

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

На правах рукописи



Осипова Марина Сергеевна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент В.М. Царёва

Смоленск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Ишемическая болезнь сердца: эпидемиология, факторы риска и клинические особенности у женщин в постменопаузе.....	11
1.2. Фибрилляция предсердий как осложнение ИБС.....	17
1.3. Особенности процессов реполяризации желудочков и вегетативной регуляции сердечной деятельности при фибрилляции предсердий.....	23
1.4. Изменение суточного профиля АД и сосудистой жесткости у женщин с ИБС и ФП.....	26
1.5. Нарушения дыхания во сне и кардиоваскулярные осложнения.....	30
1.6. Пероральные антикоагулянты. Приверженность к лечению.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациенток.....	39
2.1.1. Клиническая характеристика пациенток основной группы.....	42
2.1.2. Клиническая характеристика группы сравнения.....	44
2.2. Специальные методы исследования.....	45
2.2.1. Суточное мониторирование ЭКГ.....	45
2.2.2. Суточное мониторирование АД с оценкой сосудистой ригидности...48	
2.2.3. Респираторное мониторирование.....	50
2.2.4. Анкетирование по шкале «NoSAS».....	52
2.2.5. Анкетирование по шкале приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность».....	52
2.3. Статистическая обработка результатов.....	54

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	55
3.1. Процессы реполяризации желудочков у женщин ИБС и ФП.....	55
3.2. Вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ИБС и ФП.....	57
3.3. Взаимосвязь процессов реполяризации желудочков с вегетативной регуляцией сердечной деятельности.....	63
3.4. Частота и структура наджелудочковых и желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде.....	69
3.5. Суточный профиль АД и артериальная ригидность у женщин с ИБС и ФП.....	73
3.6. Нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС и ФП.....	79
3.7. Оценка приверженности к антикоагулянтной терапии больных ИБС с ФП.....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
ВЫВОДЫ.....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В России, как и во всем мире, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают первое место в структуре смертности взрослого населения [77]. Частота их выявления возрастает в пожилом и старческом возрасте [47]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мире ежегодно от болезней системы кровообращения умирает около 17,5 миллион человек [16].

Наиболее частой причиной смерти у подавляющего числа умерших является ишемическая болезнь сердца (ИБС). У женщин до наступления менопаузы ИБС встречается реже, по причине того, что эстрогены оказывают протективное действие на сосудистую стенку и кардиомиоциты. Однако, с наступлением менопаузы процент заболеваемости у женщин возрастает и достигает пика к возрасту 65–75 лет [210]. Женщины имеют более высокую смертность, чем мужчины от ИБС, которая сохраняется после поправки на возраст и другие факторы риска ССЗ [239].

ИБС часто осложняется нарушениями сердечного ритма, одним из которых является фибрилляция предсердий (ФП). ФП страдает около 43,6 млн человек [140], а к 2050 году ожидается увеличение числа пациентов с данной аритмией в 2-3 раза [148, 233]. ФП повышает риск возникновения инсульта в 5 раз, а также повышает связанную с ним смертность в 2 раза, способствует развитию сердечной недостаточности, снижению повседневной функциональной активности [101, 133, 139]. В настоящее время доля кардиоэмболических инсультов достигает 30% среди всех ишемических нарушений мозгового кровообращения [66]. Около 40% всех госпитализаций в связи с нарушениями ритма сердца приходится на ФП, а за последние 20 лет она выросла на 66% [53, 115], что не может не отразиться на экономике [65].

Несмотря на то, что пароксизмы чаще встречаются у мужчин, женщины имеют значительно более высокий риск инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, у них отмечена более высокая степень инвалидизации ввиду осложнений аритмии и, соответственно, более низкое качество жизни [149, 152]. Женский пол рассматривается как фактор риска инсульта и других тромбоэмболий у больных с ФП.

Представляется актуальным изучение факторов, ассоциированных с повышенным риском развития пароксизмальной формы ФП у женщин с ИБС в постменопаузе. Наиболее раннее выявление этих факторов поможет предупредить развитие данной аритмии, а, следовательно, снизить смертность, инвалидизацию, число госпитализаций и улучшить качество жизни пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Интерес к изучению сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца, не угасает. До сих пор ИБС рассматривают как мужскую болезнь, что приводит к недооценке ее развития у женской половины населения [129]. С возрастом у женщин в постменопаузальном периоде проявления атеросклероза постепенно нарастают. Заболеваемость ИБС у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин аналогичного возраста [42].

Особенно важным является изучение факторов риска развития осложнений ИБС: повышенное АД [94, 99], высокая ригидность сосудистой стенки [179], дисбаланс вегетативной нервной системы [20], нарушения дыхания во сне [193, 194, 228].

Становится актуальным выполнение исследования по комплексной оценке клинико-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП, что позволит повысить эффективность профилактики возникновения этой аритмии и её осложнений.

Цель исследования

Изучить некоторые клиничко-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и приверженность к лечению у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в постменопаузальном периоде.

Задачи исследования

1. Оценить длительность коррегированного интервала QT, его дисперсию, вегетативную регуляцию сердечной деятельности у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Проанализировать взаимосвязь процессов реполяризации желудочков с параметрами variability сердечного ритма.
2. Изучить частоту и структуру наджелудочковых и желудочковых аритмий у данной категории больных.
3. Проанализировать суточный профиль АД и суточную жесткость сосудистой стенки у пациенток с ИБС в зависимости от наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий.
4. Проанализировать нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС и фибрилляцией предсердий.
5. Оценить приверженность к терапии пероральными антикоагулянтами у пациенток с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев.

Научная новизна исследования

Впервые установлена взаимосвязь между параметрами реполяризации желудочков у женщин с ИБС и развитием пароксизмальной фибрилляции предсердий. Рассчитаны шансы развития фибрилляции предсердий при транзиторном удлинении $QTc \geq 450$ мс.

Впервые определено, что наиболее выраженный вегетативный дисбаланс обнаруживается у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий,

что проявляется снижением общей вариабельности сердечного ритма, связанной с активацией симпатического тонуса вегетативной нервной системы. Впервые рассчитаны отношения шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий в зависимости от величины SDNN. Определена линейная регрессионная зависимость показателя rMSSD и QTc min.

Впервые определена вероятность регистрации фибрилляции предсердий при наличии парных наджелудочковых экстрасистол и эпизодов наджелудочковой тахикардии у женщин с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Впервые определены отношения шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий с учётом циркадного ритма АД у пациенток ИБС в постменопаузе.

Впервые рассчитаны отношения шансов развития фибрилляции предсердий у женщин постменопаузального периода с ИБС в зависимости от величины индекса аугментации при анализе показателей суточной артериальной ригидности и степени тяжести нарушений дыхания во сне.

Впервые разработан алгоритм прогнозирования возникновения пароксизмальной фибрилляции предсердий у женщин с ИБС в постменопаузе.

Установлена недостаточная приверженность пациенток с ИБС и фибрилляцией предсердий в постменопаузе к терапии прямыми пероральными антикоагулянтами по шкале «Общая фактическая приверженность» при наблюдении в течение 6 и 12 месяцев терапии. Впервые установлены ведущие причины отказа от лечения антикоагулянтами у женщин с ИБС в постменопаузе.

Теоретическая и практическая значимость

Проведена комплексная оценка изучаемых показателей процессов реполяризации желудочков, вариабельности сердечного ритма, структуры наджелудочковых и желудочковых аритмий, суточного профиля АД, суточной жесткости сосудистой стенки, нарушений дыхания во сне. Результаты работы позволили определить факторы риска развития пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у

женщин с ИБС в постменопаузе и разработать алгоритм прогнозирования её возникновения. Разработанный алгоритм даёт возможность выделить группу повышенного риска по развитию ФП у женщин с ИБС в постменопаузе и своевременно предпринять меры по выбору или корректировке терапии, ориентированной на профилактику её формирования.

Методология и методы исследования

В поперечное (одномоментное) исследование включено 123 женщины. В основную группу (I группа) вошли 88 больных с хроническими формами ИБС и пароксизмальной формой ФП. Группу сравнения (II группа) составили 35 женщин с хроническими формами ИБС без данной аритмии. В продольное (проспективное) исследование было включено 57 женщин основной группы.

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского университета, на базе отделения общей кардиологии Смоленской областной клинической больницы г. Смоленска (главный врач – Л.И. Волынец).

В работе использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета Statistica 10,0.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изменение процессов реполяризации желудочков, дисбаланс вегетативной нервной системы и патологическая наджелудочковая эктопическая активность ассоциированы с пароксизмальной фибрилляцией предсердий у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде.

2. Увеличение жесткости сосудистой стенки, нарушение суточного профиля АД вносят существенный вклад в развитие фибрилляции предсердий у пациенток с ИБС в постменопаузе.

3. Нарушения дыхания во сне предрасполагают к появлению пароксизмальной фибрилляции предсердий у женщин с ИБС в

постменопаузальном периоде.

4. Женщины с ИБС и пароксизмальной фибрилляции предсердий имеют недостаточную приверженность к лечению пероральными антикоагулянтами, особенно в первые 6 месяцев терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации представлены на VIII-й, X-ой, IX-ой и XI-ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2020–2023); V-ой, VI-ой и VII-ой Всероссийской научно-практической конференций Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием кардиологического форума «Практическая кардиология: достижения и перспективы» (Нижний Новгород, 2021–2023); 1-st All Wales Undergraduate Cardiology Conference (постерный доклад, Уэльс, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии» (Смоленск, 2023).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации и свидетельство о регистрации базы данных №2023622619 от 31.07.2023г.

Реализация результатов исследования

Основные научно-практические положения и результаты диссертации внедрены в практику ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (г. Смоленск, гл. врач Л.И. Волынец), ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» (г. Смоленск, начальник госпиталя М.И. Войтов), ГБУЗ КО «Калужская городская клиническая больница №5» (г. Калуга, гл. врач –

Е.М. Дружинина), ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» (Смоленская обл., г. Вязьма, гл. врач - Н.А. Фролова), внедрены в образовательный процесс терапевтических кафедр ФГБОУ ВО «Смоленского государственного медицинского университета» Минздрава России (кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в проведении анализа отечественных и иностранных литературных источников по изучаемой проблеме, выполнении клинического обследования пациенток, анализа процессов реполяризации желудочков, структуры наджелудочковых и желудочковых аритмий, variability сердечного ритма с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, выполнение суточного мониторирования АД с оценкой суточного профиля АД и суточной ригидности сосудов, проведение респираторного мониторирования, анкетирование пациенток по шкале «NoSAS» и шкале приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность». Так же автором выполнен анализ, интерпретация и обобщение полученных данных, их статистическая обработка, создание базы данных, изложение полученных результатов, формулировка выводов, практических рекомендаций и подготовка материалов к публикации.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 151 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертационная работа содержит 30 таблиц и 15 рисунков. Список литературы включает 257 литературных источников, из них 97 – отечественных и 160 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ишемическая болезнь сердца: эпидемиология, факторы риска и клинические особенности у женщин в постменопаузе

Первую позицию в списке десяти ведущих причин смертности по-прежнему занимают сердечно-сосудистые заболевания. Болезни сердца остаются лидирующей причиной смертности во всем мире уже 20 лет. Число случаев смерти от ССЗ в 2019 г. достигло 17,5 миллионов человек. На долю болезней сердца сегодня приходится 16% всех случаев смерти в мире [16]. Данная проблема весьма актуальна и для России [28]. Согласно данным Российского кардиологического общества, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются главной причиной смерти россиян — почти половина (47%) всех случаев [77]. В России после 2010 года наблюдался постепенный спад смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, и в 2019 году показатель достиг 573 смертей на 100 тысяч населения. Таким образом, более десяти лет была тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистой патологии. Однако, в 2020-2021 смертность от ССЗ увеличилась вновь. Конечно, вклад внес COVID-19 [60].

Наиболее частой причиной смерти у подавляющего числа умерших по данным ВОЗ – 8,9 млн человек – является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [16]. Ежегодная смертность от ИБС среди населения России составляет 27% [77]. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания [26], ввиду чего повышается важность вторичной профилактики ССЗ и, в частности, ИБС.

Распространенность ИБС до 65 лет выше у мужчин, а в возрасте старше 65 лет – у женщин [19]. По этой причине ИБС рассматривают как болезнь мужчин среднего возраста. Это приводит к недооценке риска развития этого заболевания у женщин. Да действительно, ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается реже, по причине того, что эстрогены оказывают протективное

действие на сосудистую стенку, кардиомиоциты [210]. Однако, с наступлением менопаузы процент заболеваемости у женщин возрастает и сравнивается с таковым у мужчин.

Женщины имеют более высокую смертность, чем мужчины, которая сохраняется после поправки на возраст и другие факторы риска ССЗ [239]. От ИБС умирает одна из четырех женщин, по сравнению с одной из тридцати, которые умирают от рака молочной железы; 23 % женщин умирают в течение одного года после инфаркта миокарда (ИМ) и 46% женщин, перенесших его, являются инвалидами из-за сердечной недостаточности (СН), развивающейся в течение 6 лет после перенесенного ИМ [238].

Результаты многочисленных популяционных исследований, проведенных в разных регионах мира, позволили сформировать представление о факторах риска, как о наиболее значимых причинах развития ИБС.

Факторы риска возникновения ИБС у мужчин и женщин одинаковые, однако, некоторые из них играют большую значимость именно у женщин [175]. Так, у женщин курение вносит более неблагоприятный вклад, чем у мужчин. Ключевую роль в развитии ИБС у женщин в постменопаузальном периоде играет артериальная гипертензия, ожирение, развитие СД, нарушение липидного обмена. Все эти факторы объединены в метаболический синдром, который вносит вклад в формирование сердечно-сосудистой патологии. Фрамингемское исследование выявило двукратное увеличение риска ИБС у женщин с ожирением по сравнению с женщинами без такового [196]. Значение имеет не только избыток массы тела, но и характер распределения подкожно-жировой клетчатки. Самостоятельным маркером риска ИБС у женщин в менопаузе является абдоминальное ожирение [136]. Так же ожирение является непосредственной причиной электрических аномалий в сердце, приводящее к изменению структуры и размера сердечной мышцы [157]. Метаболический синдром, главной составляющей которого является ожирение, ускоряет развитие и прогрессирование атеросклеротических изменений [80]. Проспективное исследование, продемонстрировавшее связь фибрилляции предсердий с избыточной массой тела, показало, что на каждую

единицу повышенного индекса массы тела частота формирования фибрилляции предсердий возрастает на 4-5% приблизительно в срок 13,7 лет [188]. В таком исследовании, как MONICA/KORA, было отмечено, что возраст, ожирение и артериальная гипертензия независимо связаны с увеличением левого предсердия в течение 10-летнего периода наблюдения. Ожирение вносит наиболее существенный вклад в расширение левого предсердия (OR 2,4; $p < 0,001$), а при сочетании АГ с ожирением эти шансы еще более значимы [236]. Эпикардиальное ожирение способствует развитию диастолической дисфункции левого желудочка и, следовательно, служит одной из ведущих причин сердечной недостаточности [21].

Гиперхолестеринемия является значимым фактором риска ИБС. Риск развития ИБС увеличивается с нарастанием холестерина в крови. По данным Фремингемского исследования уровень общего холестерина крови у женщин в молодом возрасте ниже, чем у мужчин. Постепенно он нарастает и в 40 лет примерно равен аналогичному показателю у мужчин, а к 50 годам превышает его, продолжая увеличиваться. Меняются и фракции липопротеидов, так липопротеиды высокой плотности уменьшаются после 60 лет. Это связано с гормональной перестройкой в период менопаузы [136, 181]. Повышенный уровень атерогенного индекса плазмы ассоциируется с повышенной распространенностью ИМ и инсультов [9].

Если рассмотреть распространенность факторов риска в РФ, то она несколько выше среди женщин, чем среди мужчин: повышенное артериальное давление 48,4% и 46,6 %, избыточная масса тела 62,8% и 56,2%, ожирение 32,9% и 18,6%, уровень общего холестерина > 5 ммоль/л 56,4% и 47,8%, соответственно [163].

