvement / D.S. Frankel, S.E. Parker, L.E. Rosenfeld [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2015. – V. 24. – P. 1691–700.

179. Freedman, B. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration / B. Freedman, J. Camm, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. – 2017. – V. 135. – P. 1851–1867.

180. Freedman, B. Stroke prevention in atrial fibrillation / B. Freedman, T.S. Potpara, G.Y. Lip // *Lancet*. – 2016. – V. 388. – P. 806–817.

181. Freeman, J.V. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / J.V. Freeman, DJ.N. Simon, S.G. Alan [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2015. – V. 8. – P. 393–402.

182. Friberg, L. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke / L.F. Friberg, M. Rosenqvist, A. Lindgren [et al.] // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – P. 2599–2605.

183. Fumagalli, S. Age-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: The EORP-AF general pilot registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation) / S. Fumagalli, S.A.M. Said, C. Laroche [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol*. – 2015. – V. 1. – P. 326–334.

184. Galati, G. Hemodynamic Arterial Changes in Heart Failure. A Proposed new Paradigm of Heart and Vessels Failure / G. Galati, O. Germanova, R.V. Iozzo [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2021. – V. 23, №S2. – P. 34.

185. Galati, G. Hemodynamic Arterial Changes in Heart Failure: A Proposed new Paradigm of “Heart and Vessels Failure (HVF)” / G. Galati, O. Germanova, R.V. Iozzo [et al.] // *Minerva Cardiology and Angiology*. – 2021. [Epub ahead of print].
186. Gallagher, C. Alcohol and incident atrial fibrillation – a systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, J.M.L. Hendriks, A.D. Elliott [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2017. – V. 246. – P. 46–52.
187. Gallagher, C. Integrated care in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / C. Gallagher, A.D. Elliott, C.X. Wong [et al.] // *Heart*. – 2017. – V. 103. – P. 1947–1953.
188. Ganesan, A.N. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, D.P. Chew, T. Hartshorne [et al.] // *Eur Heart J*. – 2016. – V. 37. – P. 1591–1602.
189. Garcia-Fernandez, A. Applicability of the modified CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score for stroke risk stratification in Caucasian atrial fibrillation patients / A. Garcia-Fernandez, V. Roldan, J.M. Rivera-Caravaca [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2017. – V. 38.
190. Gencer, B. Eligibility for PCSK9 inhibitors according to American College of Cardiology (ACC) and European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines after acute coronary syndromes / B.Gencer, K.C. Koskinas, L. Räber [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – V. 6. – P. 6537.
191. Germanova, O. Atrial fibrillation: a new independent risk factor for thromboembolic events - hemodynamics and vascular consequence of long ventricular pauses / O. Germanova, G. Galati, A. Germanov [et al.] // *Minerva Cardiology and Angiology*. – 2022 [Epub ahead of print].
192. Germanova, O. Atrial Fibrillation: is it an additional risk factor of atherosclerosis? / O. Germanova, G. Galati, V. Germanov [et al.] // *J Angiol Vasc Surg*. – 2021. – V. 6. – P. 65-70.
193. Germanova, O. Extrasystolic arrhythmia: is it an additional risk factor of atherosclerosis? / O. Germanova, Y. Shchukin, V. Germanov [et al.] // *Minerva Cardiol Angiol*. – 2022. – № 70. – P. 32-39.

194. Germanova, O.A. Device for modeling of intra-arterial circulation: application in experimental cardiology / O.A. Germanova, V.A. Germanov, Y.V. Shchukin // *European Heart Journal*. – 2021. – V. 42, №1.

195. Gitt, A.K. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: results from the Dyslipidemia International Study II / A.K. Gitt, D. Lautsch, J. Ferrieres [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – V. 266. – P. 158–166.

196. Gladstone, D.J. Home-based screening for early detection of atrial fibrillation in primary care patients aged 75 years and older (SCREEN-AF). / D.J. Gladstone // *Population Health Research Institute*. – 2019. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02392754>.

197. Gleason, K.T. Atrial fibrillation symptoms and sex, race, and psychological distress: a literature review / K.T. Gleason, S. Nazarian, C.R. Dennison Himmelfarb // *J Cardiovasc Nurs*. – 2018. – V. 33. – P. 137–143.

198. Go, A.S. Association of burden of atrial fibrillation with risk of ischemic stroke in adults with paroxysmal atrial fibrillation: the KP-RHYTHM Study / A.S. Go, K. Reynolds, J. Yang [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2018. – V. 3. – P. 601–608.

199. Godin, R. Screening for atrial fibrillation using a mobile, single-lead electrocardiogram in Canadian Primary Care Clinics / R. Godin, C. Yeung, A. Baranchuk [et al.] // *Can J Cardiol*. – 2019. – V. 35. – P.840–845.

200. Gomez-Outes, A. Causes of death in anticoagulated patients with atrial fibrillation / A. Gomez-Outes, J. Lagunar-Ruiz, A.I. Terleira-Fernandez [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – V. 68. – P. 2508–2521.

201. Gorenek, B. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) / B. Gorenek, G. Boriani, G.A. Dan [et al.] // *Europace*. – 2018. – V. 20. – P. 895–896.

202. Gottesman, R.F. Atherosclerosis all around: no plaque is innocent / R.F. Gottesman, Q. Hao // *Lancet Neurol*. - 2023 Apr. – V. 22(4). – P. 286-288.

203. Goudis, C.A. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an unknown relationship / C.A. Goudis // *J Cardiol.* – 2017. – V. 69. – P. 699–705.
204. Graziano, F. Ventricular arrhythmias recorded on 12-lead ambulatory electrocardiogram monitoring in healthy volunteer athletes and controls: what is common and what is not / F. Graziano, G. Mastella, B. Merkely // *Europace.* - 2023 Aug 2. – V. 25(9). – P. 255.
205. Graves, K.G. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc strata in patients receiving long-term warfarin / K.G. Graves, H.T. May, V. Jacobs [et al.] // *Am Heart J.* – 2017. – V. 188. – P. 93–98.
206. Graves, K.G. Improving CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation / K.G. Graves, H.T. May, K.U. Knowlton [et al.] // *Open Heart.* – 2018. – V. 5.
207. Grundy, S.M. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S.M. Grundy, N.J. Stone, A.L. Bailey [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 1097. – P. 39033–39038.
208. Guillaumet-Adkins, A. Epigenetics and oxidative stress in aging / A. Guillaumet-Adkins, Y. Yañez, M.D. Peris-Diaz [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – V. 2017, № 9175806.
209. Guo, Y. Mobile Health (mHealth) technology for improved screening, patient involvement and optimising integrated care in atrial fibrillation: the mAFA (mAF-App) II randomised trial / Y. Guo, D.A. Lane, L. Wang [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2019. – V. 73.
210. Guo, Y. Mobile photoplethysmographic technology to detect atrial fibrillation / Y. Guo, H. Wang, H. Zhang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – V. 74. – P. 2365–2375.

211. Guo, Y. Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: new insights into the global burden of atrial fibrillation / Y. Guo, Y. Tian, H. Wang [et al.] // *Chest*. – 2015. – V. 147. – P. 109–119.
212. Guzik, T.J. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension / T.J. Guzik, R.M. Touyz // *Hypertension*. – 2017. – V. 70. – P. 660–667.
213. Habibi, M. Cardiac magnetic resonance-measured left atrial volume and function and incident atrial fibrillation: results from MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / M. Habibi, S. Samiei, B. Ambale Venkatesh [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2016. – V. 9.
214. Haim, M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation / M. Haim, M. Hoshen, O. Reges [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2015. – V.4.
215. Halcox, J.P.J. Assessment of remote heart rhythm sampling using the alivecor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study / J.P.J. Halcox, K. Wareham, A. Cardew [et al.] // *Circulation*. – 2017. – V. 136. – P. 1784–1794.
216. Hart, R.G. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source / R.G. Hart, M. Sharma, H. Mundl [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – V. 378. – P. 2191–2201.
217. Healey, J.S. Subclinical atrial fibrillation in older patients / J.S. Healey, M. Alings, A. Ha [et al.] // *Circulation*. – 2017. – V. 136. – P. 1276–1283.
218. Heckbert, S.R. Yield and consistency of arrhythmia detection with patch electrocardiographic monitoring: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / S.R. Heckbert, T.R. Austin, P.N. Jensen [et al.] // *J Electrocardiol*. – 2018. – V. 51. – P. 997–1002.
219. Herm, J. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation—a retrospective analysis of prospective studies / J. Herm, J. Schurig, M.R. Martinek [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2019. – V. 19. – P. 58.