В США специально для женщин разработан алгоритм оценки риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score). Основным отличием этой шкалы от Фремингемской является включение данных о семейном анамнезе по ССЗ и об уровнях высоко-чувствительного С-реактивного белка, а также учет уровня гликированного гемоглобина у пациенток с СД. При использовании этой шкалы в

исследовании Women's Health Study 15% женщин с умеренным риском были переквалифицированы в пациенток с высоким риском [205].

Наблюдаются половые отличия и в жалобах и симптомах при ИБС, в том числе и при стенокардии. В то время как для большинства мужчин характерны типичные симптомы, такие как боль или чувство давления за грудиной, женщины чаще испытывают стенокардитические эквиваленты (одышку, боль в животе), а так же вазомоторные и вегетативные симптомы [200]. У женщин во всех возрастных группах реже встречается и в меньшей степени выражено обструктивное поражение коронарных артерий, чем у мужчин [183]. Одним из факторов риска ИБС у женщин является микроваскулярное повреждение, которое и определяет наличие стенокардии в клинической картине заболевания при отсутствии значимой окклюзии [186].

Учитывая, что 1/3 своей жизни женщина проводит в постменопаузальном периоде [34] нужно оказывать должное внимание поддержанию ее здоровья и качества жизни. Женский пол по-прежнему недостаточно представлен в клинических исследованиях по сердечно-сосудистым заболеваниям [210].

Диагностика ИБС у женщин испытывает трудности. С одной стороны, женщины поздно обращаются за медицинской помощью, а с другой сама диагностика ИБС у женщин сложна из-за клинико-инструментальных особенностей [213]. Более позднее начало проявлений ИБС у женщин утяжеляет течение заболевания, так как связано с увеличением числа сопутствующих заболеваний, и следовательно ведет к увеличению летальности. Так в течение одного года от недиагностированного ИМ умирает 38% женщин в сравнении с 25% мужчин, а через 6 лет после ИМ хроническая сердечная недостаточность (ХСН) фракция выброса левого желудочка < 40% по Simpson; развивается у 46% женщин, а у мужчин у 22% [135]. По этой причине необходимо уделять большее внимание данной проблеме, наличию факторов риска ИБС, чтобы избежать развития фатальных аритмий и других сердечно-сосудистых событий.

Артериальная гипертензия (АГ) признана фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Распространенность артериальной

гипертензии во всем мире в 2019 году с поправкой на возраст у взрослых составила 32% у женщин и 34% у мужчин. Наблюдается снижение процента лиц с гипертонией в странах с высоким уровнем дохода и увеличения в странах с низким и средним уровнем дохода. Однако из-за увеличения продолжительности жизни абсолютное число пациентов с гипертонией за последние 20 лет почти удвоилось [254].

На сегодняшний день есть убедительные доказательства того, что половые гормоны по-разному влияют на регуляцию артериального давления, распределение факторов риска у женщин и мужчин с артериальной гипертонией. Риск сердечно-сосудистой патологии и её осложнений увеличивается при более низком уровне АД у женщин, чем у мужчин [161].

Повышенное систолическое артериальное давление (САД), остается основной причиной снижения качества жизни, сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также смертности от всех причин в мире [156].

У женщин после 65 лет АГ встречается чаще, чем у мужчин того же возраста. По мере увеличения возраста распространенность АГ у женщин нарастает в большей степени по сравнению с мужчинами [223, 232].

Имеются различия и в регуляции АД у женщин и мужчин, связанные с вегетативной нервной системой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), вазодилататорами брадикинином и оксидом азота, мозговыми натрийуретическими пептидами и гуморальными механизмами [167]. У женщин наблюдается большее увеличение активности симпатической нервной системы с возрастом и ожирением, чем у мужчин. Эстрогены снижают активность ренина плазмы и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также повышают экспрессию ангиотензиногена, что приводит к увеличению уровня ангиотензина и альдостерона, соответственно и задержке натрия. Прогестерон же является мощным антагонистом альдостерона, который действует на минералокортикоидные рецепторы, предотвращая задержку натрия и противодействуя эстрогену [153].

При гипертонии у женщин, как правило, наблюдается более низкая активность ренина в плазме, чем у мужчин. Кардиопротективное действие эстрогенов в пременопаузе может частично быть результатом ингибирования РААС. Таким образом, более низкий уровень эстрогена после менопаузы связан как с усилением регуляции гормональных систем, таких как РААС и симпатическая нервная система, так и со снижением биодоступности оксида азота в сосудах. Как следствие, после менопаузы увеличивается синтез мощных вазоконстрикторов, таких как ангиотензин II, эндотелин-1 и катехоламины [134].

АГ часто приводит к длительной нетрудоспособности и смертности взрослой части населения [76].

Многочисленные исследования доказывают наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых осложнений [6]. Мета-анализ MacMahon et al., основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400000 больных, еще раз подтвердил, что вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления [124]. АГ принадлежит ведущее значение в поражении органов-мишеней, прогрессировании атеросклеротического процесса в сосудах и развитии ИБС, цереброваскулярной патологии, главным образом определяющих высокую смертность в нашей стране [76].

Повышенное АД является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 миллионов смертей и более чем 200 миллионов случаев инвалидности в мире [93]. Уровень САД ≥ 140 мм.рт.ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ИБС, ишемических и геморрагических инсультов [99]. Между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний существует прямая связь. Эта связь начинается с относительно низких значений – 110-115 мм.рт.ст. для САД и 70-75 мм.рт.ст. для ДАД [93].

У пациентов старше 50 лет САД является более сильным предиктором событий, чем ДАД. Высокое ДАД ассоциируется с увеличением риска СС событий и чаще является повышенным у более молодых (<50 лет) пациентов. ДАД имеет тенденцию к понижению во второй половине жизни вследствие увеличения артериальной жесткости, тогда как САД, как фактор риска, приобретает в этот период еще большее значение [6]. У пациентов среднего возраста и пожилых повышение пульсового давления (ПД) оказывает дополнительное негативное влияние на прогноз [121]. G.M. Singh с соавторами (2013) показали, что в возрастной когорте 55–64 лет увеличение САД на каждые 10 мм рт. ст. выше нормальных значений повышало риск развития ИБС (OR 2,16, 95% ДИ 2,09-2,24); риск геморрагического инсульта (OR 1,66, 95% ДИ 1,39-1,98) и ишемического – (OR 1,63, 95% ДИ 1,57-1,69) [235]. Aune D. и соавт. (2023) выявили, что суммарный риск возникновения фибрилляции предсердий у больных с АГ составил 1,5 по сравнению с пациентами без гипертонии. При повышении систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и диастолического на 10 мм.рт.ст. шансы развития аритмии были 1,18 и 1,07 соответственно [123].

1.2 Фибрилляция предсердий как осложнение ИБС

Наиболее частым и грозным осложнением ССЗ являются нарушения ритма сердца [251]. Они способствуют развитию внезапной смерти, системных и церебральных тромбоэмболий. Более 30% людей, имеющих заболевания сердца, страдают аритмией [168]. Многочисленные литературные данные показывают, что группа больных с аритмиями весьма неоднородна и пусковыми механизмами нарушений ритма являются как морфологические, так и нейрогуморальные и электрофизиологические изменения миокарда. Связь между поражением миокарда и возникновением аритмий носит сложный и многообразный [257].

ФП – наджелудочковая тахикардия, характеризующаяся хаотичной предсердной электрической активностью, является одной из самых распространенных аритмий в клинической практике как врача кардиолога, так и

терапевта [83, 160]. Большое количество научных исследований посвящено изучению данной аритмии ввиду ее высокой клинической значимости. В настоящее время ФП рассматривают как независимый предиктор смерти [70, 119].

Чаще всего возникновение фибрилляции предсердий обусловлено наличием патологии ССС [220]. Так как именно АГ и ИБС являются основными причинами развития ФП [214]. По данным исследования GLORIA AF у пациентов с ФП чаще всего регистрировалась АГ (93,6%), ХСН (56,4%) и ИБС (37,4%) [36].

Сердечно-сосудистые заболевания увеличивают частоту развития пароксизмов данной аритмии, при этом и сама ФП повышает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и летальности [103]. Такие болезни системы кровообращения, как АГ и ИБС могут не только выступать в качестве возможных причин ФП, но и усугублять течение самой аритмии [1]. Так, при АГ риск развития ФП повышается на 42% по сравнению с лицами без АГ. ФП в сочетании с АГ встречается в 10 раз чаще, чем все остальные виды наджелудочковых нарушений ритма сердца. У пациентов с атеросклерозом при наличии ФП наблюдается более высокий риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, госпитализации, смерть): 17,9% по сравнению с 12,1% пациентов без ФП в течение 1 года [151, 215]. Частота инсульта 5,6 на 100 у лиц с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или стабильной стенокардией и 1,4 при отсутствии этих ССЗ [145]. Представляется актуальным анализ факторов, влияющих на развитие ФП у пациентов с ИБС. Связь между этими двумя заболеваниями очевидна. Обе эти СС патологии имеют общие факторы риска. Кроме того, ИБС может напрямую способствовать прогрессированию ФП, влияя на фокальную эктопическую активность и формирование волн re-ently [180].

В качестве приоритетной причины развития ФП в анализируемых случаях фигурировала ИБС – 78,6%. В то время в качестве сопутствующей патологии у 95,5% пациентов была отмечена АГ [5]. Распространенность ИБС у пациентов с ФП колеблется от 17% до 46,5% [199]. Около 15% пациентов с ФП подвергаются чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) [125].

Согласно крупным исследованиям, фибрилляция предсердий связана с повышенным риском инфаркта миокарда (относительный риск (ОР) 1,54, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,26–1,85), смертности от всех причин (ОР 1,95, 95% ДИ 1,50–2,54) и сердечной недостаточности (ОР 4,62, 95% ДИ 3,13–6,83) [116].

ИБС способствует возникновению ФП посредством двух механизмов: острой ишемии, особенно в первые часы острого инфаркта миокарда, или развитию сердечной недостаточности, повышению конечно-диастолического давления в левом желудочке и в левом предсердии. Это приводит к фиброзу, который обеспечивает подходящий субстрат для аритмии [244].

Наиболее распространенной причиной возникновения ФП считают АГ, которая диагностируется у 30% больных с данным нарушением [82]. АГ является независимым предиктором развития ФП, встречается в 5–10% случаев, а при сочетании АГ с ИБС вероятность развития ФП увеличивается до 12-25% [73]. При повышении степени АГ и высокой амплитуде пульсового давления риск развития ФП также увеличивается [168]. Артериальная гипертензия – один из предикторов ФП, которой страдают до 90% пациентов с наджелудочковым нарушением ритма при неконтрольном уровне артериального давления. Все больше данных свидетельствуют о тесной связи АГ с увеличением частоты развития фибрилляции предсердий, а также когнитивной дисфункции и деменции [169]. Длительно существующая АГ сопровождается структурным и электрофизиологическим ремоделированием как предсердий, так и желудочков. Повышается конечно диастолическое давление в левом желудочке, а затем и в левом предсердии, что приводит к дилатации предсердий и способствуют развитию ФП. Дилатация левого предсердия может возникать как следствие гипертонической болезни, так и фибрилляции предсердий. Заболевание протекает по типу "порочного круга": дилатационные изменения провоцируют возникновение эпизодов аритмии, во время которых объем предсердия еще больше увеличивается. Этим объясняется увеличение частоты возникновения и продолжительности приступов [138]. Наличие АГ сопровождается увеличением

риска развития ФП в 1,42 раза [250]. Дилатация ЛП связана с увеличением сердечно-сосудистых заболеваний, в частности фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности (СН) и ишемического инсульта. При гипертонии дилатация ЛП чаще встречается у женщин [112].

В работе Л.Н. Александровой и соавт. (2012) при оценке длительности течения АГ на риск возникновения ФП выявлена четкая закономерность, указывающая, что чем дольше течет гипертензия, тем более выражены изменения кардиомиоцитов и тем выше риск возникновения ФП ($p=0,0001$). У пациентов без АГ ФП выявлялась в 11,9% случаев, у пациентов с длительностью менее 1 года – в 19,53%, при длительности АГ 1-10 лет – в 28,5%, а при длительно-существующей АГ(более 10 лет) – в 78,1% [2].

У женщин с гипертонией в пожилом возрасте развивается более жесткая сосудистая и миокардиальная жесткость, чем у мужчин, что способствует более высокому риску фибрилляции предсердий, СН и инсульта [169]. В одном из исследований показана более сильная связь повышенного систолического АД с возникновением фибрилляции предсердий у женщин по сравнению с мужчинами [226].

ФП страдало около 43,6 млн человек по данным за 2016 год [140]. В сравнения в 2010 году заболеваемость были намного меньше и составляла около 33,5 млн. Распространенность ФП зависит и от возраста: составляет 0,5% среди лиц моложе 66 лет и 15% среди лиц старше 88 лет [148]. Согласно прогнозу Ростата в перспективе до 2031 года, в России продолжится рост числа лиц пожилого возраста с повышением их удельного веса в структуре населения страны [59]. Т.о. к 2050 году прогнозируется увеличение числа лиц с данной аритмией в 2-3 раза [148].

ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз, повышает связанную с ним смертность в 2 раза, а также приводит к усугублению течения ХСН и повышению частоты госпитализаций [100]. В настоящее время доля кардиоэмболических инсультов достигает 30% среди всех ишемических нарушений мозгового кровообращения [66]. На долю ФП приходится до 40% всех госпитализаций в

связи с нарушениями ритма сердца, а за последние 20 лет госпитализация пациентов в связи с ФП выросла на 66% [53; 115]. По данным российского исследования РЕКВАЗА наличие ФП увеличивает риск госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями почти в 2,5 раза, что не может не отразиться на экономике [65].

Несмотря на то, что пароксизмы чаще встречаются у мужчин, женщины имеют значительно более высокий риск инсультов, связанных с фибрилляцией предсердий, у них отмечена более высокая степень инвалидизации ввиду осложнений аритмии и, соответственно, более низкое качество жизни [152]. Согласно крупному исследованию, проведенному в Австралии, ФП выявлена у 28% больных с ишемическим инсультом и инсульты носили более злокачественный характер, чем у лиц без ФП. Причем, чаще ОНМК встречались у женщин [141].

Женский пол рассматривается как фактор риска инсульта и других тромбоэмболий у больных с ФП. У 70% обследованных отмечался высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc составил 3,7±1,2. При этом риск ТЭО был выше у женщин в сравнении с мужчинами [4]. У женщин так же отмечается больший процент и других, не тромбоэмболических, осложнений, чем у мужчин [66].

Электрическое, структурное, сократительное ремоделирование миокарда предсердий, а так же вторичные изменения левого предсердия под действием ремоделированного левого желудочка обуславливают формирование ФП [119]. Изменение левого предсердия ассоциировано с высоким риском формирования пароксизмов ФП [177].

ФП способствует эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь связана с риском тромбоэмболических осложнений и развитием фатальных инсультов соответственно [122].

В настоящее время широко ведутся обсуждения о генетической роли в формировании ФП. Учеными был установлен ген ФП, который был локализован в 11-й хромосоме в виде мутации Ser 140Gly гена KCNQ1, который кодирует

субъединицу калиевого канала. При этой мутации функция калиевых каналов повышается, укорачивается потенциал действия и рефрактерный период предсердий [172]. Так же ведется поиск генов, предрасполагающих к возникновению пароксизмов ФП. Одним из таких является ген P3 субъединицы G белка (GNB3), который вовлечен в ремоделирование сердечной стенки и мышцы [118].

Так же в возникновении ФП принимает участие и задержка электрической активации в мышечных муфтах легочных вен. Возможно, есть связь между проведением импульса в легочных венах и анатомией мышечной муфты в их адвентиции [110].

Фактором, способствующим ремоделированию миокарда, является повышение ренин-ангиотензиновой системы. Доказана роль ангиотензина II, а так же его медиатора ТФР- β 1 в стимулировании ремоделирования миокарда предсердий [106]. Ремоделирование миокарда у пациентов с ФП характеризуется дилатацией и фиброзом предсердий, накоплением соединительной ткани. А фиброз в свою очередь является субстратом для кругового движения волн возбуждения по механизму *micro re-entry* [27]. У пациентов с ФП выявляются структурные и воспалительные изменения миокарда [105]. Так же в патогенезе ФП играет роль и вегетативная нервная система, а точнее дисбаланс между симпатическим и парасимпатическим ее отделами.

Существует убедительные данные экспериментальных исследований, создавшие основу о важной роли воспаления и кардиального фиброза в иницировании и прогрессировании атеросклероза, ИБС, АГ, а также нарушений ритма сердца, в частности ФП [132]. На сегодняшний день, по-прежнему, не ясно воспаление и фиброз – это следствие кардиальной патологии или один из ее пусковых механизмов [178]. Также не до конца понятно, какую роль в патогенезе ФП, ИБС и АГ играют сывороточные и тканевые маркеры фиброза и воспаления, их взаимосвязи со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда, насколько в клинической практике возможно и целесообразно выявление данных показателей для уточнения степени

выраженности заболеваний и определения риска их дальнейшего прогрессирования [252].

Несмотря на большое количество исследований, причины возникновения и патогенез ФП до конца не изучен.

1.3 Особенности процессов реполяризации желудочков и вегетативной регуляции сердечной деятельности при фибрилляции предсердий

Интервал QT с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTc) представляет собой простой параметр электрокардиограммы как индикатор реполяризации желудочков и широко используется в качестве предиктора опасных для жизни желудочковых аритмий [201]. Увеличение длительности интервала QT, его дисперсии является мерой неомогенности процессов реполяризации миокарда. Этим самым способствуя возникновению опасных для жизни тахиаритмий [245]. Удлинение интервала QTc более 450 мс является фактором риска возникновения фатальных тахиаритмий [184].

В литературе мало данных о влиянии процессов реполяризации на развитие ФП, мало известно насколько часто ФП сочетается с изменениями интервала QT и его дисперсией. Удлинение интервала QT можно наблюдать на фоне антиаритмической терапии. Так же возможно у пациентов с ФП возникновение нарушений трансмембранных ионных токов в кардиомиоцитах, которые могут быть как причиной данной аритмии, так и сопровождать ее [237]. Несколько крупных популяционных исследований показали, что удлинение интервала QTc ассоциировано с повышенным риском развития ФП [146].

Panikkath R. и соавт. (2011) выявили, что для пациентов с ФП характерна высокая дисперсия процессов реполяризации свыше 70 мс, которая наряду с интервалом QT, является предиктором внезапной сердечной смерти [208]. До сих пор связь между реполяризацией желудочков и ФП до конца не изучена. Повышенная распространенность ФП наблюдалась среди пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT [205]. Это объясняется изменениями предсердных рефрактерных периодов, которые предрасполагают к

ФП у лиц с удлинённым интервалом QT [98]. Так же происходит активация позднего натриевого тока, в следствии чего возникает небольшая задержка после волны деполяризации в предсердных миоцитах. Аналогичный феномен был описан с кальциевыми каналами. При развитии сердечной недостаточности, возникающей в следствии ФП, происходит задержка рефрактерных периодов предсердий, что, возможно, объясняет повышенный риск развития ФП [147].

Связь удлинения интервала QT с ФП может указывать на то, что продолжительность желудочкового потенциала действия представляет собой легко идентифицируемый маркер ФП, который может дать представление о патофизиологии этой аритмии.

Одним из факторов, формирующих ФП, является функционирование вегетативной нервной системы (ВНС). Особый интерес при кардиологическом обследовании пациента принадлежит оценке вариабельности сердечного ритма (ВСР). В настоящее время с помощью оценки показателей ВСР ведутся исследования изменений вегетативной регуляции при ФП. Наиболее изученным маркером риска аритмий является низкая ВСР, которая часто связана с более низкой вегетативной функцией [198]. Влияние ВНС на развитие и поддержание пароксизмов ФП рассматриваются как совокупность прямых и непрямых эффектов вегетативной иннервации на проводящую систему сердца, миокард, барорецепторы и сосуды сердца [126, 202].

Рядом авторов показано, что ритмы с малой вариабельностью у пациентов с ранее перенесённым ИМ и у пациентов с СН являются мощными прогностическими показателями неблагоприятных аритмических событий и смертности [162]. Вегетативный дисбаланс может играть важную роль в патофизиологии ФП, способствуя снижению сердечной функции [127, 211].

В литературе широко изучено деление пароксизмов ФП на типы в зависимости от преобладания активности того или иного отдела ВНС. У многих больных ФП начинается на фоне повышенного парасимпатического или симпатического тонуса. Ещё в 1992 г. Ph. Coumel описал группы пациентов с

пароксизмами ФП, которые он охарактеризовал терминами "вагусная и адренергическая формы ФП" [137].

При исследовании ВРС у 28 пациентов за 5 минут перед началом пароксизма ФП с помощью ХМ зарегистрировано 36 эпизодов ФП, которые были разделены на 2 типа. При первом типе (n=18) отмечено увеличение низких частот (LF) ($p=0,004$) и уменьшение высоких частот (HF) ($p=0,004$), что расценивалось как увеличение симпатического тона. При втором типе было уменьшение показателя LF ($p<0,001$) и увеличения значения HF ($p<0,001$), что расценивалось как преобладание парасимпатической регуляции [104].

H.V. Huikuri с соавторами (2012) указывают на связь между аномальными ВРС и вероятностью внезапной сердечной смерти после ИМ. В связи с формированием аритмогенного субстрата, оценку ВРС следует проводить сразу после ИМ и в течение длительного времени после перенесенного события [166].

Причиной ФП может быть как активация симптоматической нервной системы, так и дисбаланс или одновременная активации обоих отделов ВНС. Абляция симптоматических ганглиев и левой верхней сердечной ветви блуждающего нерва приводила к отсутствию пароксизмов ФП и предсердных тахикардий, что показывает связь между ВНС и аритмиями [227]. Холинергическая активность, обусловленная активностью ацетилхолинчувствительных калиевых каналов, представленных только в предсердиях, приводит к уменьшению рефрактерных периодов и увеличению дисперсии скорости проведения. Медленные кальциевые каналы L типа, медленно активируемые калиевые каналы и каналы входящего калиевого тока, регулируемые адренергическими медиаторами, приводят к возникновению триггерной активности и инициации пароксизмов ФП [176].

При исследовании ВРС у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда выявлено снижение SDNN, которое связано с увеличением смертности [166]. У пациентов с ФП так же отмечаются более низкие временные показатели ВРС (SDNN, pNN50, RMSSD) по сравнению с больными без аритмии. Так же было отмечено, что снижение параметров ВРС коррелировало с увеличением ЛП [171].

Agarwal S.K. и соавт. (2017) так же выявили, что более низкие значения показателей ВСР связаны с повышенным риском возникновения ФП [126].

Имеющиеся в литературе данные носят противоречивый характер. Не только низкая ВСР, но и более высокие показатели ВНС могут быть связаны с развитием ФП.

В исследовании Geurts S. и соавт. (2023) более высокий SDNN OR=1,24, ДИ 1,04–1,47, $p = 0,0213$) и более высокий RMSSD (полностью OR=1,33, ДИ 1,13–1,54, $p = 0,0010$) были достоверно связаны с впервые возникшей ФП. Причём, взаимосвязь была наиболее заметна среди женщин [161].

У пациентов с артериальной гипертензией более высокая ВСР была связана с повышенным риском ФП. Компоненты LF и HF при спектральном исследовании и ASDNN, rMSSD, pNN50 и BB50 при временном анализе были выше в группе пациентов с ФП [164]. Подобные результаты были получены и в работе Nabibi M [211].

Таким образом, ВНС играет важную роль в иницировании и поддержании ФП посредством электрического ремоделирования предсердий.

1.4. Изменения суточного профиля АД и сосудистой жесткости у женщин с ИБС и ФП

Сосуды представляют собой орган-мишень, поражающийся при различных заболеваниях. Основные факторы риска сердечно-сосудистой патологии оказывают патологическое влияние именно через повреждение сосудистого эндотелия, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции, повышению артериальной жесткости и ускоренному развитию атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Причем как атеросклеротические изменения могут приводить к увеличению ригидность стенок сосудов, так и наоборот, увеличенная жесткость может способствовать поражению стенок сосудов и развитию атеросклероза. При атеросклерозе уменьшается диаметр артерий и нарушается транспортная функция с последующим развитием ишемии органов и тканей. При артериосклерозе прежде всего нарушается демпфирующая функция сосудов,

способствуя увеличению пульсового давления, нарушению коронарного кровотока, постнагрузки на сердце. Пусковым моментом для развития и атеросклероза, и артериосклероза является нарушения функции эндотелия, приводящее к гипертрофии, гиперплазии гладкой мускулатуры сосудов, разрастанию соединительной ткани, утолщению меди артерий [31]. Женские половые гормоны оказывают не только кардиопротективное действие, но и ангиопротективное. Они улучшают функциональное состояние эндотелия, подавляют пролиферацию гладкомышечных клеток и снижают синтез коллагена в стенке сосуда в ответ на ее повреждение, блокируют медленные кальциевые каналы и уменьшают воспалительные процессы, связанные с атерогенезом, снижают активность прокоагулянтных систем и тромбоксанов. Показано, что структурно-функциональные изменения сосудистой стенки происходят уже на самых ранних стадиях репродуктивного старения [96]. Целесообразно проводить поиск новых маркеров сердечно-сосудистого риска. Имеет наибольшее значение определение субклинических сосудистых маркеров, среди которых артериальной ригидности отводится особая роль.

В настоящее время накоплены данные, позволяющие рассматривать состояние стенки крупных сосудов, особенно показатели сосудистой жесткости, в качестве мощного независимого предиктора развития ССЗ и их осложнений [43].

Жесткость сосудистой стенки оказывает существенное влияние на соотношение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). При повышении жесткости сосудов происходит снижение демпфирующей функции крупных артерий и преждевременное возвращение в кровотоке отраженной волны. Это в свою очередь способствует повышению САД и снижению ДАД, и, соответственно, увеличению пульсового давления (ПД) [30].

В работе И.А. Золотовской и соавт. (2016) всех пациентов с пароксизмальной ФП, перенесших инсульт (n=109), показатели САД и ДАД были существенно выше ($p<0,05$), чем в целом по группе; отмечена более низкая степень снижения артериального давления исходно ($p<0,05$), через 3 и 6 месяцев на фоне лекарственной терапии. Полученные данные свидетельствуют о существенном

вкладе неблагоприятного суточного профиля АД в увеличение частоты ночных эпизодов ФП и его тесной взаимосвязи с высоким уровнем смертности у пациентов с ФП, перенесших мозговую инсульт [29].

При изучении особенностей циркадных колебаний АД у женщин в постменопаузе рядом авторов установлено, что более половины пациенток с АГ демонстрируют патологические профили АД [39]. При этом по данным одних авторов преобладающим патологическим типом является тип овердиппер [46], по другим данным – нондиппер [165]. По данным Ларёвой Н.В., среди патологических типов одинаково часто встречаются овердипперы 25% и нондипперы 24% [40].

С.Ю. Царенок и соавт. (2018) при анализе суточных профилей САД и ДАД установили, что у женщин постменопаузального периода с остеопорозом преобладают патологические профили суточного АД и встречаются в 1,3 раза чаще, чем в группе сравнения. Так, в 46,6 % выявлялся профиль найтпикер, в 40,2% - нондиппер, в 6,6% - овердиппер и только в 6,6 % был отмечен нормальный суточный профиль АД (диппер). В группе сравнения (женщины без остеопороза) среди патологических профилей так же преобладали найтпикер и нондиппер по 42%, нормальный профиль встречался в 8,5%, овердиппер – 7,4% случаев [92].

Артериальные сосуды, особенно крупные, подвергаются существенному ремоделированию с возрастом, в них становится меньше эластина и больше коллагена. С увеличением возраста повышается риск сердечно-сосудистых осложнений, так как жесткость сосудов возрастает практически линейно уже с 30 лет [107].

В ряде исследований было показано, что у пациентов с АГ наблюдается увеличение общей смертности и сердечно-сосудистой смертности по мере нарастания скорости пульсовой волны (СРПВ), Так же этот показатель является предиктором коронарных событий и инсульта [111]. Представляется интересным изучить связь показателей жесткости сосудов с другими факторами риска.

В работе Е.В. Кирилиной (2017) отмечается, что у больных ИБС с пароксизмальной ФП достоверно повышены показатели сосудистой жесткости: СРПВ – на 21% и на 18% соответственно, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ) – на 12% и на 8% соответственно ($p < 0,001$). По результатам однофакторного регрессионного анализа наибольшие отношения шансов в прогнозировании ФП наблюдались для СЛСИ ($p < 0,001$). Полученные данные дают основание предположить, что повышение сосудистой жесткости является фактором, способствующим как развитию ФП, так прогрессированию ФП и, вероятно, установлению постоянной формы ФП [33].

Суб-анализ исследования LIFE показал, что увеличение жесткости сосудистой стенки у пациентов АГ повышает вероятность появления ФП. На большой популяции пациентов было доказано, что увеличение пульсового давления как косвенного показателя жесткости сосудистой стенки является независимым фактором риска возникновения новых случаев аритмии. Доказано, что увеличение жесткости стенки артерий сопровождается развитием диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, объемной перегрузкой ЛП, что лежит в патогенезе ФП [114]. При исследовании жесткости сосудистой стенки у пациентов с ФП и синдромом обструктивного апноэ сна была обнаружена зависимость между показателями жесткости сосудистой стенки и величиной левого предсердия. Авторы сделали вывод, что высокая ригидность сосудистой стенки является независимым фактором риска развития ФП [179].

В исследовании Н.Н. Необутова (2020) определено, что высокий тонус мелких мышечных артерий у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляцией предсердий является дополнительным фактором риска поражения сердечной мышцы. В исследуемых группах отмечалось повышение частоты пульсовой волны типа А и В, тип кривой С имел тенденцию к снижению, что характеризует снижение эластичности сосудистой стенки. Однако у лиц с постоянной формой данные типы волн встречались чаще, чем у лиц с пароксизмальной формой, что свидетельствуют о значительном увеличении постнагрузки на миокард левого желудочка и о нарушении его диастолического расслабления [49].

В работе К.А. Оганесян (2021) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) и лодыжечно-плечевой индекс (ABI) оказал значимое влияние на возникновение ФП. Так, у больных I группы (пациенты с ожирением и ФП) среднее значение индекса CAVI составило $9,21 \pm 1,51$ и было достоверно выше, чем у пациентов II группы (пациенты с ожирением без ФП) - $7,92 \pm 0,18$ ($p=0,0003$) [51].

24-часовое мониторирование АД с оценкой суточного профиля артериальной ригидности дает объективную оценку жесткости, позволяет изучить влияние суточных колебаний в утренние и ночные часы, а так же проанализировать взаимосвязь с уровнем АД, циркадным ритмом, ЧСС.

В современной медицинской литературе практически отсутствуют клинические работы, посвященные исследованию суточной артериальной ригидности у женщин с пароксизмальной формой ФП в постменопаузе.

На сегодняшний день очень актуальна проблема создания и разработки критериев для формирования групп повышенного риска возникновения ССЗ, в частности ФП, у женщин в постменопаузальном периоде для дальнейшей эффективной профилактики их развития.

1.5. Нарушения дыхания во сне и кардиоваскулярные осложнения

На возникновение и течение патологии сердца и сосудов важное влияние оказывают нарушения дыхания во сне (НДС). Среди всех нарушений дыхания во сне львиную долю составляет обструктивное апноэ сна (ОАС). Согласно статистике, это состояние встречается у 7% взрослого населения, а у терапевтических больных составляет 15% и нарастает с возрастом еще больше, не имея зависимости от других факторов риска [230]. Относительный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий увеличивается в 2,04 раза, инсульта в 2,15 раза, смертности от всех причин в 1,54 раза при отсутствии лечения обструктивного апноэ сна, преимущественно тяжелой степени тяжести [231].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) - это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних

дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью. Основным маркером СОАС является обструктивное апноэ – прекращение носоротового потока на 10 и более секунд при спадении дыхательных путей на уровне глотки. При неполной обструкции дыхательных путей могут наблюдаться гипопноэ – респираторные события, характеризующиеся частичным снижением носоротового потока в сочетании с падением насыщения крови кислородом не менее чем на 3% [14].