220. Hijazi, Z. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation / Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn [et al.] // *Clin Chem.* – 2017. – V. 63. – P. 152–164.

221. Hijazi, Z. Repeated measurements of cardiac biomarkers in atrial fibrillation and validation of the ABC stroke score over time / Z. Hijazi, B. Lindahl, J. Oldgren [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – V. 6.

222. Hindricks, G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal.* – 2021. – V. 42, № 5. – P. 373–498.

223. Hobbelt, A.H. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study / A.H. Hobbelt, J.E. Siland, B. Geelhoed [et al.] // *Europace.* – 2017. – V. 19. – P. 226–232.

224. Hoogendijk, M.G. Pathophysiological Mechanisms of Premature Ventricular Complexes / M.G. Hoogendijk, T. Géczy, S-C. Yap [et al.] // *Front. Physiol.* – 2020. – V. 11. – P. 406.

225. Hsu, C.C. Is there a preferred stroke prevention strategy for diabetic patients with non-valvular atrial fibrillation? Comparing warfarin, dabigatran and rivaroxaban / C.C. Hsu, P.F. Hsu, S.H. Sung [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2018. – V. 118. – P. 072–81.

226. Huizar, J.F. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review / J.F. Huizar, K.A. Ellenbogen, Tan Aye [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – V. 73. – P. 2328–2344.

227. Hylek, E. Treatment persistence in atrial fibrillation: the next major hurdle / E. Hylek // *Thromb Haemost.* – 2018. – V. 118. – P. 2018–2019.

228. Hyman, M.C. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy / M.C. Hyman, D. Mustin, G. Supple [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2018. – V. 15. – P. 159–163.

229. Ioannou, A. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation / A. Ioannou, N. Papageorgiou, D. Falconer [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2019. – V. 26. – P. 803–823.

230. Jalili, M. Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae as Two Emerging Risk Factors in Atherosclerosis: Meta-Analysis Study and Systematic Review / M. Jalili, H. Nourmohammadi, K. Sayehmiri // *Infect Disord Drug Targets*. – 2022. – V. 22(1):e210921196697.

231. January, C.T. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation / C.T. January, L.S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Circulation*. – 2019. – V. 140. – P. 125–151.

232. Jialal, I. Underestimation of low-density lipoprotein-cholesterol with the Friedewald equation versus a direct homogenous low-density lipoprotein-cholesterol assay / I. Jialal, M. Inn, D. Siegel [et al.] // *Lab Med*. – 2017. – V. 48. – P. 220–224.

233. John, R.M. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy / R.M. John, G.F. Michaud, W.G. Stevenson // *Eur Heart J*. – 2018. – V. 39. – P. 3958–3960.

234. Jonas, D.E. Screening for atrial fibrillation with electrocardiography: evidence report and systematic review for the US preventive services task force / D.E. Jonas, L.C. Kahwati, J.D.Y. Yun // *JAMA*. – 2018. – V. 320. – P. 485–498.

235. Jordaens, L. A clinical approach to arrhythmias revisited in 2018 / L. Jordaens // *Neth Heart J*. – 2018. – V. 26. – P. 182–189.

236. Jukema, J.W. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. / J.W. Jukema, M. Szarek, L.E. Zijlstra [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2019. – V. 74(9). – P. 1167–1176.

237. Jung, H. Stroke risk stratification for atrial fibrillation patients with hypertrophic cardiomyopathy / H. Jung, J.H. Sung, P.S. Yang [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – V. 72. – P. 2409–2411.

238. Karam, B.S. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes / B.S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – V. 16. – P. 120.

239. Karlsson, L.O. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study) / L.O. Karlsson, S. Nilsson, M. Bang // *PLoS Med.* – 2018. – V. 15.

240. Katritsis, D.G. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE) / D.G. Katritsis, G. Boriani, F.G. Cosio [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – V. 39. – P. 1442–1445.

241. Katritsis, D.G. Revascularization in stable coronary disease: evidence and uncertainties / D.G. Katritsis, D.B. Mark, B.J. Gersh // *Nat Rev Cardiol.* – 2018. – V. 15. – P. 408–419.

242. Kerola, T. Modifiable predictors of ventricular ectopy in the community / T. Kerola, T.A. Dewland, E. Vittinghoff et al. // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V. 7.

243. Khan, A.A. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications / A.A. Khan, G.Y.H. Lip // *Cardiovasc Res.* – 2019. – V. 115. – P. 31–45.

244. Khan, S.U. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes / S.U. Khan, S. Talluri, H. Riaz [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2018. – V. 25. – P. 844–853.

245. Killu, A.M. Risk stratification for stroke in atrial fibrillation: a critique / A.M. Killu, C.B. Granger, B.J. Gersh // *Eur Heart J.* – 2019. – V. 40. – P. 1294–1302.

246. Kim, D. Ideal blood pressure in patients with atrial fibrillation / D. Kim, P.S. Yang, T.H. Kim [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 72. – P. 1233–1245.

247. Kim, D. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort / D. Kim, P.S. Yang, H.T. Yu [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – V. 40. – P. 2313–2323.



248. Kim, I.S. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / I.S. Kim, H.J. Kim, T.H. Kim // *J Cardiol.* – 2018. – V. 72. – P. 105–112.

249. Kim, T.H. Age threshold for ischemic stroke risk in atrial fibrillation / T.H. Kim, P.S. Yang, H.T. Yu [et al.] // *Stroke.* – 2018. – V. 49. – P. 1872–1879.

250. Kimura, Y. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis / Y. Kimura, D. Tsukui, H. Kono // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – P. 12394.

251. King, S. UK National Screening Committee Evidence summary for screening for atrial fibrillation in adults / S. King, A. Fitzgerald, C. Bartlett // 2019. – URL: <https://legacyscreening.phe.org.uk/atrialfibrillation>.

252. Kinjo, T. Atrial fibrillation newly diagnosed after a stroke: which came first, atrial fibrillation or stroke? [Electronic resource] / T. Kinjo, H. Tomita // *Journal of Xiangya Medicine.* – 2018. – V. 3. – P. 34-34. – Available from: <https://doi.org/10.21037/jxym.2018.09.03> (date of application 22.03.2022).

253. Kirchhof, P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – V. 37. – P. 2893–2962.

254. Kleindorfer, D.O. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association / D.O. Kleindorfer, A. Towfighi, S. Chaturvedi [et al.] // *Stroke.* – 2021. - № 52(7). – P. 364-467.

255. Klijn, C.J. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline / C.J. Klijn, M. Paciaroni, E. Berge [et al.] // *Eur Stroke J.* – 2019. – V. 4. – P. 198–223.

256. Ko, D. Proteomics profiling and risk of new-onset atrial fibrillation: Framingham Heart Study / D. Ko, M.D. Benson, D. Ngo [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2019. – V. 8.

257. Kochhauser, S. The impact of duration of atrial fibrillation recurrences on measures of health-related quality of life and symptoms / S. Kochhauser, J. Joza, V. Essebag [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 2016. – V. 39. – P. 166–72.

258. Konig, S. In-hospital mortality of patients with atrial arrhythmias: insights from the German-wide Helios hospital network of 161 502 patients and 34 025 arrhythmia-related procedures / S. Konig, L. Ueberham, E. Schuler [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – V. 39. – P. 3947–3957.

259. Korantzopoulos, P. Inflammation and atrial fibrillation: A comprehensive review / P.Korantzopoulos, K.P.Letsas, G.Tse et al. // *J Arrhythm.* – 2018. – V. 34(4). – P. 394-401.

260. Kotecha, D. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins / D.Kotecha, C.S.Lam, D.J.Van Veldhuisen // *J Am Coll Cardiol.* – 2016. – V. 68. – P. 2217–2228.

261. Kronenberg, F. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society / F. Kronenberg, S. Mora, ESG. Stroes // *Atherosclerosis.* - 2023 Jun. - №374. – P. 107-120.

262. Kupper, N. Type D personality affects health-related quality of life in patients with lone atrial fibrillation by increasing symptoms related to sympathetic activation / N.Kupper, K.van den Broek, E.Haagh et al. // *J Psychosom Res.* – 2018. – V. 115. – P. 44–52.