СОАС встречается среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией более чем в 40% случаях [229]. Согласно современным представлениям, обструктивные нарушения дыхания во сне увеличивают риск развития ИБС, независимо от наличия других факторов кардиоваскулярного риска [191]. Однако, до сих пор в клинической практике врачи редко учитывают признаки данного синдрома, чем значительно снижают эффективность медицинской помощи больным с нарушениями ритма сердца [12]. Комбинированное воздействие АГ, гипоксемии и гиперсимпатикотонии во время сна способствует развитию атеросклероза и утяжеляет собственно течение ИБС. Гипоксемия на фоне апноэ может вызывать ночную стенокардию. У больных с СОАС при ночном мониторинге ЭКГ относительно часто регистрируется депрессия сегмента ST. АГ отмечается у 40-50% больных СОАС, а ее тяжесть зависит от тяжести СОАС. У 50% пациентов с СОАС выявляется АГ, и примерно у 30% больных с АГ есть СОАС, часто не диагностированный [45].

У мужчин синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) встречается в 1,5-3 раза чаще по сравнению с женщинами. С возрастом эта разница в заболеваемости сглаживается, и с наступлением менопаузы распространенность СОАС у женщин достигает показателей, сопоставимых с таковыми у мужчин [225]. Т.о. менопауза выступает предиктором развития СОАС. У каждой второй женщины в постменопаузе встречаются проблемы со сном, одной из которых являются нарушения дыхания во сне. Наибольшая распространенность нарушений сна

наблюдалась среди женщин в постменопаузе – 54,7% (95% ДИ: 47,2–62,1%). Тогда как в молодом возрасте эти изменения наблюдаются только у 10- 15% женщин [157].

СОАС является фактором риска развития серьезных осложнений, одним из которых являются нарушения сердечного ритма и проводимости, в частности фибрилляция предсердий [45].

Нарушение дыхания во сне оказывает влияние и на формирование желудочковых аритмий у женщин с ИБС в постменопаузе. Наличие апноэ сна увеличивает шанс развития ЖА высоких градаций в 2,5 раза, полиморфной парной ЖЭ в 7 раз [89]. Морфологические изменения миокарда неразрывны с нарушением его электрофизиологических характеристик. Суточный ритм с недостаточным ночным снижением артериального давления у женщин с артериальной гипертонией рассматривается как самый неблагоприятный, увеличивающий шанс развития угрожаемых желудочковых аритмий (ЖА) в 2,04 раза (ДИ=1,81- 2,29; $p<0,05$) [88]. Наиболее патогномичными для СОАС нарушениями проводимости сердца являются брадиаритмии, вплоть до асистолий. Так, по данным С. Guilleminault (2018) среди больных с СОАС различные нарушения сердечного ритма и проводимости были обнаружены в 48% случаев, 18% из которых были брадиаритмиями и были обусловлены активацией парасимпатической нервной системы, и сопровождалась падением насыщения крови кислородом по меньшей мере на 4% [159].

ОАС может не только способствовать инициации, но и прогрессированию ФП. Наряду с АГ, ожирением, СД, наличие ОАС демонстрирует независимое увеличение случаев ФП [98]. У лиц с ФП нарушения дыхания во сне регистрируются в 3-5 раз чаще, чем в общей популяции. Распространенность НДС при ФП варьируется от 21% до 87 [241, 249]. Наблюдается и обратная зависимость, у пациентов с нарушениями дыхания во сне наблюдается двукратное увеличение риска ФП [241]. В сердечно-сосудистой системе создаются условия, способствующие развитию электрофизиологических нарушений. Факторами, провоцирующими возникновение ФП, является гипоксия, повышение тонуса

симпатической нервной системы, отрицательное внутригрудное давление, микропробуждения, окислительный стресс, системное воспаление. Всё это способствует развитию как систолической, так и диастолической дисфункции [189]. Противовоспалительное состояние, оксидативный стресс способствуют нарушению функции эндотелия, повышают агрегацию тромбоцитов, повышают резистентность к инсулину, активность симпатической нервной системы, ремоделируют миокард, способствуют вазоспазму, гипертензии, повышенному потреблению кислорода миокардом [158]. Фиброз миокарда ЛП у пациентов с ФП и СОАС больше, чем у больных с аритмией без НДС [84]. Во время СОАС повышается активность как симпатической нервной системы, так и парасимпатической. Укорочение предсердного рефрактерного периода, что приводит к быстрому прохождению импульса из предсердий в устья легочных вен и развитию пароксизмов ФП [182]. Имеются так же данные, указывающие, что ОАС может инициировать ФП за счет электрического и структурного ремоделирования предсердий [249].

У ФП и СОАС много общих факторов риска. Апноэ во время сна, особенно в сочетании с АГ, органическим заболеванием сердца, может быть патогенетическим фактором ФП, так как увеличивает давление в предсердиях и их размеры и меняет активность вегетативной нервной системы [45, 249]. По данным Gami A.S. et al (2007), СОАС сильнее связан с ФП, чем с любым другим традиционным фактором риска, так у 49% больных с ФП имеется высокий риск СОАС по сравнению с 32% среди других кардиологических пациентов [195]. Характерной чертой ФП в сочетании с СОАС является ее высокая частота в ночное время, особенно в периоды апноэ, и полное или почти полное отсутствие днем [249].

В одном крупном исследовании было обнаружено, что у лиц с НДС риск развития ФП в 4 раза выше, чем у людей без НДС, причем связь сохранилась и после поправок по ИМТ, полу и возрасту [113]. В исследовании T.Taginawa и соавт. обнаружили прямую связь между степенью НДС и риском развития ФП у женщин (при легкой степени риск ФП повышался в 2 раза, при ИАГ >15 в 5 раз

[109]. Так же увеличивается риск и ОНМК у лиц с ФП и СОАС по сравнению с пациентами с ФП без СОАС [117].

Так же доказано, что СОАС существенно ухудшает антиаритмическое лечение [10]. Проведение СИПАП-терапии более, чем вдвое повысило эффективность антиаритмической терапией у лиц с ФП и СОАС [66, 142].

Учитывая важность апноэ сна в развитии осложнений необходимо уделять ему должное внимание. В настоящее время в качестве инструмента скрининга используется ряд клинических показателей, в том числе опросников. Широко распространены следующие: Берлинский опросник, опросник STOP-BANG, шкала сонливости Эпворта (EES). Заслуживает внимание простая шкала NoSAS, показавшая лучшую дискриминацию групп риска по развитию обструктивного апноэ сна [67]. Лозаннский тест на измерение окружности шеи, ожирения, храпа, возраста и пола (NoSAS) — простой, эффективный и практичный инструмент, позволяющий выявить лиц, подверженных риску развития СОАС, — был предложен и апробирован швейцарскими учеными в качестве инструмента скрининга [240]. Было показано, что этот тест имеет отрицательную прогностическую ценность (NPV) 90 и 98% в двух этнически различных когортах; тем самым, это облегчает выявление тех, кто подвержен риску заболевания, и исключает тех, кто не подвержен риску [240]. В целом настоящее исследование демонстрирует, что оценка NoSAS является простым, эффективным и легким методом скрининга СОАС в клинических условиях. Оценка NoSAS работает значительно эффективнее, чем Берлинский опросник и ESS, а также аналогично опроснику STOP-BANG для скрининга СОАС [248]. Шкала имеет высокую чувствительность и специфичность для данного синдрома. Поэтому при отсутствии полисомнографии для оценки пациентов с подозрением на синдром апноэ во сне следует использовать шкалу NoSAS [102].

Несмотря на достаточно широкую распространенность СОАС в популяции, заболевание остается мало диагностируемым. Более половины пациентов с СОАС средней и тяжелой степени остаются не выявленными, соответственно не проводится адекватное лечение, что приводит к ухудшению качества жизни таких

пациентов, развитию у них сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая эти данные, изучение этой проблемы должно улучшить дифференцированный подход к тактике ведения таких пациентов.

1.6. Пероральные антикоагулянты. Приверженность к лечению

ФП чаще всего осложняется кардиоэмболическим инсультом, что в свою очередь может привести к смерти пациента, ухудшению его качества жизни. Частота ишемических инсультов в пациентов с неревматической ФП в среднем составляет 5% в год, что в 2-7 раз превышает данный показатель в группе лиц без ФП [70]. У трети больных с ишемическим инсультом регистрируется ФП, а в течение года данная аритмия определяется у 6% больных с инсультом. Нередко, ишемический инсульт служит первым проявлением ФП и поэтому данная аритмия манифестирует именно клинической картиной данного нарушения мозгового кровообращения [150]. Причем риск тромбоэмболических осложнений при разных формах ФП практически одинаков. Каждый практикующий врач подтверждает, что большинство пациентов с ФП на приеме характеризуются высоким риском эмболических осложнений [13]. Адекватная антикоагулянтная терапия уменьшает частоту ишемического инсульта на 60%. Поэтому невозможно переоценить роль антикоагулянтной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений у данной категории пациентов.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений применяют антагонист витамина К варфарин и прямые пероральные антикоагулянты. Длительное время использовался варфарин. Однако, в настоящее время центральное место занимают прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК). Это современные, безопасные лекарственные препараты, которые вошли в клиническую практику врачей кардиологов и терапевтов около 20 лет назад. Они доказали свою эффективность, безопасность при удобстве их применения и отсутствии рутинного контроля показателей коагулограммы [129]. По механизму действия это прямые ингибиторы тромбина или Ха-фактора свертывающей системы. Однако до сих пор остаются сложности в плане финансовой стороны вопроса, непонимании

пациентами цели приема лекарственного препарата и отсутствии видимого клинического эффекта. Все крупные зарубежные исследования RE-LY, ARISTOTLE, ROCKET-AF дабигаатран, апиксабан и ривароксабан показали более высокий либо сопоставимый с варфариномантикоагулянтный эффект [108, 218]. Согласно данным исследования XANTUS, частота ишемического инсульта и системной тромбоэмболии на фоне приема ривароксабана составила 0,8% в год, при этом у 96% больных не было тяжелых геморрагических осложнений, вероятность крупных кровотечений составила 2,1% [255].

С целью обоснованного назначения антикоагулянтной терапии используется шкала CHA₂DS₂-VASc. Согласно последним европейским рекомендациям антикоагулянтная терапия рекомендована при наборе 1 и более баллов у мужчин и 2 и более баллов у женщин (класс IIa B) и показана пациентам с индексом 2 и более баллов у мужчин и 3 и более баллов у женщин (класс IA) [234]. По данным зарубежных авторов от 64,5% до 90,8% пациентов имеют высокий риск инсульта [135, 217].

Эффективность медикаментозного лечения, в том числе антикоагулянтной терапии, связана с приверженностью пациентов к лечению. Приверженность, по определению ВОЗ, это соблюдение пациентом рекомендаций врача относительно образа жизни, применения им лекарственных препаратов с соблюдением режима их приема и указанных дозировок. Приверженность к лечению считается неудовлетворительной, если пациент принимает 80% и менее или 120% и более доз назначенных препаратов. Высокая приверженность достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов, имеющих хроническую патологию. По данным ВОЗ около половины пациентов с хроническими заболеваниями не привержены к лечению [253].

Как правило, многие заболевания в кардиологической практике протекают малосимптомно или бессимптомно. Эффект антикоагулянтов не ощущается, а терапия требует неограниченно долгого приема препаратов. Все это способствует снижению приверженности пациентов.

Для оценки приверженности к терапии лекарственными препаратами применяют различные опросники. Опросники, как правило, состоят из небольшого числа вопросов, касающихся пропуска препарата, корректировки его дозы самостоятельно, опасения побочных эффектов, удовлетворительности в лечении и т.п. На практике чаще всего применяются опросники Мориски-Грина 4, модернизированный Мориски-Грина 8, ARMS, SEAMS, КОП-25, шкала НОДФ. Валидизированная шкала приверженности НОДФ одобрена и утверждена Национальным обществом доказательной фармакотерапии. Она рекомендована данным обществом для диагностики приверженности у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, в частности, у кардиологических больных [63].

В исследовании Окунева И.М. и соавт. (2022), в котором изучалась комплексная приверженность терапии пациентов с ХСН, комплаентность была недостаточной. В подгруппе пациентов с ИБС и ФП она составила 22,6% [52].

Согласно данным литературы, приверженность к антикоагулянтной терапии составляет от 41% [58] до 72,8% через год наблюдения [209].

По результатам исследований ROCKET-AF и ARISTOTLE, пациенты с неклапанной ФП имеют приверженность к лечению ривароксабаном и апиксабаном, сопоставимую с таковой для варфарина (76–78 % в течение 2 лет). По данным исследования RE-LY, приверженность к лечению дабигатраном была ниже по сравнению с варфарином (79 и 83 % соответственно) [108, 218]. По данным российского регистра «Профиль» у пациентов с ФП приверженность к приему новых антикоагулянтов составил 41,4 %. Наиболее частотвечающимися причинами отказа от лечения были: доступность применения варфарина (32,6 %), высокая стоимость ПОАК (23,9 %), получение информации о возможных побочных эффектах препарата (15,2 %) [58]. По данным проектов XANTUS, регистров GARFIELD и PFEFER in AF, ПОАК получали 44%, 60,3% и 82,3% пациентов соответственно [98, 255].

По данным литературы, около 35% пациентов, проживающих на территории Великобритании, имеющих показания к назначению антикоагулянтов, в реальной

практике их не получают. Вместо антикоагулянтов отмечено широкое использование антиагрегантов, особенно у пожилых лиц [243].

В реальной клинической практике врача-терапевта и врача-кардиолога приверженность к терапии ПОАК остается на низком уровне. Большинство пациентов прекращают прием в течение первого года после начала терапии [256]. Комплаентность повышается при постоянном контроле со стороны врача и в условиях работы антикоагулянтных кабинетов. Они работают в странах Европы, США, стали открываться и в городах России (Архангельск, Москва, Санкт-Петербург, Челябинск, Казань), повышают приверженность пациентов к лечению, индивидуально подходят к риску осложнений и контролю эффективности терапии. Для повышения приверженности пациентов к приему ПОАК необходимо постоянно проводить разъяснительные беседы с пациентами на любом звене оказания медицинской помощи.

Многие пациенты демонстрируют неспособность длительно соблюдать рекомендации в отношении приема лекарственных препаратов, что является важной медико-социальной проблемой, ведущей к неблагоприятным последствиям [44].

Таким образом, остается актуальным вопрос о приверженности пациентов к приему прямых пероральных антикоагулянтов.

ИБС и ее осложнения у женщин постменопаузального периода одна из причин инвалидизации, смертности. ИБС часто осложняется нарушениями сердечного ритма, одним из которых является фибрилляция предсердий. Стратификация групп риска по её возникновению остаётся на сегодняшний день актуальной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациенток

Работа выполнена на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Смоленского государственного медицинского университета, на базе отделения общей кардиологии Смоленской областной клинической больницы г. Смоленска.

Исследование состояло из двух этапов. Первый этап: поперечное (одномоментное) исследование. В исследование включено 123 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде. Из них 88 пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (основная группа – I группа) и 35 женщин с хроническими формами ишемической болезни сердца без ФП (группа сравнения – II группа).

Второй этап: продольное (проспективное) исследование. В исследование включено 57 женщин основной группы. Оценка приверженности по шкале НОДФ «Общая фактическая приверженность» проводилась в ходе продольного (проспективного) исследования через 6 и 12 месяцев.

Критериями включения в основную группу были: пациентки в постменопаузальном периоде с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, постинфарктный кардиосклероз) и пароксизмальной формой ФП.

Критерии включения в группу сравнения: пациентки в постменопаузальном периоде с ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, постинфарктный кардиосклероз) без пароксизмальной формой ФП.

Диагностика ИБС проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по стабильной ишемической болезни сердца (2020) [77], ФП – клиническими рекомендациями МЗ РФ по фибрилляции и трепетанию предсердий (2020) [83].