263. Lahdenoja, O. Atrial fibrillation detection via accelerometer and gyroscope of a smartphone / O.Lahdenoja, T.Hurnanen, Z.Iftikhar et al. // *IEEE J Biomed Health Inform.* – 2018. – V. 22. – P. 108–118.

264. Lakkireddy, D. Elevated left atrial volume index predicts incident atrial fibrillation after typical right atrial flutter ablation [Electronic resource] / D. Lakkireddy // *Journal of Atrial Fibrillation.* – 2020. – V. 14, № 1. – Available from: <https://doi.org/10.4022/jafib.20200485> (date of application 22.03.2022).

265. Lampert, R. Screening for atrial fibrillation using smartphone-based technology and layperson volunteers: high-tech meets community participatory research

for the best of both worlds / R.Lampert // Heart Rhythm. – 2018. – V. 15. – P. 1312–1313.

266. Landmesser, U. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk / U. Landmesser, M.J. Chapman, M. Farnier [et al.] // Eur Heart J. – 2017. – V. 38. – P. 2245–2255.

267. Lane, D.A. Atrial fibrillation patient preferences for oral anticoagulation and stroke knowledge: results of a conjoint analysis / D.A. Lane, J. Meyerhoff, U. Rohner [et al.] // Clin Cardiol. – 2018. – V. 41. – P. 855–861.

268. Langlois, M.R. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM / M.R. Langlois, M.J. Chapman, C. Cobbaert [et al.] // Clin Chem. – 2018. – V. 64. – P. 1006–1033.

269. Lazzerini, P.E. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis / P.E. Lazzerini, P.L. Capecchi, F. Laghi-Pasini // Eur Heart J. – 2017. – V. 38. – P. 1717–1727.

270. Lee, A. Ventricular ectopy in the context of left ventricular systolic dysfunction: risk factors and outcomes following catheter ablation / A. Lee, R. Denman, H.M. Haqqani // Heart Lung Circ. – 2019. – V. 28. – P. 379–388.

271. Lee, A.K.Y. Outcomes of untreated frequent premature ventricular complexes with normal left ventricular function / A.K.Y. Lee, J. Andrade, N.M. Hawkins [et al.] // Heart. – 2019. – V. 105. – P. 1408-1413.

272. Li, C. Multifaceted role of ferroptosis in cardiovascular disease / C. Li, X. Zhu, J. Chen [et al.] // Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). - 2023 Feb 25. – V. 55(2). – P. 183-193.

273. Li, K.H.C. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review / K.H.C. Li, F.A. White, T. Tipoe [et al.] // JMIR Mhealth Uhealth. – 2019. – V. 7.

274. Lin, J.S. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force / J.S. Lin, C.V. Evans, E. Johnson [et al.] // *JAMA*. – 2018. – V. 320. – P. 281–297.

275. Lindberg, T. Older individuals' need for knowledge and follow-up about their chronic atrial fibrillation, lifelong medical treatment and medical controls / T. Lindberg, J. Sanmartin Berglund, S. Elmstahl [et al.] // *Scand J Caring Sci*. – 2017. – V. 31. – P. 1022–1030.

276. Link, M.S. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial (Effective Anticoagulation With Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) / M.S. Link, R.P. Giugliano, C.T. Ruff [et al.] // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2017. – V. 10.

277. Linker, D.T. Selective screening for atrial fibrillation using multivariable risk models / D.T. Linker, T.B. Murphy, A.H. Mokdad // *Heart*. – 2018. – V. 104. – P. 1492–1499.

278. Lip, G.Y.H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) / G.Y.H. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.] // *Europace*. – 2017. – V. 19. – P. 891–911.

279. Loomba, R.S. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what are risk factors for specific arrhythmias? / R.S. Loomba, M.W. Buelow, S. Aggarwal [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2017. – V. 40. – P. 353–361.

280. Lown, M. Should we screen for atrial fibrillation? / M. Lown, P. Moran // *BMJ*. – 2019. – V. 364. – P. 143.

281. Luebbert, J. Premature ventricular complexes in apparently normal hearts / J. Luebbert, D. Auberson, F. Marchlinski // *Card Electrophysiol Clin*. – 2016. – V. 8. – P. 503–514.

282. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano // *European Heart Journal*. – 2020. – V. 41, № 1. – P. 111–188.

283. Martínez-Revelles, S. Lysyl oxidase induces vascular oxidative stress and contributes to arterial stiffness and abnormal elastin structure in hypertension: role of p38MAPK / S. Martínez-Revelles, A.B. García-Redondo, M.S. Avendaño [et al.] // *Antioxid. Redox Signal*. – 2017. – V. 27. – P. 379–397.

284. Masana, L. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment / L. Masana, N. Plana, N. Andreychuk // *Pharmacol Res*. - 2023 Apr. – V. 190. – P. 106738.

285. McDermott, M.M. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events / M.M. McDermott, C.M. Kramer, L. Tian [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2017. – V. 10. – P. 1003–1012.

286. McDonagh, T.A. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / T.A.McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – V. 42(36). – P. 3599–3726.

287. Melnikov, I. Monomeric C-Reactive Protein in Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Advances and Perspectives / I. Melnikov, S. Kozlov, O. Saburova [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 20. – V. 24(3). – P. 2079.

288. Michniewicz, E. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – double trouble / E. Michniewicz, E. Mlodawska, P. Lopatowska [et al.] // *Adv Med Sci*. – 2018. – V. 63. – P. 30–35.

289. Močnik, M. Lipid Biomarkers and Atherosclerosis-Old and New in Cardiovascular Risk in Childhood / M. Močnik, N. Marčun Varda // *Int J Mol Sci*. - 2023 Jan 23. – V. 24(3). – P. 2237.

290. Mortensen, M.B. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA / M.B. Mortensen, E. Falk, D. Li [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2018. – V. 11. – P. 221–230.

291. Nadel, J. Arterial myeloperoxidase in the detection and treatment of vulnerable atherosclerotic plaque: a new dawn for an old light / J. Nadel, A. Jabbour, R. Stocker // *Cardiovasc Res*. - 2023 Mar 17. – V. 119(1). – P.112-120.

292. O'Donoghue, M.L. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk / M.L. O'Donoghue, S. Fazio, R.P. Giugliano [et al.] // *Circulation*. – 2019. – V. 139. – P. 1483–1492.

293. Overvad, T.F. Stroke risk stratification: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VA or CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc? / T.F. Overvad, T.S. Potpara, P.B. Nielsen // *Heart Lung Circ*. – 2019. – V. 28. – P. 14-15.

294. Paciullo, F. Choice and outcomes of rate control versus rhythm control in elderly patients with atrial fibrillation: a report from the REPOSI study / F. Paciullo, M. Proietti, V. Bianconi [et al.] // *Drugs Aging*. – 2018. – V. 35. – P. 365-373.

295. Parums, D.V. Editorial: The 2021 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the Real-World Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) [Electronic resource] / D. V. Parums // *Medical Science Monitor*. – 2021. – V. 27. – Available from: <https://doi.org/10.12659/msm.935172> (date of application 22.03.2022).

296. Perrotta, I. Atherosclerosis: From Molecular Biology to Therapeutic Perspective 3.0 / I. Perrotta // *Int J Mol Sci*. - 2023 Apr 7. - №24(8). - P. 6897.

297. Pintó, X. Remnant cholesterol, vascular risk, and prevention of atherosclerosis / X. Pintó, M. Fanlo, V. Esteve [at al.] Grupo de Trabajo Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) // *Clin Investig Arterioscler*. - 2023 Jul-Aug. – V. 35(4). – P. 206-217.

298. Rodriguez-Porcel, M. Studies on Atherosclerosis. Oxidative Stress in Applied Basic Research and Clinical Practice -1st Edn. / M. Rodriguez-Porcel, A.R. Chade, J.D. Miller // Berlin: Springer. – 2017. – 432 p.

299. Rohla, M. Risk factors for thromboembolic and bleeding events in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the prospective, multicentre observational PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF) / M. Rohla, T.W. Weiss, L. Pecun [et al.] // *BMJ Open*. – 2019. – V. 9.

300. Rozich, J.D. Atrial Fibrillation Ablation: When and Why? [Electronic resource] / J.D. Rozich // *Cardiology: Open Access*. – 2020. – V. 5, № 3. – Available from: <https://doi.org/10.33140/coa.05.03.03> (date of application 22.03.2022).