Диагноз ИБС подтверждался: данными анамнеза, клиникой, результатами коронароангиографии, нагрузочных проб, документированным перенесенным

ИМ. Пароксизмальная ФП подтверждалась данными ЭКГ, ХМ ЭКГ, выписными эпикризами.

Проведение всех исследований проводилось в межприступный период на фоне синусового ритма.

Критериями исключения из исследования были:

- острые формы ИБС;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- острые состояния или обострение хронических заболеваний;
- клапанные пороки сердца, протезирование клапанов сердца;
- сахарный диабет;
- заболевания щитовидной железы;
- онкологические заболевания;
- дыхательная, почечная, печёночная недостаточности;
- сердечная недостаточность III – IV класса по NYHA;
- ожирение III степени;
- атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса, синдром слабости синусового узла;
- более 10% экстрасистол от общего числа комплексов QRS;
- персистирующая и постоянная форма ФП;
- фракция выброса левого желудочка < 40% по Simpson;
- наличие кардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора;
- отказ от участия в исследовании.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (протокол заседания № 1 от 13 мая 2019 года).

Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице 1.

Клиническая характеристика пациенток ($M \pm SD$); (Me (25%; 75%))

Показатель	Основная группа (n=88)	Группа сравнения (n=35)	p
Возраст, лет	69,2±8,2	68,7±7,6	>0,05
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	34 (38,6)	13 (37,1)	>0,05
Курение, n (%)	9 (10,2)	3 (8,6)	>0,05
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	64 (72,7)	24 (68,6)	>0,05
Длительность постменопаузы, лет	14,7 (9;21)	14,4 (8;19)	>0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	34 (38,6)	12 (34,3)	>0,05
Стабильная стенокардия напряжения, n (%)	54 (61,4)	23 (65,7)	>0,05
АГ 1-2 ст., n (%)	84 (95,5)	32 (91,4)	>0,05
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	25 (28,4)	9 (25,7)	>0,05
САД, мм рт. ст.	146,7±10,8	144,6±12,2	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	92,2±10,2	89,8±9,8	>0,05
ЧСС, в мин.	78,6 (72;87)	74,2 (69;82)	>0,05

Диагностика АГ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии у взрослых (2020) [6], ХСН – клиническими рекомендациями по ХСН (2020) [87]. Оценка тяжести ХСН проводилась по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Обследование включало в себя: расспрос (сбор жалоб, сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни), физикальное исследование (общий осмотр, исследование сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем). Каждой пациентки также проводились лабораторные методы исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (липидограмма, общий белок, глюкоза, АЛТ, АСТ, креатинин, Ka^+ , Na^+). При необходимости проводилась консультация узких специалистов. Все пациентки давали добровольное согласие на участие в исследовании.

2.1.1. Клиническая характеристика пациенток основной группы

Основную группу составляли 88 пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Хронические формы ИБС были представлены: стабильной стенокардией напряжения II-III ФК и постинфарктным кардиосклерозом. Инфаркт миокарда был в анамнезе – у 34 (38,6%) пациенток, а стабильная стенокардия напряжения II – III ФК – у 54 (61,4%) женщин. Средний возраст пациенток – $69,2 \pm 8,2$ лет. У 95,5% пациенток ИБС сочеталась с артериальной гипертонией 1-2 степени высокого и очень высокого риска. Все пациентки находились в постменопаузальном периоде, средняя продолжительность которого составила 14,7 (9;21).

Так же при сборе анамнеза учитывалась длительность пароксизмальной формы фибрилляции предсердий. Средняя продолжительность пароксизмальной фибрилляции предсердий составила $5,7 \pm 4,57$ лет. Характеристика продолжительности пароксизмальной формы ФП более подробно представлена в таблице 2. У 7 человек (16,6%) была зарегистрирована впервые выявленная пароксизмальная ФП.

Таблица 2

Длительность пароксизмальной формы фибрилляции предсердий

Длительность пароксизмальной ФП	Абсолютное количество пациенток	Процентное соотношение
< 1 года	28	31,8
1-5 лет	43	48,9
>5 лет	17	19,3

Активно жалобы предъявляли 76 (86,4%) женщин. На боли за грудиной по типу стенокардии жаловались 43 (48,9%) пациентки; одышка при умеренной физической нагрузке была выявлена у 22 (25,0%) женщин; перебои в работе сердца, чувство замирания в груди, сердцебиение беспокоило 39 (44,3%) женщин. У 41 (46,6%) пациентки были жалобы на головные боли, головокружение, шум в

ушах.

ХСН I-II ФК по NYHA встречалась у 25 женщин, что составило 28,4%.

При сборе анамнеза учитывалось наличие сопутствующей патологии: остеоартрит – у 41 (46,6%), хронический гастрит – у 38 (43,2%), хронический холецистит – у 22 (25,0%), хронический энтерит/колит – у 12 (13,6%), миома матки – у 11 (12,5%), хронический панкреатит – у 7 (7,9 %), хронический пиелонефрит – у 6 (6,8%), хронический бронхит – у 6 (6,8%), варикозное расширение вен нижних конечностей – у 4 (4,5%) пациенток. Все хронические заболевания были в стадии стойкой ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние пациенток.

Из анамнеза жизни выявлено, что 9 (10,2%) пациенток курили. Алкоголем никто не злоупотреблял. У 64 (72,7%) пациентки была отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям.

При физикальном обследовании общее состояние всех пациенток было удовлетворительным. Ожирение ($ИМТ \geq 30$ кг/см²) было выявлено у 34 (38,6%) пациенток. Усиление и смещение верхушечного толчка влево, а так же смещение левой границы относительной тупости сердца влево у 80 (90,9%). Среднее офисное систолическое АД составило $146,7 \pm 10,8$ мм рт. ст., диастолическое АД – $92,2 \pm 10,2$ мм рт. ст. Средняя ЧСС – 78,9 (72; 87) в минуту.

Общий анализ крови и общий анализ мочи у пациенток основной группы были без изменений. Биохимические показатели крови: холестерин – $5,9 \pm 2,4$ ммоль/л, ЛПНП – $2,8 \pm 1,6$ ммоль/л, ЛПВП – $1,4 \pm 0,8$ ммоль/л, общий белок – $77,1 \pm 5,6$ г/л, глюкоза – $5,8 \pm 1,8$ ммоль/л, АЛТ – $24,2 \pm 7,2$ ед/л, АСТ – $29,1 \pm 5,6$ ед/л, креатинин – $82,7 \pm 7,6$ ммоль/л, Ca^{+} – $4,0 \pm 1,2$ ммоль/л, Na^{+} – $142,3 \pm 7,6$ ммоль/л.

Риск возникновения тромбоэмболических осложнений проводился с использованием шкалы CHA₂DS₂-VASc. Средний балл составил 3,5 (2,5;4,5).

Ингибиторы АПФ принимали 64 женщины (72,7%), БРА – 23 человек (26,1%), бета-адреноблокаторы использовали 58 пациентки (65,9%), антагонисты кальция – 18 (20,5%), нитраты – 14 (15,9%), диуретики – 29 исследуемых (32,9 %), статины – 71 (80,7). Дезагрегантную терапию получали 57 женщин (64,8%). Учитывая риск

тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VAS_C, все пациентки должны были получать антикоагулянты. Однако, только 27 (30,7%) пациенток принимали антикоагулянты. Антиаритмическую терапию препаратами I и III класса пациентки не получали.

2.1.2. Клиническая характеристика группы сравнения

В группу сравнения вошло 35 пациенток с хроническими формами ишемической болезни сердца без фибрилляции предсердий. Хронические формы ИБС были представлены инфарктом миокарда – у 12 (34,3%) пациенток и стабильной стенокардией напряжения II – III ФК – у 23 (65,7%) женщин. Средний возраст пациенток составил 68,7±7,6 лет. У 91,4% женщин ИБС сочеталась с артериальной гипертонией 1-2 степени высокого и очень высокого риска. Женщины находились в постменопаузе, средняя длительность которой составила 14,4 (8;19) лет.

Жалобы предъявляли 28 (80%) пациенток. Боли по типу стенокардии отмечали 16 (45,7 %) женщин; одышку при умеренной физической нагрузке – 6 (17,1%) больных. На сердцебиение, а так же нарушения в работе сердца и перебои жаловались 5 (14,2%) женщин. 23 пациентки (65,7%) предъявляли жалобы на головную боль, шум в ушах, головокружение.

ХСН I-II ФК по NYHA встречалась у 9 человек (25,7%).

Из сопутствующей патологии отмечались следующие: хронический гастрит – у 18 (51,4%) женщин, остеоартрит – у 16 (45,7%), хронический холецистит – у 9 (25,7%), хронический пиелонефрит – у 4 (11,4%), хронический панкреатит – у 3 (8,5%), варикозное расширение вен нижних конечностей и хронический бронхит – у 2 (5,7%) пациенток. Все хронические заболевания были в стадии стойкой ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние пациенток.

Из анамнеза жизни выявлено, что 3 (8,6%) женщины курили. Никто алкоголем не злоупотреблял. У 25 (71,4%) пациенток была отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям.

При физикальном обследовании общее состояние пациенток было удовлетворительным. Ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/см}^2$) было выявлено у 15 (42,9%) пациенток. Усиление и смещение верхушечного толчка влево, а так же смещение левой границы относительной тупости сердца влево обнаружено у 31 (88,5%). Среднее офисное систолическое АД составило $144,6 \pm 12,2$ мм рт. ст., диастолическое АД – $89,8 \pm 9,8$ мм рт. ст. Средняя ЧСС – 74,2 (69;82) в минуту.

Общий анализ крови и общий анализ мочи у пациенток группы сравнения были без изменений. Биохимические показатели крови: холестерин – $5,8 \pm 2,2$ ммоль/л, ЛПНП – $2,6 \pm 1,8$ ммоль/л, ЛПВП – $1,2 \pm 0,5$ ммоль/л, общий белок – $75,5 \pm 5,1$ г/л, глюкоза – $5,6 \pm 1,6$ ммоль/л, АЛТ – $27,6 \pm 6,4$ ед/л, АСТ – $28,5 \pm 6,7$ ед/л, креатинин – $82,8 \pm 7,6$ ммоль/л, Ca^+ – $4,4 \pm 1,3$ ммоль/л, Na^+ – $144,2 \pm 8,4$ ммоль/л.

Ингибиторы АПФ принимали 65,7%, БРА – 28,6%, бета-адреноблокаторы использовали 62,9%, антагонисты кальция – 17,1%, нитраты – 14,3%, диуретики – 34,3 %, дезагреганты – 71,4%, статины – 82,9% пациенток.

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы: по возрасту, длительности постменопаузального периода, формам ИБС, процентному соотношению лиц с АГ, ХСН и ожирением, уровню АД, ЧСС, лекарственной терапии и не имели достоверных различий.

2.2. Специальные методы исследования

2.2.1. Суточное мониторирование ЭКГ

Холтеровское мониторирование ЭКГ выполняли с помощью аппарата «Миокард-Холтер» (НИМП ЕСН, Россия). Регистрация ЭКГ в течение 24 часов.

Использовались 7 самоклеющихся одноразовых электродов, которые давали возможность записи по 12 стандартным каналам. Пациенток знакомили с ходом исследования, рекомендовали вести привычный образ жизни. Женщины во время записи холтеровского мониторирования ЭКГ вели дневники активности. В дальнейшем производилось сопоставление зарегистрированных данных ЭКГ с

действиями, которые выполняли больные, а так же с изменениями в их самочувствии.

После снятия прибора ХМ ЭКГ, данные переносились на персональный компьютер, дающий возможность с помощью специальной программы произвести анализ электрокардиограммы. Из исследования исключались ЭКГ, содержащие более 10% артефактов от всех анализируемых синусовых комплексов.

Для повышения достоверности полученных результатов помимо автоматического анализа производили визуальный просмотр записи ЭКГ.

У каждой пациентки определяли: показатели процессов реполяризации желудочков, вариабельности сердечного ритма, ЧСС, а так же частоту и структуру наджелудочковых и желудочковых аритмий.

В анализ процессов реполяризации желудочков входило: оценка интервала QTc, дисперсия интервала QTc, коэффициент наклонной регрессии QT/RR (Slope QT/RR).

В своей работе мы использовали скорректированный интервал QTc (относительно частоты сердечных сокращений). Скорректированный $QT \geq 450$ мс определяли как удлинение. Транзиторным удлинением интервала QTc считалось его превышение ≥ 450 мс продолжительностью не менее 1 минуты.

Кроме того, оценивалась дисперсия скорректированного интервала QT вычислялась по формуле: $QTcd = QTc \max - QTc \min$, где QTcd – дисперсия скорректированного интервала QT, QTc max и QTc min – максимальная и минимальная продолжительность интервала QT, скорректированного с частотой сердечных сокращений.

Для оценки адаптации QT к ЧСС анализировали коэффициент наклонной регрессии QT/RR (Slope QT/RR). Норма Slope QT/RR составляет 0,13-0,24. Увеличение этого показателя говорит об гиперадаптации QT к меняющейся ЧСС: укорочение QT на тахикардии и удлинение на брадикардии, а уменьшение – наоборот, о гиподаптации.

Для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности применялся временной анализ ВСР. Автоматически определялись следующие показатели:

SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR. Отражает суммарный эффект вегетативной регуляции, зависящий от воздействия симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.

SDANN (мс) – стандартное отклонение усредненных за 5-минутные интервалы времени значений интервала RR. Позволяет оценить изменения ЧСС цикличностью с периодом более 5 минут.

PNN50 (%) – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс. Это показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим.

RMSSD (мс) – квадратный корень суммы разностей между продолжительностью последовательных синусовых интервалов RR. Показатель характеризует активность парасимпатического звена вегетативной регуляции.

Основной вектор оценки лежит в двух полярных направлениях: увеличение параметров временного анализа ВСР связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение – с активацией симпатического тонуса.

Наджелудочковые нарушения ритма были разделены на 3 группы: одиночные экстрасистолы, парные экстрасистолы, эпизоды наджелудочковой тахикардии (3 и более подряд НЖЭ).

Для характеристики желудочковой экстрасистолии использовалась классификация, разработанная В. Lown и М. Wolf (1971) и модифицированная М. Ryan (1975), согласно которой выделяют следующие градации ЖЭ:

- 0 – отсутствие желудочковых экстрасистол;
- I – не больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторинга);
- II – больше 30 желудочковых экстрасистол за любой час мониторинга);
- III – полиморфные желудочковые экстрасистолы;
- IVА – мономорфные парные желудочковые экстрасистолы;
- IVВ – полиморфные парные желудочковые экстрасистолы;

V –ЖТ (три или более подряд желудочковые экстрасистолы с частотой выше 100 в 1 минуту).

2.2.2. Суточное мониторирование АД с оценкой сосудистой ригидности

Суточное мониторирование артериального давления с оценкой сосудистой ригидности проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса «BPLab Vasotens 24» (Пётр Телегин, Россия) по стандартной методике. Регистрация осуществлялась в течение 24 часов.

Устанавливались интервалы между измерениями АД: 15 минут в дневные часы и 30 минут в ночные часы. Пациентов знакомили с ходом исследования. После инструктирования на левое предплечье накладывалась пневматическая манжета соответствующего размера, а сам монитор располагался на противоположном боку в специальном чехле. Измерения проводились на недоминантной руке. Перед исследованием проводили контрольные измерения: прибором и аускультативным методом (для верификации). Женщины во время мониторирования вели дневники пациента, в которых отражали действия, которые выполняли, а так же изменения в самочувствии.

После снятия прибора СМАД полученные данные анализировались на персональном компьютере с помощью специального программного комплекса Bplab Win. Протоколы СМАД, с числом неудачных измерений более 30% в течение суток, исключались из исследования.

Оценивали следующие показатели:

- средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления: за сутки, за дневные и ночные часы;
- вариабельность систолического и диастолического АД: за сутки, за дневные и ночные часы;
- индекс времени (ИВ, %): за сутки, за дневные и ночные часы;
- степень ночного снижения систолического и диастолического АД (СНС АД).

Вариабельность АД – это среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего за день или ночь.