301. Schnabel, R.B. 50-Year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X. Yin, P. Gona // *Lancet*. – 2015. – V. 386. – P. 154–162.

302. Seidelmann, S.B. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis / S.B. Seidelmann, B. Claggett, S. Cheng [et al.] // *Lancet Public Health*. – 2018. – V. 3. – P. 419–428.

303. Seligman, W.H. Development of an international standard set of outcome measures for patients with atrial fibrillation: a report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) atrial fibrillation working group / W.H. Seligman, Z. Das-Gupta, A.O. Jobi-Odeneye [et al.] // *Eur Heart J*. – 2020. – V. 41. – P. 1132–1140.

304. Senders, M.L. Targeting myeloperoxidase in inflammatory atherosclerosis / M.L. Senders, W.J.M. Mulder // *European Heart Journal*. – 2018. – V. 39, № 35. – P. 3311–3313.

305. Sepehri Shamloo, A. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management / A. Sepehri Shamloo, A. Bollmann, N. Dagres [et al.] // *Clin Res Cardiol*. – 2020. – V. 109. – P. 957–966.

306. Shin, S.Y. Identification of markers associated with development of stroke in ‘clinically low-risk’ atrial fibrillation patients / S.Y. Shin, S.J. Han, J.S. Kim [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – V. 8.

307. Sillesen, H. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans / H. Sillesen, S. Sartori, B. Sandholt [et al.] // *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging*. – 2018. – V. 19. – P. 1042–1050.

308. Spannella, F. Prevalence and control of dyslipidemia in patients referred for high blood pressure: the disregarded "double-trouble" lipid profile in overweight / F. Spannella, F. Giuliotti, C. Di Pentima [et al.] // *Obese. Adv Ther.* – 2019. – V. 36(6). – P. 1426-1437.
309. Staerk, L. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes / L. Staerk, J.A. Sherer, D. Ko [et al.] // *Circ Res.* – 2017. – V. 120. – P. 1501–1517.
310. Staerk, L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study / L. Staerk, B. Wang, S.R. Preis [et al.] // *BMJ.* – 2018. – V. 361.
311. Steinberg, B.A. Patient-reported outcomes in atrial fibrillation research: results of a Clinicaltrials.gov analysis / B.A. Steinberg, P. Dorian, K.J. Anstrom [et al.] // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2019. – V. 5. – P. 599–605.
312. Streur, M. Symptom clusters in adults with chronic atrial fibrillation / M. Streur, S.J. Ratcliffe, J. Ball [et al.] // *J Cardiovasc Nurs.* – 2017. – V. 32. – P. 296–303.
313. Suba, S. Clinical significance of premature ventricular contraction among adult patients: protocol for a scoping review / S. Suba, M.M. Pelter // *Systematic Reviews.* – 2019. – V. 8, № 254.
314. Sung, R. Spectrum of fascicular arrhythmias / R. Sung, M. Scheinman // *Card Electrophysiol Clin.* – 2016. – V. 8. – P. 567–580.
315. Suzuki, A. Circulating intermediate CD14 + +CD16 + monocytes are increased in patients with atrial fibrillation and reflect the functional remodelling of the left atrium / A. Suzuki, K. Fukuzawa, T. Yamashita [et al.] // *Europace.* – 2017. – V. 19. – P. 40–47.
316. Svensson, T. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores / T. Svensson, M. Kitlinski, G. Engstrom [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – V. 7.
317. Tabas, I. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis / I. Tabas, A.H. Lichtman // *Immunity.* – 2017. – V. 47. – P. 621–634.



318. Theou, O. Frailty, hospitalization, and mortality in residential aged care / O. Theou, J.K. Sluggett, J.S. Bell [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2018. – V. 73. – P. 1090–1096.
319. Thomas, M.R. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease / M.R. Thomas, G.Y. Lip // *Circ Res.* – 2017. – V. 120. – P. 133–149.
320. Timmis, A. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019 / A. Timmis, N. Townsend, C.P. Gale [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – V. 41. – P. 12–85.
321. Timmis, A. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017 / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale [et al.] // *Eur Heart J.* – 2018. – V. 39. – P. 508–579.
322. Tomasdottir, M. Risk of ischemic stroke and utility of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score in women and men with atrial fibrillation / M. Tomasdottir, L. Friberg, Z. Hijazi [et al.] // *Clin Cardiol.* – 2019. – V. 42. – P. 1003–1009.
323. Tsimikas, S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies / S. Tsimikas // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – V. 69. – P. 692–711.
324. Turakhia, M.P. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States / M.P. Turakhia, J. Shafrin, K. Bogner [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – V. 13.
325. Uchmanowicz, I. Optimising implementation of European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: what is needed? [Electronic resource] / I. Uchmanowicz // *European Journal of Preventive Cardiology.* – 2020. – V. 28, № 4. – P. 426-431. – Available from: <https://doi.org/10.1177/2047487320926776> (date of application 22.03.2022).
326. Ugowe, F.E. Atrial fibrillation and mortality risk: seeing the big picture / F.E. Ugowe, L.Rn. Jackson // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* – 2019. – V. 5. – P. 6–7.
327. van der Valk, F.M. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans / F.M. van der Valk, S. Bekkering, J. Kroon [et al.] // *Circulation.* – 2016. – V. 134. – P. 611–624.

328. Van Gelder, I.C. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT / I.C. Van Gelder, J.S. Healey, H. Crijns [et al.] // *Eur Heart J.* – 2017. – V. 38. – P. 1339–1344.

329. Van Gelder, I.C. Rate control in atrial fibrillation / I.C. Van Gelder, M. Rienstra, H.J.Crijns [et al.] // *Lancet.* – 2016. – V. 388. – P. 818–828.

330. Villani, E.R. Frailty and atrial fibrillation: a systematic review / E.R. Villani, A.M. Tummolo, K. Palmer [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2018. – V. 56. – P. 33–38.

331. Vinchi, F. Atherosclerosis is aggravated by iron overload and ameliorated by dietary and pharmacological iron restriction / F. Vinchi, G. Porto, A. Simmelbauer // *Eur Heart J.* - 2020 Jul 21. – V. 41(28). – P. 2681-2695.

332. Visseren, F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *European Heart Journal.* – 2021. – V. 42, № 34. – P. 3227-3337.

333. von Rotz, M. Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults / M. von Rotz, S. Aeschbacher, M.Bossard [et al.] // *Heart.* – 2017. – V. 103. – P. 702–707.

334. Walters, T.E. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions / T.E. Walters, D. Rahmutula, J. Szilagyi [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – V. 72(23 Pt A). – P. 2870–2882.

335. Weber, C. Therapeutic strategies for atherosclerosis and atherothrombosis: past, present and future / C. Weber, L. Badimon, F. Mach [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2017. – V. 117. – P. 1258–1264.

336. Weijs, B. Idiopathic atrial fibrillation patients rapidly outgrow their low thromboembolic risk: a 10-year follow-up study / B. Weijs, E. Dudink, C.B. de Vos [et al.] // *Neth Heart J.* – 2019. – V. 27. – P. 487–497.

337. Weymann, A. Predictive role of coagulation, fibrinolytic, and endothelial markers in patients with atrial fibrillation, stroke, and thromboembolism: a meta-analysis,

meta-regression, and systematic review / A. Weymann, A. Sabashnikov, S. Ali-Hasan-Al-Saegh [et al.] // *Med Sci Monit Basic Res.* – 2017. – V. 23. – P. 97–140.

338. Whelton, S.P. Associations between lipids and subclinical coronary atherosclerosis / S.P. Whelton, J.A. Deal, M. Zikusoka [et al.] // *AIDS.* – 2019. – V. 33(6). – P. 1053-1061.

339. Welton, N.J. Screening strategies for atrial fibrillation: a systematic review and cost-effectiveness analysis / N.J. Welton, A. McAleenan, H.H. Thom [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2017. – V. 21. – P. 1–236.

340. Wilkinson, C. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis / C. Wilkinson, O. Todd, A. Clegg [et al.] // *Age Ageing.* – 2019. – V. 48. – P. 196–203.

341. Williams, B. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – V. 36. – P. 1953–2041.

342. Wojtasińska, A. Novel insights into the molecular mechanisms of atherosclerosis / A. Wojtasińska, W. Frąk, W. Lisińska [et al.] // *Int J Mol Sci.* - 2023 Aug 30. - №24(17). – P. 13434.

343. Wolf, D. Immunity and inflammation in atherosclerosis / D. Wolf, K. Ley // *Circ Res.* 2019 Jan 18. – V. 124(2). – P. 315-327.

344. Wolf, P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. Kannel // *Stroke.* – 1991. – V. 22. – P. 983–988.

345. Wu, V.C. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation / V.C. Wu, M. Wu, V. Aboyans [et al.] // *Heart.* – 2020. – V. 106. – P. 534–540.

346. Yaghi, S. Stratifying stroke risk in atrial fibrillation: beyond clinical risk scores / S. Yaghi, H. Kamel // *Stroke.* – 2017. – V. 48. – P. 2665–2670.

347. Yang, J. The emerging role of CircRNAs in atherosclerosis / J. Yang, S. Rong // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2023. - №21(1). – P. 26-41.

348. Yao, X. Comparison of the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, CHADS<sub>2</sub>, HAS-BLED, ORBIT, and ATRIA risk scores in predicting non-vitamin K antagonist oral anticoagulants-associated bleeding in patients with atrial fibrillation / X. Yao, B.J. Gersh, L.R. Sangaralingham [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2017. – V. 120. – P. 1549–1556.

349. Yoon, M. Dynamic changes of CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study / M. Yoon, P.S. Yang, E. Jang [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2018. – V. 118. – P. 1296–1304.

350. Yoon, M. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study / M. Yoon, P.S. Yang, E. Jang [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2019. – V. 19. – P. 1695–1703.

351. Yoshida, Y. Subclinical left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias in older adults with normal ejection fraction / Y. Yoshida, Z. Jin, K. Nakanishi [et al.] // *J Am Heart Assoc.* - 2023 Aug 15. – V. 12(16):e030274.

352. Zhu, W. Meta-analysis of ATRIA versus CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation / W. Zhu, L. Fu, Y. Ding [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – V. 227. – P. 436–442.

353. Zhu, Y. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation / Y. Zhu, X. Xian, Z. Wang Z [et al.] // *Biomolecules.* - 2018 Aug 23. - № 8(3). - P. 80.

354. Ziff, O.J. The interplay between atrial fibrillation and heart failure on long-term mortality and length of stay: insights from the United Kingdom ACALM registry / O.J. Ziff, P.R. Carter, J. McGowan [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2018. – V. 252. – P. 117–121.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Пример протокола трансторакальной ЭхоКГ



**ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России**  
**Клиники Самарского государственного медицинского университета**  
**Отделение Функциональной и Ультразвуковой диагностики**  
**Пр-т К.Маркса 165-Б т. 276-78-23**

#### Эхокардиографическое исследование

ФИО: В

Возраст: 1959 г.р. Дата исследования: 27.09.2019

Площадь поверхности тела: 1.69. Сердечный ритм: Правильный. Качество визуализации: Удовлетворительная

Камера	Параметр	Результат	Нормальное значение	
Левый желудочек	Толщина МЖП в диастолу (мм)	10		
	Толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (мм)	8		
	Конечно-диастолический размер ЛЖ (мм)	59	58,4 (М), 52,2 (Ж)	
	Конечно-систолический размер ЛЖ (мм)	42	39,8 (М), 34,8 (Ж)	
	Относительная толщина стенки ЛЖ	0.27	0,42	
	Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	128	102 (М), 88 (Ж)	
	Конечно диастолический объём (мл)	177		
	Конечно систолический объём (мл)	82		
	КДО/BSA (мл/м <sup>2</sup> )	105	<75(М), <62(Ж)	
	КСО/BSA (мл/м <sup>2</sup> )	49	<32(М), <25(Ж)	
	Фракция изгнания ЛЖ по Симпсону (%)	54	52 (М), 54(Ж)	
Ударный объём по Допплеру (мл)		>35		
	Глобальный продольный стрейн ЛЖ (%)		>20	
Диастолическая функция ЛЖ	E/A	0.5	От 0.8 до 2	
	Время замедления (мс)		От 160 до 220	
	E(м/с)	0.39		
	e' септальный (м/с)	0.05	>7	
	e' латеральный (м/с)	0.04	>10	
	Среднее E/e'	9	<8	
Левое предсердие	Индекс максимального объёма левого предсердия(мл/м <sup>2</sup> )	17	<34	
<b>Стенки/сегменты</b>	<b>Базальные</b>	<b>Средние</b>	<b>Апикальные</b>	<b>Верхушка</b>
<b>Переднеперегородочный</b>	Нормокинез	Нормокинез	<b>Передний</b>	Нормокинез
<b>Передний</b>	Нормокинез	Нормокинез		
<b>Переднебоковой</b>	Нормокинез	Нормокинез	<b>Боковой</b>	Нормокинез
<b>Заднебоковой</b>	Гипокинез	Акинез		
<b>Нижний</b>	Акинез	Акинез	<b>Нижний</b>	Нормокинез
<b>Нижнеперегородочный</b>	Акинез	Нормокинез	<b>Переднеперегородочный</b>	Нормокинез
Индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ - 1.5				

Приложение 1. Пример протокола трансторакальной ЭхоКГ (продолжение)

Аорта (индексированные показатели)	Кольцо/BSA (мм/м <sup>2</sup> )	11	14 (М, Ж)
	Синусы Вальсальвы/BSA (мм/м <sup>2</sup> )	20	19 (М), 20 (Ж)
	Синотубулярное соединение/BSA (мм/м <sup>2</sup> )	17	17(М, Ж)
	Проксимальная восходящая аорта/BSA (мм/м <sup>2</sup> )	21	17 (М), 19 (Ж)
Правый желудочек	Базальный диаметр (мм)		<42
	Средний диаметр (мм)		<36
	Выносящий тракт, проксимальный диаметр (мм)	27	<36
	Выносящий тракт, дистальный диаметр (мм)	27	<28
	TAPSE (мм)		>17
	Фракционное уменьшение площади (%)		>35
	Глобальный продольный стрейн свободной стенки ПЖ (%)		>23
Правое предсердие	Индекс максимального объема правого предсердия(мл/м <sup>2</sup> )	14	< 30(М) < 28(Ж)
Нижняя полая вена	Диаметр (мм)	20	<21
	Спадение при дыхании(%)	60	>50
Трикуспидальная регургитация	Скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	2.44	<2,8
	Предполагаемое систолическое давление в легочной артерии	28.8	<31

**Митральный клапан:** Описание клапанного аппарата - Не изменен

Митральная регургитация I степени. Площадь эффективного отверстия регургитации EROA (мм<sup>2</sup>) - 0.18.

**Аортальный клапан:** Описание клапанного аппарата - Не изменен

Аортальная регургитация I степени. Vena contracta (мм) - 2.5.

Максимальный градиент давления (mmHg) - 8.

**Трикуспидальный клапан:** Описание клапанного аппарата - Не изменен, регургитация I степени.

**Клапан легочной артерии:** Описание клапанного аппарата - Не изменен, регургитация I степени.

**Заключение:** Аортальная регургитация I степени. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка.

Дилатация левого желудочка. Диастолическая функция не нарушена. Нарушения локальной сократимости ЛЖ. Нормальное давление в легочной артерии.

Врач:







## Приложение 4. Вариант протокола суточного мониторирования ЭКГ

ФГБОУ ВО СамГМУ Клиники

### ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ

3622. Т, дата рожд. 12.04.1961, возраст 57 лет, пол: муж.

Конституция: **Нормостеник**

#### ПРОТОКОЛ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Мониторирование ЭКГ проводилось с 26.02.2019 9:12 по 27.02.2019 8:05.