Индекс времени – это процент времени, в течение которого наблюдается превышение порогового уровня АД. Пороговыми уровнями являлись: среднесуточное АД 130/80 мм.рт.ст., среднедневное АД – 135/85 мм.рт.ст., средненочное АД – 120/70 мм.рт.ст.

Выделяли следующие типы суточного профиля АД:

- 1) «dipper» – нормальная (оптимальная) СНС АД = 10-20%;
- 2) «non-dipper» – недостаточная СНС АД <10%;
- 3) «over-dipper» –повышенная СНС АД >20%;
- 4) «night-riser» –устойчивое повышение ночного АД <0%.

Кроме данных АД, оценивались так же показатели ригидности сосудистой стенки с помощью специального программного обеспечения Vasotens 24 «Оценка жесткости сосудистой стенки».

Анализ включал в себя:

- скорость распространения пульсовой волны (RWV);
- время распространения отраженной волны (RWTT);
- индекс аугментации (Aix);
- индекс ригидности артерий (ASI);
- индекс амбулаторной ригидности артерий (AASI);
- максимальную скорость нарастания артериального давления (dP/dt max).

За время распространения отраженной волны принимают запаздывание отраженной волны относительно прямой волны.

Скорость распространения пульсовой волны (RWV) – классический показатель артериальной жесткости, определяется по времени распространения отраженной волны. Для решения проблемы зависимости параметров артериальной жесткости от параметров АД мы использовали параметры, приведенные к САД 100 и ЧСС 60 мм.рт.ст. (RWV 100-60 и RWTT 100-60).

Индекс аугментации – это показатель, характеризующий вклад амплитуды отраженной волны в увеличение пульсового АД. Так как индекс аугментации зависит

от ЧСС, нами использовался A_{ix} приведенный к ЧСС 75/минуту (A_{ix} 75). За референсные показатели A_{ix} 75 были приняты следующие:

A_{ix} 75 < -30 % - оптимальный

-30 % ≤ A_{ix} 75 < -10 % - нормальный

-10 % ≤ A_{ix} 75 ≤ 10 % - повышенный

A_{ix} 75 > 10 % - патологический

Индекс ригидности артерий – отражает величину периферической жесткости, риск развития ишемической болезни сердца.

ASI имеет зависимость от АД и ЧСС, в связи с чем его оценка проводилась после приведения к САД 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 ударов/минуту.

За ориентировочные референтные показатели были приняты следующие:

ASI 0-80 – нет риска развития ИБС

ASI 81-209 – умеренный риск развития ИБС

ASI 210-309 – высокий риск развития ИБС

ASI 310> – очень высокий риск развития ИБС

Индекс амбулаторной ригидности артерий – количественно отражает зависимость ДАД от САД в течение суток. Для лиц старшей возрастной группы ААСИ более 0,7 считался патологическим. По данным литературы, его этот показатель считают предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Максимальная скорость нарастания артериального давления – показатель, отражающий максимальную скорость нарастания артериального давления в плечевой артерии, косвенно суммарную жесткость магистральных артерий. Позволяет косвенно судить о сократимости миокарда.

2.2.3. Респираторное мониторирование

Для выявления нарушений дыхания во сне проводилось респираторное мониторирование с помощью аппарата SomnoCheck micro (Weinmann, Германия).

Аппарат представляет собой компактную кардио-респираторную систему записи биосигналов пациента во время сна. Выбор данного метода обусловлен малым количеством датчиков, а так же самостоятельной установкой прибора

пациентом (аппарат автоматически включается в заданный период времени). Исследование проводилось во время ночного сна. Длительность мониторинга составляла не менее 6 часов (обычно исследование начиналось исследование в 23.00, а заканчивалось в 7.00).

Сам прибор крепится наручным ремнем на нижнюю треть предплечья пациента, на указательный палец устанавливается датчик пульсоксиметрии. Для регистрации потока дыхания и храпа используют назальные канюли. После снятия прибора результаты измерений переносили и обрабатывали на персональном компьютере с помощью специальной программы «SomnoCheck micro».

Оценивали следующие показатели:

- индекс апноэ / гипопноэ – ИАГ (событий/час);
- средняя длительность апноэ (сек.);
- индекс десатурации (событий/час);
- минимальная сатурация – $\text{MinSpO}_2(\%)$;
- средняя сатурация – средняя $\text{SpO}_2(\%)$.

ИАГ рассчитывался по формуле: (количество апноэ + количество гипопноэ)/длительность сна в часах.

Эпизод апноэ определялся как полное отсутствие ороназального потока (снижение амплитуды более 90 % от исходной). Эпизод гипопноэ определяли, как снижение амплитуды ротоносового потока более 30% от исходных значений, сопровождающееся снижением сатурации артериальной крови на 3% и более.

Продолжительность эпизодов апноэ и гипопноэ при этом должна была быть не менее 10 секунд.

Степень тяжести нарушений дыхания во сне оценивали по ИАГ. ИАГ <5 эпизодов в час считали нормой (нарушения дыхания во сне отсутствуют). При ИАГ от 5 до 14 диагностировали легкая степень апноэ, при ИАГ от 15 до 29 – среднюю степень, а при ИАГ 30 и более – тяжелая степень нарушений дыхания во сне. Индекс десатурации – показатель, отражающий число эпизодов падения SatO_2 более чем на 3% за час сна.

2.2.4. Анкетирование по шкале «NoSAS»

Для оценки риска развития нарушений дыхания во сне использовался лозаннский тест «NoSAS» [240]. Оценка NoSAS оценивает пять факторов: окружность шеи, ожирение, храп, возраст и пол, и каждому фактору присваивается определенное количество баллов: 4 балла для окружности шеи >40 см, 3 – для ИМТ от 25 до 30 кг/м² или 5 – для ИМТ ≥30 кг/м², 2 – для храпа, 4 – для возраста >55 лет и 2 балла для мужского пола. Оценка NoSAS варьируется от 0 до 17, при этом сумма баллов ≥ 8 указывают на высокую вероятность СОАС.

2.2.5. Анкетирование по шкале приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность»

Приверженность к терапии оценивали по шкале приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность», разработанной Национальным обществом доказательной фармакотерапии [63]. Данная шкала предназначена для оценки приверженности к терапии новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) и факторов, влияющих на соблюдение пациентами врачебных рекомендаций по приему препаратов. Опросник состоит из 3 вопросов, касающихся отношения пациента к приему препарата. Вопросы и предлагаемые варианты ответов представлены в таблице 3. Ответы на второй вопрос анкеты оценивались по балльной системе. Приверженными считались пациенты, набравшие 0 баллов. Больные, набравшие 1 балл, считались частично приверженными к терапии и имели ненамеренные нарушения врачебных рекомендаций (ВР), в то время как пациентки, набравшие 2 балла, так же считались частично приверженными, но у них были намеренные нарушения ВР. А женщины, получившие 3-4 бала, были отнесены к категории неприверженных (3 балла – частично неприверженные, а при наборе 4 баллов – полностью неприверженными). Ответы на третий вопрос опросника представляли собой возможные причины отказа или прекращения приема ПОАК.

Шкала приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность» [63]

Номер вопроса	Вопрос	Варианты ответа
1.	Рекомендовал ли Вам лечащий врач прием одного из следующих препаратов?	1) Да
		2) Нет
2.	Нарушаете ли Вы врачебные рекомендации в отношении приёма лекарственного препарата (регулярность приема, соблюдение дозировки препарата, кратности и времени приема лекарственного средства и т.д.):	1) Да, я не стал принимать назначенные препараты (4 балла)
		2) Да, я прекратил начатый прием препаратов (3 балла)
		3) Да, я принимаю лекарства нерегулярно, самостоятельно прекращаю прием или меняю дозу, кратность, время приёма препаратов (2 балла)
		4) Да, я иногда забываю принять препараты (1 балл)
		5) Нет, я принимаю лекарства строго рекомендациям врача (0 баллов)
3.	Если Вы не стали принимать или прекратили прием назначенных лекарственных препаратов, назовите ведущую причину этого	1) Забываю принять препараты
		2) Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств
		3) Возникли побочные эффекты лекарственной терапии
		4) Отсутствие ощутимого эффекта (улучшение) от лечения
		5) Принимаю очень много разных лекарственных препаратов
		6) У меня очень сложная схема приема лекарств
		7) Высокая цена препаратов
		8) Сомневаюсь в необходимости назначенного мне лечения
		9) Не хочу принимать лекарства постоянно длительно
		10) Другое (укажите)

Приверженность к лечению по данному опроснику оценивалась через 6 и 12 месяцев на повторных визитах в клинику. Пациентки самостоятельно отвечали на вопросы.

2.3. Статистическая обработка результатов

С помощью пакета программ STATISTICA 10,0 проводили статистическую обработку данных. При нормальном распределении числовые значения представляли в виде среднего значения \pm среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$). При распределении, отличным от нормального, – в виде медианы ± 25 и 75 процентиля ($Me (25-75\%)$). Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерия Вилкоксона – Манна-Уитни (при непараметрическом). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Оценка значимости различий между группами производилась при помощи критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса или двустороннего критерия Фишера. Влияние фактора анализировалось путем расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа взаимосвязи между показателями использовался корреляционный анализ. Для оценки влияния различных факторов на изучаемые явления использовался однофакторный линейный регрессионный анализ с получением уравнения линейной регрессии и построением графиков рассеивания.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Процессы реполяризации желудочков у женщин ИБС и ФП

Нами проанализированы показатели процессов реполяризации желудочков у женщин основной группы и группы сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Показатели процессов реполяризации желудочков у женщин с ИБС и ФП и ИБС без ФП (M \pm SD); (Me P25;P75)

Показатели	I группа n=88	II группа n=35	p
QTc, мс	437,6 \pm 16,6	428,3 \pm 18,4 мс	p>0,05
QTcd, мс	86,8 \pm 12,8	65,2 \pm 14,3	p<0,01
QTc min., мс	399,3 \pm 17,6	404,3 \pm 16,8	p>0,05
QTc max., мс	486,1 \pm 19,6	469,5 \pm 20,2	p<0,05
QTc>450мс, n (%)	33(37,5%)	6(17,1%)	p<0,05
QTc>450мс, % времени мониторингования	12,9	8,1	p>0,05
Общая продолжительность эпизодов QTc>450мс (мин)	186,4(170;196)	116,8(108;123)	p>0,05
Slope QT/RR сутки, мс	0,19(0,14;0,25)	0,22(0,18;0,26)	p>0,05
Slope QT/RR день, мс	0,21(0,16;0,25)	0,24(0,19;0,28)	p>0,05
Slope QT/RR ночь, мс	0,11(0,07;0,16)	0,17(0,12;0,23)	p<0,05

Из представленных в таблице данных видно, что средний интервал QTc за сутки как у пациенток с ИБС и пароксизмальной формой ФП, так и у женщин с ИБС без ФП был в пределах нормы (437,6 \pm 16,6 мс и 428,3 \pm 18,4 мс соответственно) и достоверно не различался между этими группами (p>0,05). Однако, транзиторное удлинение интервала QTc значительно чаще (на 20,4%; p

<0,05) регистрировалось у пациенток основной группы (37,5%) по сравнению с женщинами группы сравнения (17,1%) ($\chi^2=3,9$ с поправкой Йейтса; $p=0,04$).

Представляло интерес оценить общее количество времени за период мониторирования, в течение которого в каждой анализируемой группе регистрировалось удлинение интервала QTc. Период мониторирования у каждой пациентки составлял 24 часа и принимался за 100%. Результаты исследования показали, что у женщин с ИБС и пароксизмальной формой ФП 12,9% времени мониторирования интервал QTc был >450 мс. При этом у пациенток в группе сравнения удлинение интервала QTc >450 мс регистрировалось только 8,1% времени. Однако, различия составили 4,8% и были статистически недостоверны ($p>0,05$). Общая продолжительность эпизодов удлинения среднесуточного интервала QTc в основной группе была больше и составила от 3 минут до 7 часов (в среднем 186,4 минуты), в то же время в группе женщин с ИБС без пароксизмальной ФП была от 3 минут до 3 часов (в среднем 116,8 минут).

В последние годы особый интерес вызывает изучение дисперсии интервала QT. Полученные нами данные свидетельствуют, что в двух группах среднесуточные значения QTc дисперсии превышали норму и составляли $86,8\pm 12,8$ мс у женщин ИБС с пароксизмальной ФП и $65,2\pm 14,3$ мс у пациенток ИБС без ФП. При этом в основной группе среднесуточная дисперсия QTc интервала была на 21,6 мс больше по сравнению с больными группы сравнения. Различия составили 24,9% и были статистически значимы ($p<0,01$). Увеличение QTcd в основной группе по сравнению с группой контроля происходило преимущественно за счёт увеличения QTc max ($486,1\pm 19,6$ мс и $469,5\pm 20,2$ мс соответственно). Различия по QTc max между группами достигли уровня статистической значимости ($p<0,01$). Достоверных различий по минимальному QTc интервалу нами получено не было ($399,3\pm 17,6$ мс и $404,3\pm 16,8$ мс соответственно).

Нами был проанализирован коэффициент линейной регрессии QT/RR (Slope QT/RR) в обеих группах. Из представленных в таблице данных видно, что значения Slope QT/RR за сутки и Slope QT/RR за день в группах достоверно не

различались (0,19 и 0,22 мс и 0,21 и 0,24 мс соответственно). В тоже время в группе пациенток с ИБС и ФП выявлялись значимые различия ($p < 0,05$) в величине Slope QT/RR за ночь. В группе женщин с фибрилляцией предсердий показатель Slope QT/RR за ночь был на 0,06 мс (35,3%) меньше по сравнению с пациентками, не имеющими данной аритмии. Уменьшение коэффициента линейной регрессии свидетельствует о меньшей изменчивости интервала QT на меняющейся ЧСС во время сна. Таким образом, можно говорить о гипoadaptации QT к ЧСС у пациенток с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, преимущественно в ночные часы.

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития фибрилляции предсердий при транзиторном увеличении $QTc \geq 450$ мс. Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5

Отношение шансов развития ФП при транзиторном увеличении $QTc \geq 450$ мс

Показатели	Развитие ФП		
	OR	95% ДИ	P*
$QTcd \geq 450$ мс	2,9	1,1 – 7,7	<0,05

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – χ^2 с поправкой Йейтса.

Расчёт отношения шансов развития ФП показал, что вероятность регистрации данной аритмии в 2,9 раза выше при транзиторном $QTc > 450$ мс.

Полученные нами результаты указывают на более выраженное изменение электрофизиологических параметров, характеризующих фазу реполяризации, у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

3.2. Вегетативная регуляция сердечной деятельности у женщин с ИБС и ФП

В ходе исследования проанализирована вариабельность сердечного ритма у больных ИБС с пароксизмальной ФП (I группа) и пациентками с ИБС без ФП (II группа) (табл. 6).

Показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) у женщин с ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) и ИБС без ФП ($M \pm SD$); (Me P25; P75)

Показатели	I группа, n=88	II группа, n=35	p
SDNN, мс	121,8(108;134)	134,3(114;153)	p<0,05
SDANN, мс	117,2(96;131)	125,6(112;138)	p>0,05
PNN 50, %	6,5±1,2	7,2±1,5	p>0,05
RMSSD, мс	34,1±7,8	37,8±6,4	p>0,05

Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) достоверно снижен на 12,5 мс (9,4%) ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациенток с ИБС, не имеющих данной аритмии. Показатель SDANN, позволяющей оценить изменения ЧСС цикличностью более 5 минут, так же был снижен на 8,4 мс (7,3%) у женщин с фибрилляцией предсердий в сравнении с пациентками II группы, однако, различие было статистически незначимо. Показатели PNN 50, RMSSD, отражающие активность парасимпатического звена, достоверно не различались между группами.

Таким образом, наиболее выраженный вегетативный дисбаланс выявляется в группе женщин с ИБС и пароксизмальной ФП, что проявляется в снижении общей вариабельности сердечного ритма, связанное с активацией симпатического тонуса.