Длительность мониторирования: 22:53. Регистрировались отведения: V2, V5, avF

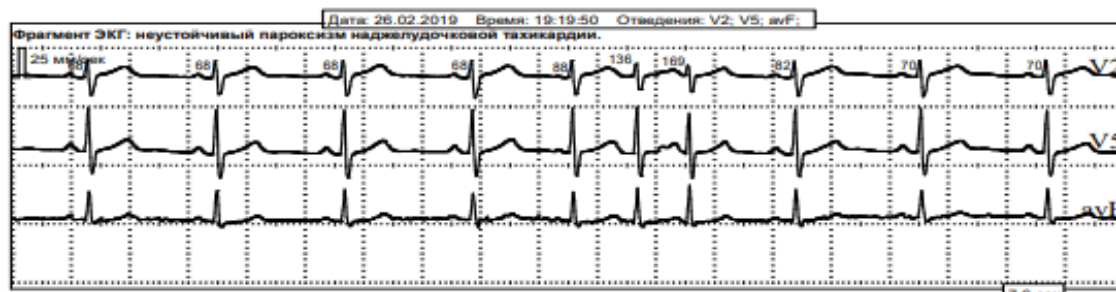
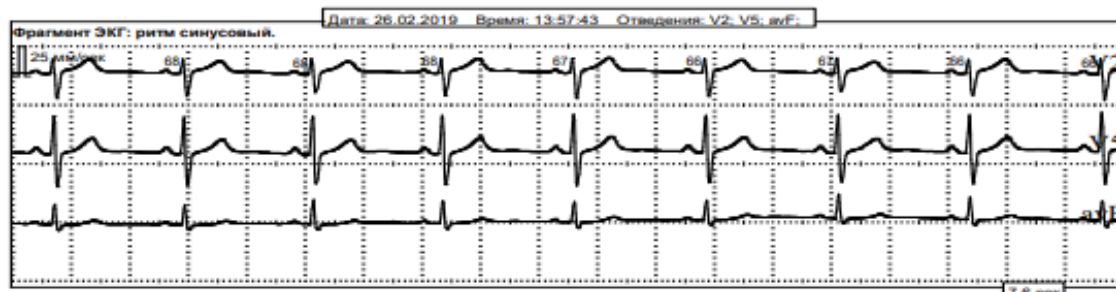
За время исследования было проанализировано 99797 комплексов QRST.

Из них к артефактам отнесено 0.1%

#### РИТМ

Основной ритм - **синусовый**

Ритм	Продолж. (ч:м:с)	%от общ. продолж.	Количество эпизодов			Длительность максимального эпизода	ЧСС		
			всего	днем	ночью		мин	ср.	макс
синусовый	22:52:26	99.96				12:45:07	57	73	120
наджелудочковая тахикардия	00:02	0	1	1		02сек(3компл) в 19:19:50	151	151	151



#### ЧСС

	мин		средн	макс	
ночь	57	ритм Синусовый, в 5:26:22	68	120	ритм Синусовый, в 4:15:41
день	60	ритм Синусовый, в 20:29:17	75	151	ритм Надж.тахикардия, в 19:19:51
всё время	57	ритм Синусовый, в 5:26:22	73	151	ритм Надж.тахикардия, в 19:19:51

Продолжительность тахикардии **02:29:31:**

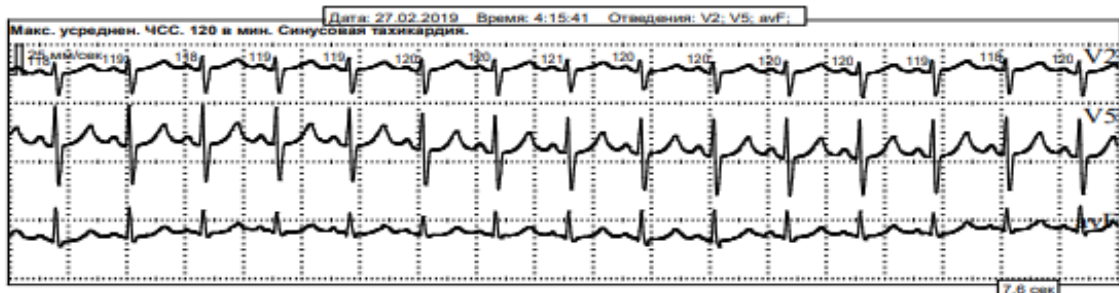
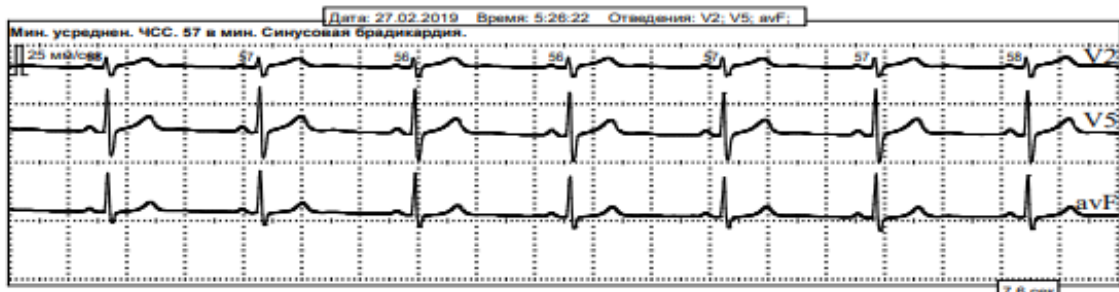
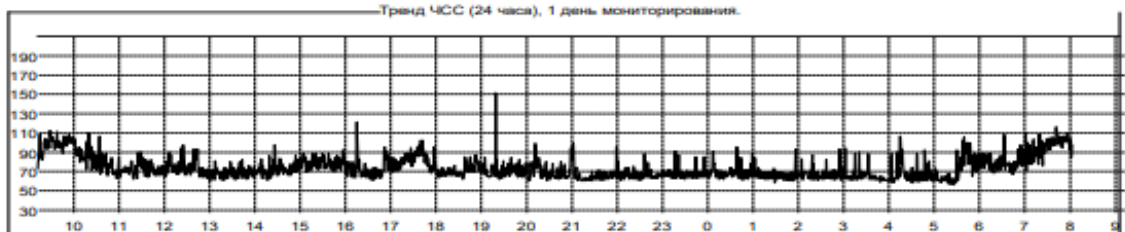
- от 90 до 100 уд/мин **01:28:25 (днём - 01:13:05, ночью - 00:15:20)**
- от 100 до 120 уд/мин **01:00:50 (днём - 00:56:45, ночью - 00:04:05)**
- от 120 до 150 уд/мин **00:15 (днём - 00:00:05, ночью - 00:00:10)**
- больше 150 уд/мин **00:01 (все эпизоды днем)**

Циркадный индекс равен **1.10**(норма 1.24-1.44)

## Приложение 4. Вариант протокола суточного мониторирования ЭКГ (продолжение)

	Итого	день	ночь	09:12-10:00	10:00-11:00	11:00-12:00	12:00-13:00	13:00-14:00	14:00-15:00	15:00-16:00	16:00-17:00	17:00-18:00	18:00-19:00
Мин.ЧСС	57	60	57	73	63	61	62	61	61	67	62	65	63
Ср. ЧСС	74	75	68	99	81	71	73	67	71	78	72	82	69
Макс.ЧСС	151	151	120	116	112	90	100	81	96	92	120	107	89
90-100 уд/мин	01:28:25	01:13:05	00:15:20	16:55	09:10	00:05	01:50		00:40	00:30	04:15	08:55	
100-120 уд/мин	01:00:50	00:56:45	00:04:05	26:30	02:55		00:10				00:45	01:55	
120-150 уд/мин	00:15	00:00:05	00:00:10								00:05		
>150 уд/мин	00:01	00:00:01											

	19:00-20:00	20:00-21:00	21:00-22:00	22:00-23:00	23:00-00:00	00:00-01:00	01:00-02:00	02:00-03:00	03:00-04:00	04:00-05:00	05:00-06:00	06:00-07:00	07:00-08:00	08:00-08:04
Мин.ЧСС	62	60	61	62	62	62	61	61	60	58	57	67	69	84
Ср. ЧСС	68	69	66	66	67	67	65	65	65	65	72	79	96	101
Макс.ЧСС	151	99	107	89	90	95	93	97	94	120	111	108	116	117
90-100 уд/мин		01:25	02:20		00:10	00:30	00:10	00:25	00:15	01:20	07:10	05:20	25:20	01:40
100-120 уд/мин			00:30							01:20	01:45	01:00	21:45	02:15
120-150 уд/мин										00:10				
>150 уд/мин	00:01													



### НАРУШЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПРОВОДИМОСТИ

Эпизодов преходящих нарушений проводимости не зарегистрировано

Единичных преходящих нарушений проводимости не зарегистрировано

### НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Всего выявлено **19** наджелудочковых экстрасистол: **13** днем и **6** ночью.

Интервал сцепления от **0.39**сек. (в 7:01:42) до **0.83**сек. (в 16:23:05)

Максимальная частота экстрасистол **4 в час** с 04:00 до 05:00.

По типу:

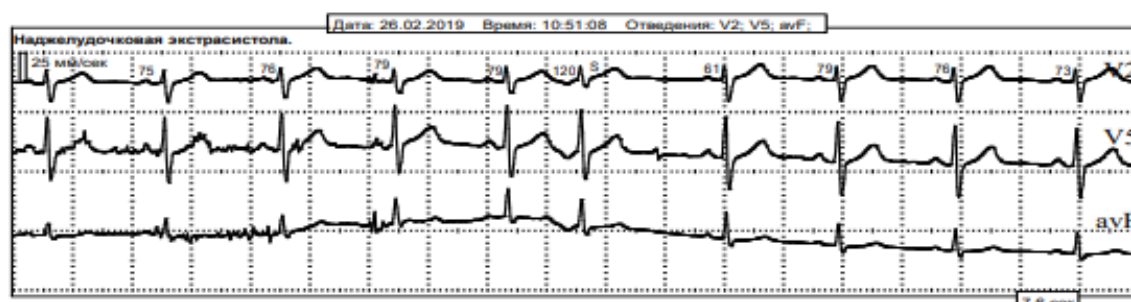
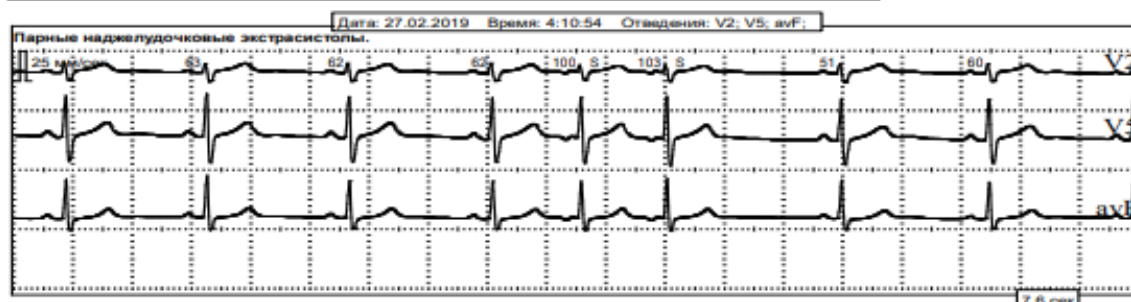
- Одиночных **13** (4 ночью), макс. количество в час - **3** с 12:00 до 13:00.

## Приложение 4. Вариант протокола суточного мониторирования ЭКГ (продолжение)

- Пар наджелудочковых экстрасистол **3 (1 ночью)**, макс. количество в час - **1** с 09:12 до 10:00.

	Итого	день	ночь	09:12-10:00	10:00-11:00	11:00-12:00	12:00-13:00	13:00-14:00	14:00-15:00	15:00-16:00	16:00-17:00	17:00-18:00	18:00-19:00
Отдел.	13	9	4	1	1		3	1			1	1	
Пары	3	2	1	1									
Всего	19	13	6	3	1		3	1			1	1	

	19:00-20:00	20:00-21:00	21:00-22:00	22:00-23:00	23:00-00:00	00:00-01:00	01:00-02:00	02:00-03:00	03:00-04:00	04:00-05:00	05:00-06:00	06:00-07:00	07:00-08:00	08:00-08:04
Отдел.							1			2		1		1
Пары										1			1	
Всего							1			4		1	2	1



### ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКТОПИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Всего выявлено **1376** желудочковых экстрасистол: **936** днем и **440** ночью.

Интервал сцепления от **0.56** сек. (в 11:28:01) до **0.88** сек. (в 1:39:32)

Максимальная частота экстрасистол **112 в час** с 15:00 до 16:00

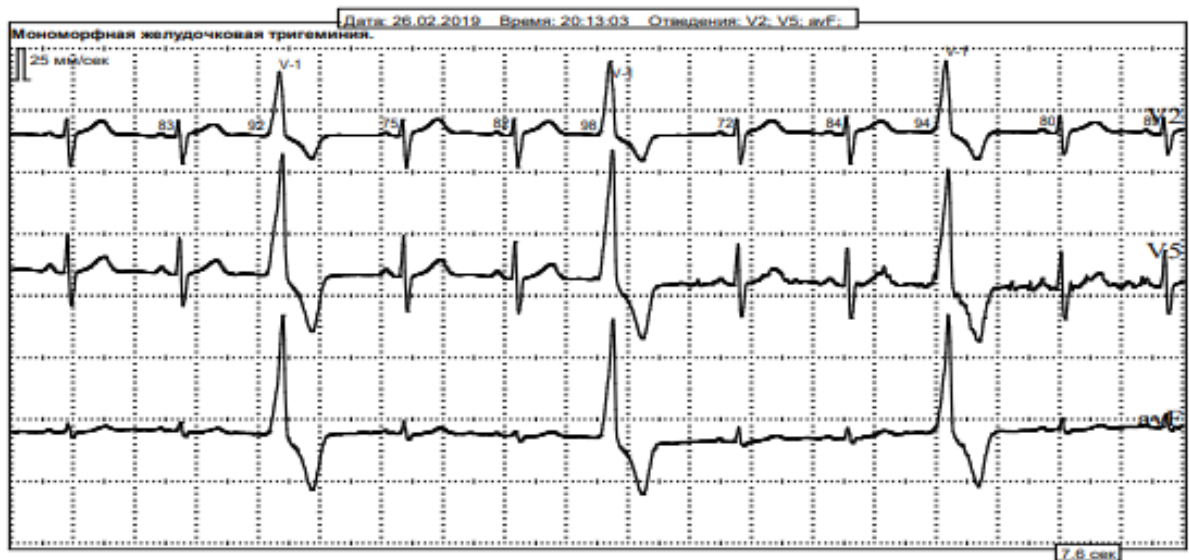
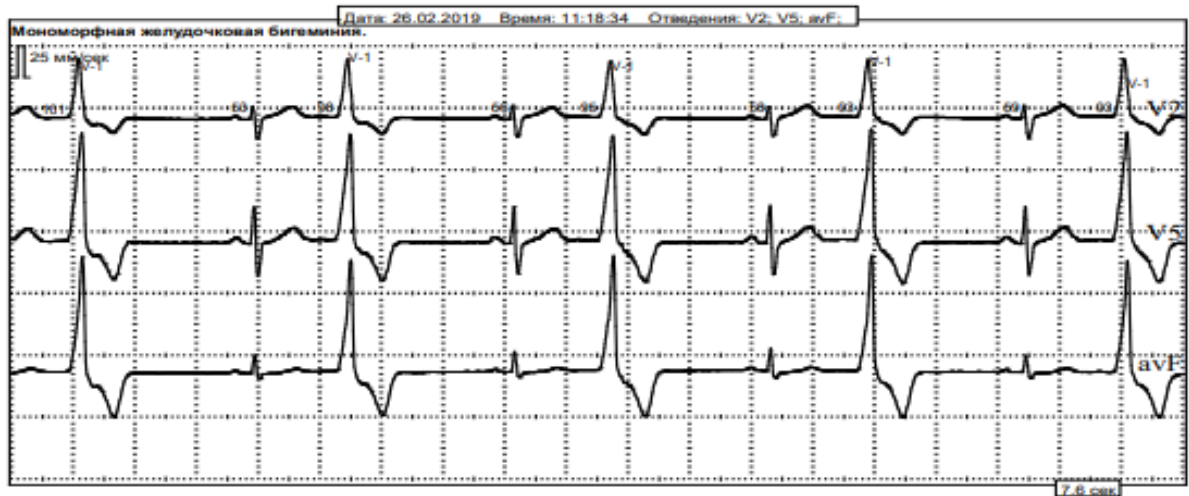
Из них:

- Одиночных **1274 (436 ночью)**, макс. количество в час - **106** с 15:00 до 16:00.
- По типу бигеминия **62 (днем)** в 13 эпизодах. Максимальный эпизод из **17** экстрасистол (**27** сек) в 11:13:23.
- По типу тригеминия **14 (4 ночью)** в 4 эпизодах (**1** ночью). Максимальный эпизод из **4** экстрасистол (**6** сек) в 20:12:50.
- По типу квадригеминия **26 (днем)** в 7 эпизодах. Максимальный эпизод из **5** экстрасистол (**13** сек) в 18:56:40.