Учитывая полученные данные (достоверные различия по показателю SDNN), мы разделили I и II группу пациенток на 3 подгруппы в зависимости от величины SDNN. В подгруппу с SDNN <120 мс вошли 26 женщин с ФП и 4 пациентки без аритмии. Подгруппу с SDNN 120-130 мс составили 42 больных I группы и 15 пациенток II группы. Величина SDNN >130 мс регистрировалась у 20 и 16 женщин соответственно. Полученные результаты представлены на рис. 1.

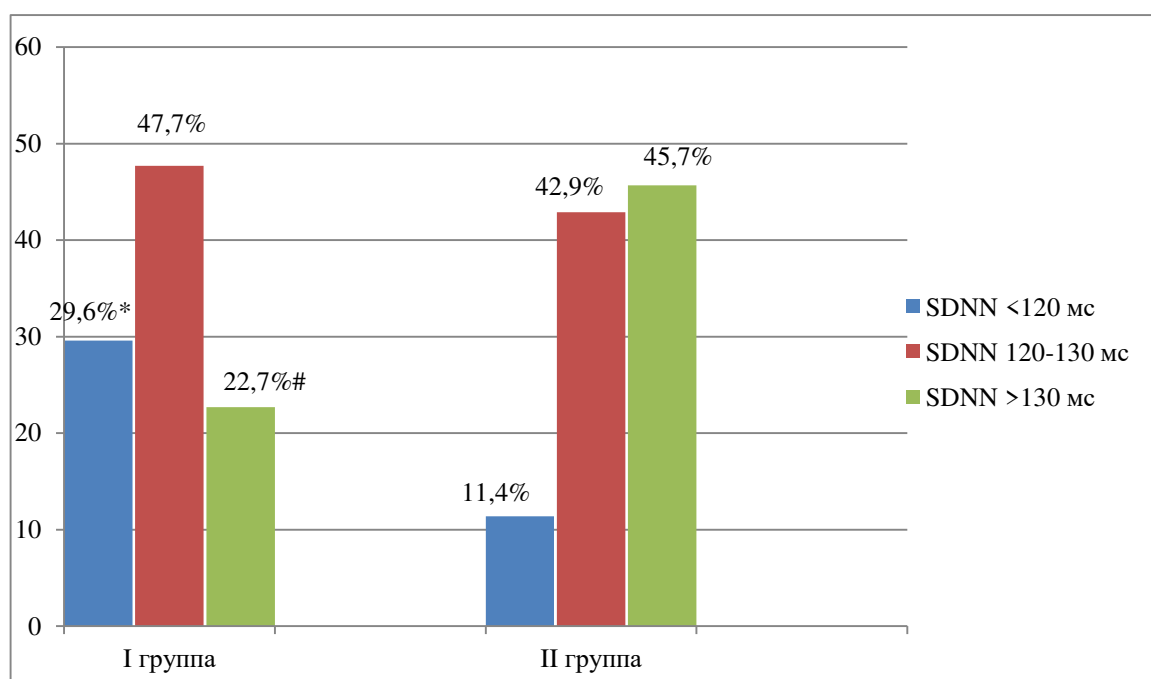


Рис. 1 – Суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) у женщин ИБС с фибрилляцией предсердий (ФП) и ИБС без ФП.

* $p < 0,005$ (двусторонний критерий Фишера) в сравнении со II группой;

$p = 0,0012$ (критерий χ^2) по сравнению со II группой

Полученные результаты свидетельствуют, что в I группе почти половина пациенток (47,7%) имели SDNN в диапазоне от 120 до 130 мс. При этом эти больные встречались на 18,1% и на 25% чаще, чем женщины этой же группы с SDNN <120 мс и SDNN >130 мс ($\chi^2 = 6,1$; $p = 0,014$ и $\chi^2 = 12,1$; $p < 0,001$ соответственно). Пациентки с SDNN <120 мс и с SDNN >130 мс встречались примерно с одинаковой частотой (29,6% и 22,7% соответственно).

Во II группе примерно с одинаковой частотой встречались женщины с величиной SDNN 120-130 мс и SDNN >130 мс (42,9% и 45,7% соответственно). Эти больные были значимо чаще (на 31,5% и 34,3%) по сравнению с женщинами, имеющими показатель SDNN <120 мс ($p < 0,005$ по двустороннему критерию Фишера).

Из собственных результатов можно заключить, что в первой и второй группе встречались пациентки с разной величиной SDNN. Женщины с SDNN <120 мс значимо чаще (на 18,2%) встречались в группе с ФП ($p < 0,005$ по двустороннему

критерию Фишера) по сравнению с пациентками без аритмии. При этом пациентки с SDNN 120-130 мс регистрировались в обеих группах без достоверных различий ($\chi^2=0,23$; $p=0,6$). Женщины с SDNN >130 мс чаще (на 23%) были в группе сравнения ($\chi^2= 6,4$; $p=0,012$).

SDNN считают наиболее чувствительным из показателей временного анализа ВСР. Его снижение отражает превалирующее влияние симпатического тонуса ВНС. Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития пароксизмальной ФП в основной группе. Полученные данные представлены в табл. 7.

Таблица 7

Отношение шансов развития пароксизмальной
фибрилляции предсердий в I группе

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p*
SDNN<120 мс	3,25	1,04-10,14	$p_{\infty}<0,05$
SDNN 120-130 мс	1,2	0,55-2,68	$p^*>0,05$
SDNN>130 мс	0,35	0,15-0,80	$p^*<0,05$

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p*– критерий χ^2 ; p_{∞} – двусторонний критерий Фишера

Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе при величине SDNN<120 мс вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 3,25 раз.

Мы выполнили анализ ЧСС при холтеровском мониторировании ЭКГ у женщин с ФП и без этой аритмии (табл. 8).

Полученные результаты показали, что средняя ЧСС за ночь достоверно выше на 11,5 уд/мин (17,2%) у женщин с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий по сравнению с пациентками без ФП ($66,7\pm 6,4$ и $55,2\pm 5,9$ соответственно; $p<0,05$). Значимые различия получены также по минимальной

ЧСС за сутки. В первой группе этот показатель был на 12,8 уд/мин (20,6%) больше по сравнению со второй группой ($62,2 \pm 6,1$ и $49,4 \pm 6,3$ соответственно). Циркадный индекс во II группе был больше нормы и составил 1,56, что свидетельствует об усиленном циркадном профиле ЧСС. Циркадный индекс в этой группе был достоверно выше на 0,31 (19,9%), чем в группе женщин с ФП ($p < 0,05$). Различия по другим показателям ЧСС не достигли уровня статистической значимости.

Таблица 8

Анализ ЧСС по данным ХМ ЭКГ у женщин с ИБС
в зависимости от наличия ФП ($M \pm SD$); (Me P25; P75)

Показатели	I группа n=88	II группа n=35	p
ЧСС ср. за сут, уд/мин	$75,4 \pm 7,2$	$71,1 \pm 8,7$	$p > 0,05$
ЧСС ср. за день, уд/мин	$83,3 \pm 7,4$	$85,4 \pm 8,6$	$p > 0,05$
ЧСС ср. за ночь, уд/мин	$66,7 \pm 6,4$	$55,2 \pm 5,9$	$p < 0,05$
ЧСС min, уд/мин	$62,2 \pm 6,1$	$49,4 \pm 6,3$	$p < 0,05$
ЧСС max, уд/мин	$118,3 \pm 17,6$	$121,8 \pm 18,5$	$p > 0,05$
Циркадный индекс	$1,25 \pm 0,07$	$1,56 \pm 0,08$	$p < 0,05$

Учитывая полученные результаты (достоверные различия по среднenoчной ЧСС), мы разделили I и II группу пациенток на 3 подгруппы. В подгруппу со средней noчной ЧСС < 60 уд/мин. вошли 15 женщин с ФП и 15 пациентки без аритмии. Подгруппу со средней noчной ЧСС 60-70 уд/мин. составили 48 больных I группы и 16 пациенток II группы. Средняя noчная ЧСС > 70 уд/мин. регистрировалась у 25 и 6 женщин соответственно. Полученные результаты представлены в таблице 9.

Анализ средней ночной ЧСС у женщин с ИБС в зависимости от наличия ФП

Средняя ночная ЧСС	Группа I n=88	Группа II n=35
ЧСС <60 уд/мин. (n=30)	15 (17%)*	15 (42,9%)
ЧСС 60-70 уд/мин. (n=62)	48 (54,6%)	14 (40%)
ЧСС >70 уд/мин. (n=29)	25 (28,4%)	6 (17,1%)

* $p < 0,05$ по сравнению со II группой

Полученные результаты свидетельствуют, что в I группе больше половины пациенток (54,6%) имели среднюю ЧСС за ночные часы в диапазоне от 60 до 70 уд/мин. При этом эти больные встречались на 37,6% и на 26,2% чаще, чем женщины этой же группы со средней ночной ЧСС <60 уд/мин. и ЧСС >70 уд/мин. ($\chi^2=26,92$; $p < 0,001$ и $\chi^2=12,38$; $p < 0,001$ соответственно). Пациентки со средней ЧСС >70 за ночь встречались на 11,4% чаще, чем женщины с ЧСС <60 уд/мин., однако отличия были статистически незначимы.

Во II группе чаще встречались женщины со средней ночной ЧСС <60 уд/мин. и ЧСС от 60 до 70 (42,9% и 40% соответственно). Эти больные были на 25,8% и 22,9% чаще по сравнению с женщинами, имеющими показатель ЧСС >70 уд/мин. (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,037 и 0,045 соответственно).

Анализируя результаты между подгруппами, было выявлено, что средняя ЧСС >70 уд/мин. за ночные часы чаще (на 11,3%) встречалась в группе женщин с ФП, однако различия были статистически незначимы (χ^2 с поправкой Йейтса = 0,28). Тогда как средненочная ЧСС <60 уд/мин. статистически значимо чаще встречалась в подгруппе пациенток без ФП ($\chi^2=9,05$; $p=0,003$).

Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития пароксизмальной ФП. Полученные данные представлены в таблице 10.

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП			
	OR	S	95% ДИ	p
ЧСС < 60 уд/мин.	0,27	0,44	0,11-0,65	p* < 0,05
ЧСС 60-70 уд/мин.	1,43	0,40	0,65-3,13	p* > 0,05
ЧСС > 70 уд/мин.	1,92	0,51	0,71-5,18	p# > 0,05

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; S – стандартная ошибка отношения шансов; p* – критерий χ^2 ; p# – χ^2 с поправкой Йейтса

Расчёт отношения шансов показал, что вероятность не иметь ФП у женщин с ИБС в 0,27 раза выше при средней ночной ЧСС < 60 (p < 0,05).

3.3. Взаимосвязь процессов реполяризации желудочков с вегетативной регуляцией сердечной деятельности

Нами проанализирована взаимосвязь показателей процессов реполяризации желудочков с параметрами variability сердечного ритма. Для этого был использован корреляционный анализ. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11

Корреляционная взаимосвязь процессов реполяризации желудочков с параметрами variability сердечного ритма

Показатели	QTc min		QTc ср		QTc max	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0,11	н.д.	-0,11	н.д.	-0,04	н.д.
SDANN	-0,06	н.д.	-0,17	н.д.	-0,13	н.д.
rMSSD	-0,34	<0,01	-0,09	н.д.	0	н.д.
pNN50%	-0,02	н.д.	-0,11	н.д.	0	н.д.

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – уровень значимости

Учитывая полученную связь умеренной силы между показателями rMSSD и QTc min далее был проведён однофакторный линейный регрессионный анализ с построением графика рассеивания (рис. 2).

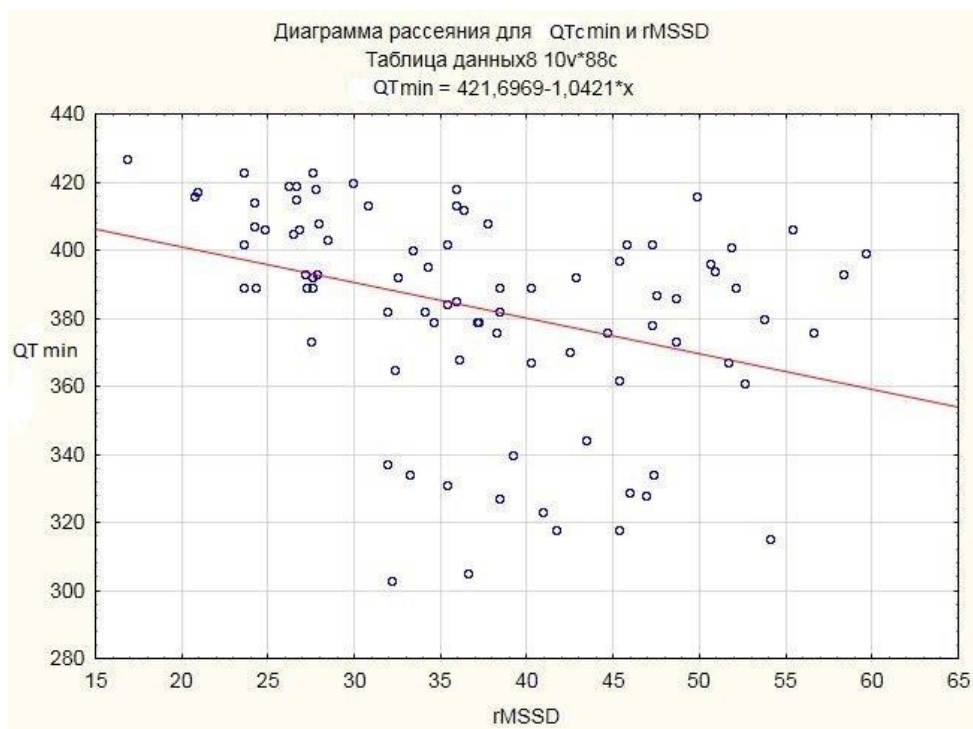


Рис. 2 – График рассеивания зависимости QTc min от rMSSD.

Примечание: x = rMSSD; y = QTc min

Получено уравнение регрессии:

$$QTc \text{ min} = 421,6969 - 1,0421 * rMSSD$$

Статистическая значимость уравнения проверена с помощью коэффициента детерминации и критерия Фишера). Параметры модели статистически значимы (табл. 12). Таким образом, данные регрессионного анализа демонстрируют, что снижение rMSSD на 1 мс приводит к увеличению QT с min на 1,04 мс.

В исследуемой ситуации 11,87% общей вариабельности QT с min объясняется изменением показателя rMSSD. Полученные оценки уравнения регрессии позволяют использовать его для прогноза. При rMSSD =41 мс, QT с min будет находиться в пределах от 371,49 до 386,44 и с вероятностью 95% не выйдет за эти пределы.

Регрессионная зависимость QTc min от rMSSD

Показатель	β	St. Error β	B	St. Error B	R^2	F	\bar{A} , %	p
QTc min	-0,344	0,101	- 0,114	0,033	0,119	11,58	5,98	0,001

Примечание: β – бета-коэффициент регрессии; St. Error β – стандартная ошибка β ; B – нестандартизированный коэффициент регрессии; St. Error B – стандартная ошибка B; R^2 – коэффициент детерминации; F – критерий Фишера; \bar{A} – средняя ошибка аппроксимации; p – уровень значимости

Взаимосвязи показателей процессов реполяризации желудочков с другими параметрами ВСП выявлено не было.

Так же нами проанализирована взаимосвязь частоты сердечных сокращений с параметрами variability сердечного ритма. Для этого был использован корреляционный анализ. Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13

Корреляционная взаимосвязь ЧСС с параметрами variability сердечного ритма

Показатели	ЧСС min		ЧСС сред		ЧСС max	
	r	p	r	p	r	p
SDNN	-0,466	<0,01	-0,128	н.д.	0,149	н.д.
SDANN	-0,396	<0,01	-0,064	н.д.	0,142	н.д.
rMSSD	-0,089	н.д.	-0,172	н.д.	0,067	н.д.
pNN50%	-0,38	<0,01	-0,172	н.д.	0,253	<0,01

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – уровень значимости

Учитывая полученную обратную связь умеренной силы между показателями SDNN, SDANN, pNN50% и ЧСС min далее был проведён однофакторный линейный регрессионный анализ с построением графиков рассеивания (рис. 3, 4, 5).