	Итого	день	ночь	09:12-10:00	10:00-11:00	11:00-12:00	12:00-13:00	13:00-14:00	14:00-15:00	15:00-16:00	16:00-17:00	17:00-18:00	18:00-19:00
Отдельн.	1274	838	436	64	64	30	15	17	42	106	78	77	88
Бигем.	62	62			3	31			3	3	7	9	6
Триг.	14	10	4							3			
Квадр.	26	26											13
Итого ед.ЖЭ	1376	936	440	64	67	61	15	17	45	112	85	86	107
Всего	1376	936	440	64	67	61	15	17	45	112	85	86	107

	19:00-20:00	20:00-21:00	21:00-22:00	22:00-23:00	23:00-00:00	00:00-01:00	01:00-02:00	02:00-03:00	03:00-04:00	04:00-05:00	05:00-06:00	06:00-07:00	07:00-08:00	08:00-08:04
Отдельн.	34	52	71	35	57	44	72	97	28	26	57	55	58	7
Бигем.														
Триг.		7								4				
Квадр.	4	9												
Итого ед.ЖЭ	38	68	71	35	57	44	72	97	28	26	61	55	58	7
Всего	38	68	71	35	57	44	72	97	28	26	61	55	58	7

Приложение 4. Вариант протокола суточного мониторинга ЭКГ  
(продолжение)



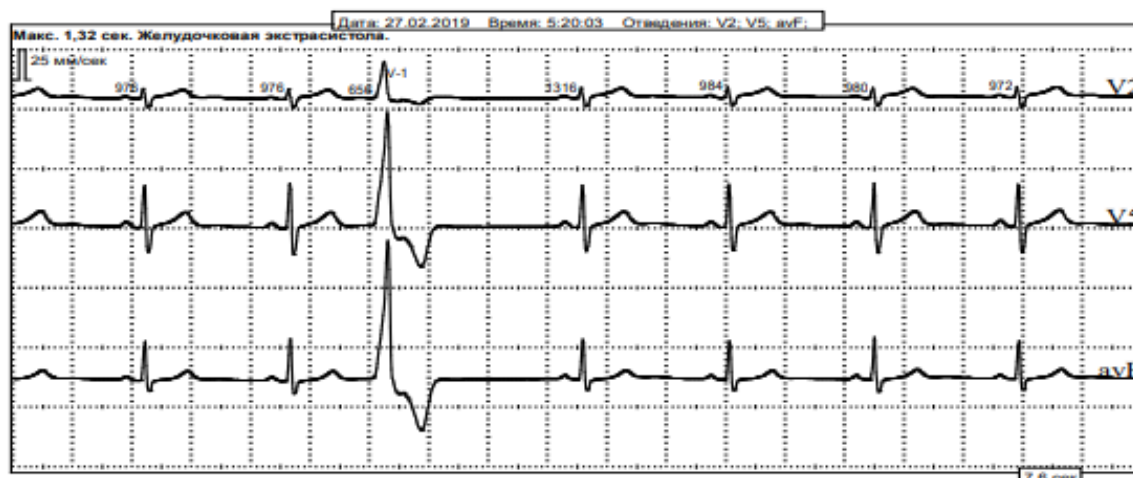
**ПАУЗЫ (ВЫПАДЕНИЯ QRS)**

Блокады не выявлены.

Максимальный RR 1.32 сек. в 5:20:03



## Приложение 4. Вариант протокола суточного мониторирования ЭКГ (продолжение)



### ДИНАМИКА ИНТЕРВАЛА PQ

Эпизодов увеличения интервала PQ не выявлено. Максимальный PQ **0.20** сек. в 9:20:51 на фоне ЧСС=101 уд/мин. Эпизодов укорочения интервала PQ не зарегистрировано. Минимальный PQ **0.12** сек. в 21:01:03 на фоне ЧСС=96 уд/мин.

### ДИНАМИКА ST-T

Отклонения сегмента ST не зафиксированы

### ДИНАМИКА ИНТЕРВАЛА QT

Периодов увеличения интервала QT относительно порога **0.53** сек. не зарегистрировано. Максимальная продолжительность интервала QT=0.41сек. в 4:08:32(ЧСС=61 уд/мин. QTс=40 сек.). Максимальный QTс=0.60сек. в 19:19:56).

Периодов укорочения интервала QT не выявлено.

Среднесуточная длительность интервалов: QT=0.36сек., QTс=0.40сек.

### ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА

#### Анализ ВРС за всё время мониторирования

Временной анализ ВРС

	Описание	Значение	Норма
Mean	Среднее значение всех RR интервалов	824	770(600-1132)
SDNN	Стандартное отклонение всего исследования	118	121±27
SDNNi	Среднее SDNN на 5-ти минутных участках	41	52±15
SDANNi	Стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR	102	106±27
rMSSD	Среднеквадратичная разница соседних RR	23	25±9
PNN50	% соседних интервалов, отличающихся более 50 мс	1	6±6

Дополнительный анализ variability ритма проводился по коротким участкам, состоящим из 33 интерв. RR

Всего обработано участков **2507 (81%** времени исследования)

Количество участков с малой variability **1931 (77%** отобранных участков)

Интегральная оценка нормальной variability: **12%**

Вариability ритма: **резко снижена**

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВРАЧА

За время суточного мониторирования ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 57 до 120 в мин.

Субмаксимальная ЧСС не достигнута.

Зарегистрирован 1 неустойчивый пароксизм наджелудочковой тахикардии с ЧСС до 151 в мин. ( днем).

Циркадный индекс 1.10 ( снижен).

Выявлено 19 наджелудочковых экстрасистол ( из них 3 - пар); 1376 монотропных желудочковых экстрасистол ( из них 62 - по типу бигеминии, 14 - по типу тригеминии, 26 - по типу квадригеминии).

Нарушений проводимости не зарегистрировано.

Максимальный интервал RR 1,32 сек. ( постэкстрасистолический RR - интервал).

Достоверной диагностически значимой динамики сегмента ST не выявлено.

Вариability сердечного ритма резко снижена.

Врач:

Подпись врача

## **Приложение 5. Патенты**

По материалам исследования было получено 4 патента РФ (включая 1 патент на изобретение и 3 на полезную модель), 4 свидетельства о регистрации программы ЭВМ. На рассмотрении 1 заявка на изобретение, получена приоритетная справка, ведется экспертиза по существу.

**1. Изобретение «Способ прогнозирования тромбоэмболических осложнений при аритмиях высокого риска»** в соавторстве с Щукиным Ю.В., Германовым А.В. [41]. От 05.02.2021 получен патент РФ на изобретение №2744312.

**2. Программа ЭВМ: «Программа для оценки риска тромбоэмболических осложнений»** в соавторстве с Щукиным Ю.В., Германовым А.В. От 06.07.2020 получено свидетельство о регистрации РФ программы ЭВМ №2020617246.

**3. Полезная модель «Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения»** в соавторстве с Германовым В.А., Щукиным Ю.В., Германовым А.В., Бурмистровым А.Е., Юсуповым Р.Ю. [78]. Патент РФ на полезную модель RU202780U1 от 05.03.2021.

**4. Программа ЭВМ: «Прогнозирование тромбоэмболических осложнений в течение 1 года при нарушениях сердечного ритма»** [85]. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2022684268 от 13.12.2022.

**5. Полезная модель: «Устройство для моделирования кровотока в области бифуркации магистральной артерии».** Патент РФ на полезную модель RU216921U1 от 09.03.2023.

**6. Полезная модель: «Устройство для моделирования кровообращения в области трифуркации артериального сосуда».** Патент РФ на полезную модель RU221187U1 от 24.10.2023.

**7. Изобретение «Способ прогнозирования ишемических сосудистых событий (инсультов, инфарктов миокарда, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки с помощью шкалы «Экс-ПРО»** в соавторстве с Щукиным Ю.В., Сюняковым Т.С. Регистрационный номер 2023127974 от 31.10.2023.

**7. Программа ЭВМ «Калькулятор «Экс-ПРО» - шкала оценки риска ишемических сосудистых событий (инфарктов миокарда, инсультов, ишемических осложнений в других артериальных бассейнах) у пациентов с экстрасистолией в количестве 700 и более в сутки» в соавторстве с Щукиным Ю.В. От 21.12.2023 получено свидетельство о регистрации РФ программы ЭВМ №2023688346.**

**8. Программа ЭВМ «Калькулятор для оценки риска осложнений в течение 1 года у пациентов с экстрасистолией  $\geq 700$  в сутки» в соавторстве с Щукиным Ю.В., Сюняковым Т.С. От 27.02.2024 получено свидетельство о регистрации РФ программы ЭВМ №2024614580.**