Получены следующие уравнения регрессии:

$$\text{ЧСС min} = 74,427 - 0,21 * \text{SDNN}$$

$$\text{ЧСС min} = 68,369 - 0,177 * \text{SDANN}$$

$$\text{ЧСС min} = 58,807 - 0,192 * \text{pNN50\%}$$

Статистическая значимость уравнения проверена с помощью коэффициента детерминации и критерия Фишера). Параметры модели статистически значимы (табл. 14).

Таблица 14

Регрессионная зависимость ЧСС min от SDNN, SDANN, pNN50%

Показатель	β	St. Error β	B	St. Error B	R^2	F	\bar{A} , %	p
SDNN	-0,466	0,095	-0,21	0,043	0,217	23,851	12,35%	<0,00000
SDANN	-0,396	0,099	-0,177	0,044	0,157	16,008	12,7	<0,00013
pNN50%	-0,38	0,099	-0,192	0,050	0,144	14,517	14,19	<0,00026

Примечание: β – бета-коэффициент регрессии; St. Error β – стандартная ошибка β ; B – нестандартизированный коэффициент регрессии; St. Error B – стандартная ошибка B; R^2 – коэффициент детерминации; F – критерий Фишера; \bar{A} – средняя ошибка аппроксимации; p – уровень значимости

Таким образом, данные регрессионного анализа демонстрируют, что снижение SDNN, SDANN, pNN50% на 1 мс приводит к увеличению ЧСС min на 0,21, 0,117 и 0,192 единицы соответственно.

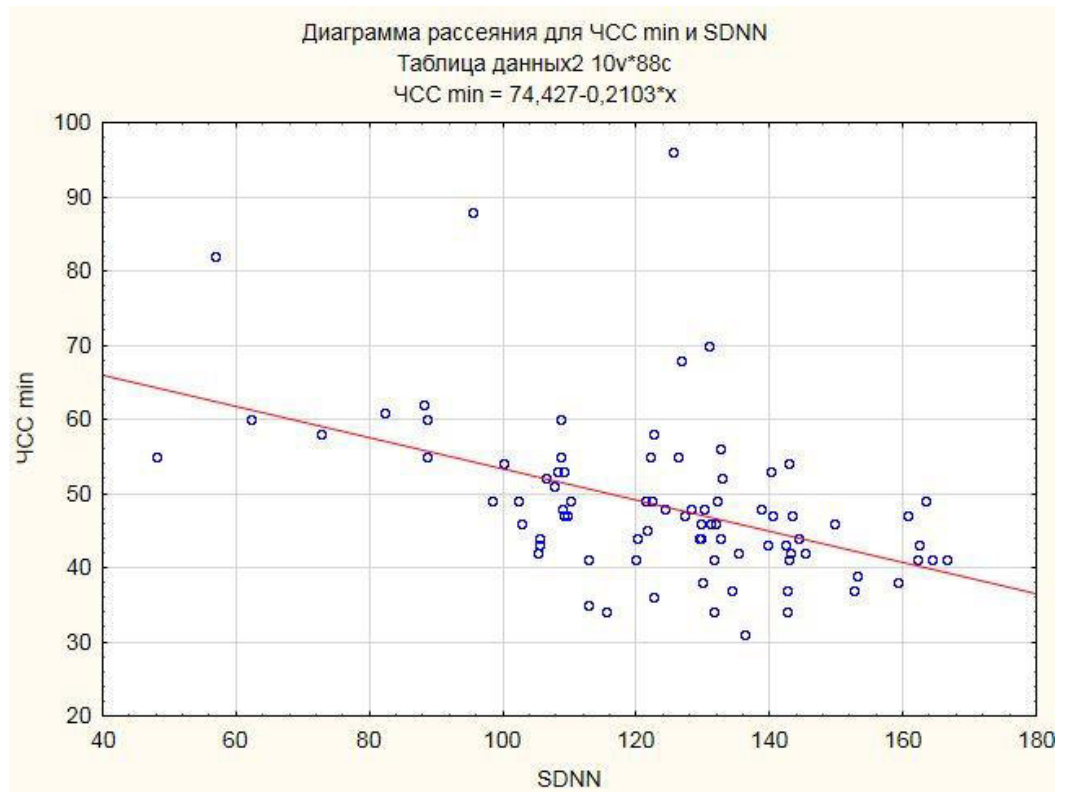


Рис. 3 – График рассеивания зависимости ЧСС min от SDNN.

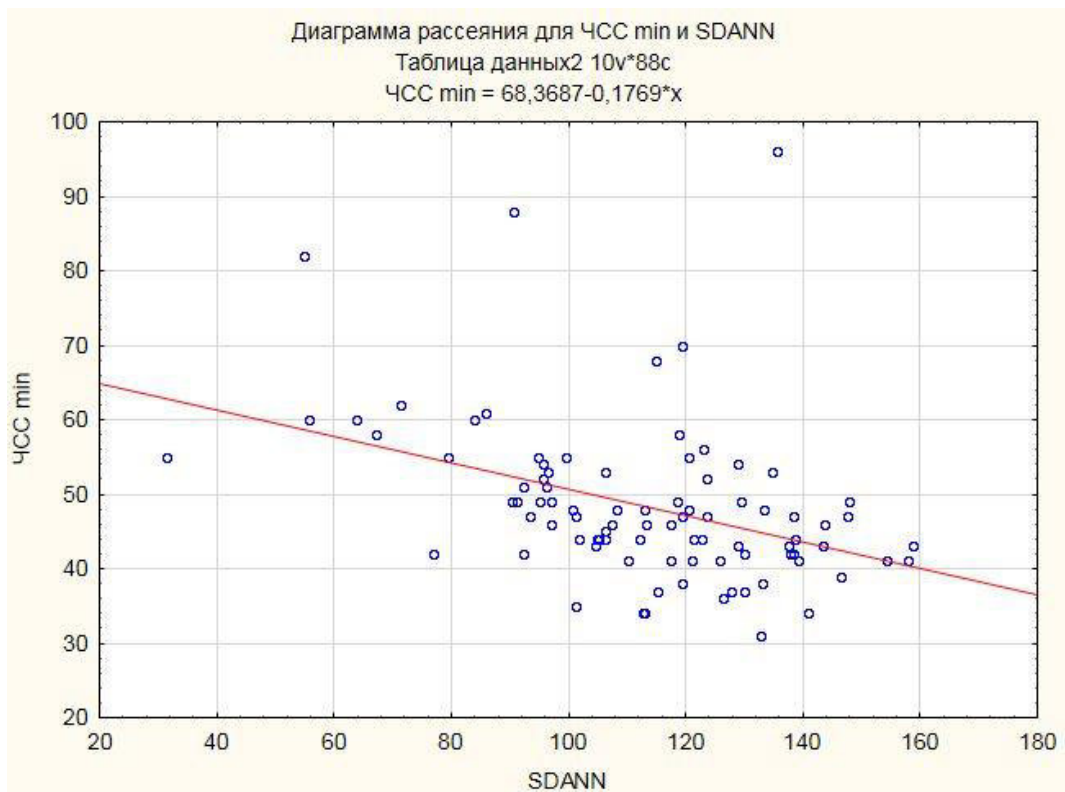


Рис. 4 – График рассеивания зависимости ЧСС min от SDANN.

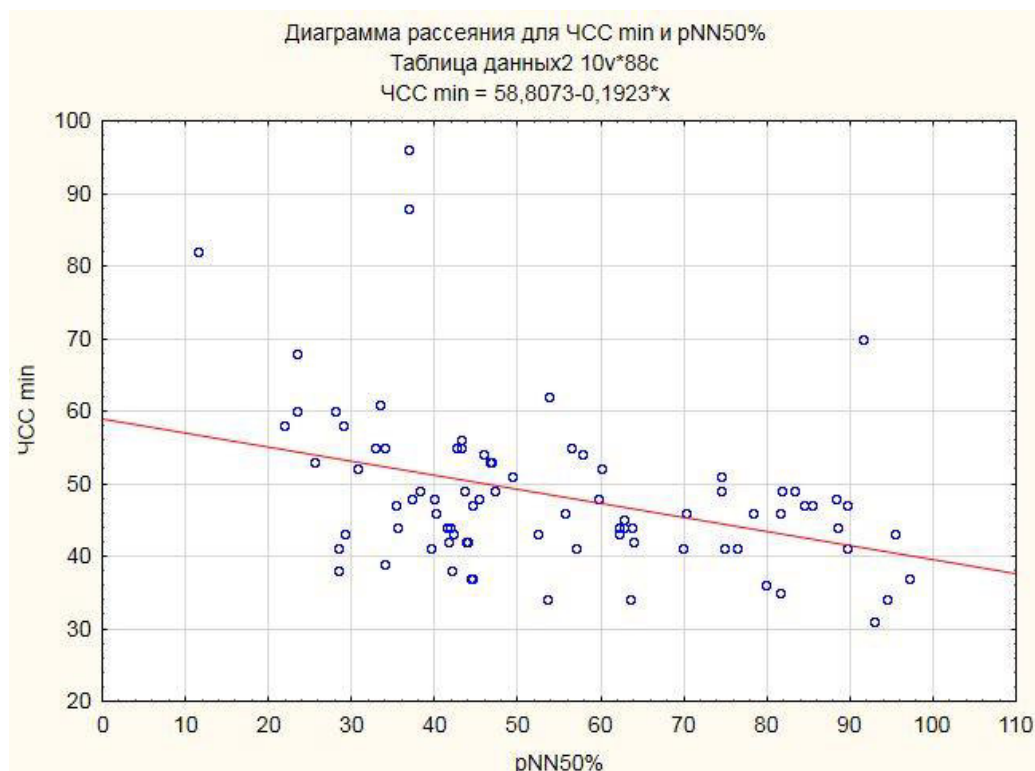


Рис. 5 – График рассеивания зависимости ЧСС min от pNN50%.

Также получена прямая связь слабой силы между показателями pNN50% и ЧССтах далее был проведён однофакторный линейный регрессионный анализ с построением графика рассеивания (рис. 6).

Получены следующие уравнения регрессии:

$$\text{ЧСС max} = 103,447 + 0,268 * \text{pNN50\%}$$

Статистическая значимость уравнения проверена с помощью коэффициента детерминации и критерия Фишера). Параметры модели статистически значимы (табл. 15).

Таблица 15

Регрессионная зависимость ЧСС max от pNN50%

Показатель	β	St. Error β	B	St. Error B	R^2	F	\bar{A} , %	p
pNN50%	0,253	0,104	0,267	0,111	0,064	5,875	14,38	<0,01762

Примечание: β – бета-коэффициент регрессии; St. Error β – стандартная ошибка β ; B – нестандартизированный коэффициент регрессии; St. Error B – стандартная ошибка B; R^2 – коэффициент детерминации; F – критерий Фишера; \bar{A} – средняя ошибка аппроксимации; p – уровень значимости

Таким образом, данные регрессионного анализа демонстрируют, что увеличение рNN50% на 1% приводит к увеличению ЧСС max на 0,268 единиц.

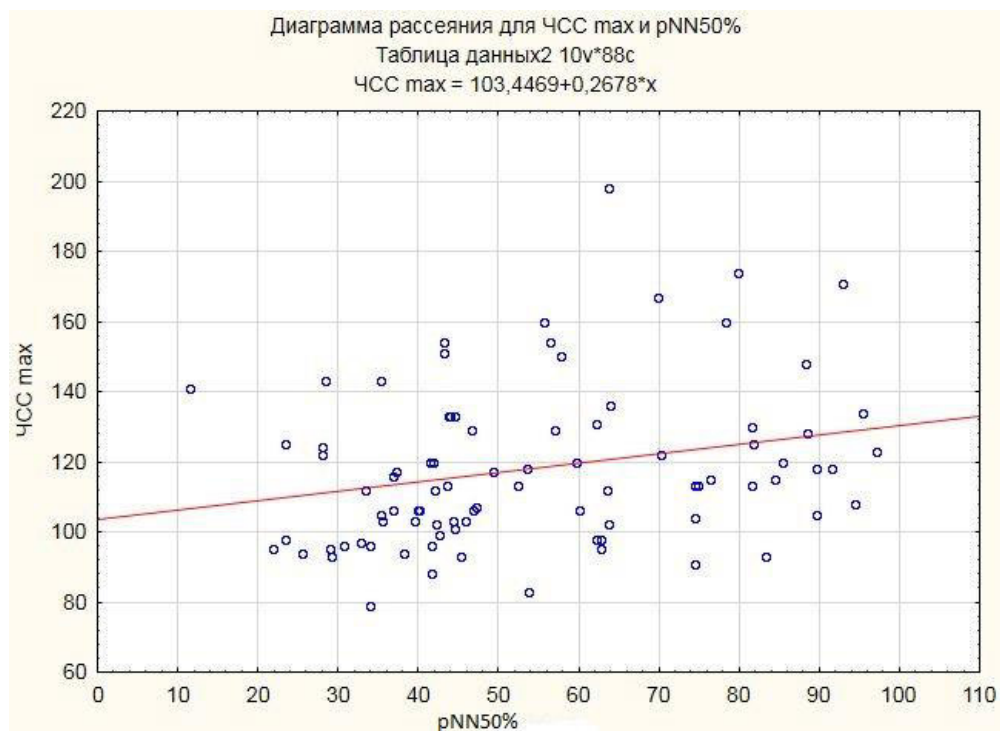


Рис. 6 – График рассеивания зависимости ЧСС max от рNN50%.

Взаимосвязи частоты сердечных сокращений с другими параметрами ВСР нами выявлено не было.

3.4. Частота и структура наджелудочковых и желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде

Представляло интерес проанализировать частоту выявления и структуру наджелудочковых аритмий у женщин с ИБС, имеющих пароксизмальную фибрилляцию предсердий по сравнению с группой пациенток с ИБС без аритмии. Наджелудочковые нарушения ритма были разделены на 3 группы: одиночные экстрасистолы, парные экстрасистолы, эпизоды наджелудочковой тахикардии (3 и более подряд НЖЭ).

Анализ структуры суправентрикулярных аритмий, полученной в ходе ХМ ЭКГ представлен в таблице 16.

Таблица 16

Структура наджелудочковых нарушений ритма по данным ХМ ЭКГ у женщин с ИБС в зависимости от наличия ФП

НЖЭ	I группа (n=88)		II группа (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
Одиночная	87	98,8	33	94,3	p>0,05
Парная	36	40,9	11	31,4	p>0,05
Эпизод(ы) НЖТ	32	36,4	8	22,9	p>0,05
Парная+эпизод(ы) НЖТ	68	77,3	19	54,3	p<0,05

Согласно полученным данным, практически у всех пациенток обеих групп были зарегистрированы одиночные наджелудочковые экстрасистолы (98,8 % и 94,3% соответственно). Парные суправентрикулярные ЭС и пробежки НЖТ чаще (на 9,5% и 13,5%) встречались в группе женщин с ФП, однако различия были статистически незначимы (p>0,05). При совместном сравнении парных НЖЭ и эпизодов НЖТ было определено, что значимо чаще (на 23%) эти аритмии встречались у больных I группы по сравнению с пациентками II группы ($\chi^2=6,39$; p=0,012).

В I группе достоверно чаще на 57,9% и 62,4% регистрировались одиночные НЖЭ, чем парные суправентрикулярные экстрасистолы и пробежки НЖТ соответственно ($\chi^2=70,22$; p<0,001 и $\chi^2=78,49$; p<0,001).

Во II группе также достоверно чаще (на 62,9% и 71,4%) регистрировались одиночные НЖЭ, чем парные и эпизоды НЖТ соответственно ($\chi^2=29,62$; p<0,001 и $\chi^2=33,91$; p<0,001).

Учитывая полученные результаты, мы произвели расчет шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий в зависимости от наличия у пациенток наджелудочковых аритмий (таблица 17).

Таблица 17

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП			
	OR	S	95% ДИ	p
Парные НЖЭ и эпизоды НЖТ	2,86	0,42	1,25-6,57	p* < 0,05

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; S – стандартная ошибка отношения шансов; p* – критерий χ^2

Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе наличие одновременно парных суправентрикулярных экстрасистол и пробежек наджелудочковой тахикардии увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,86 раз.

Далее был произведен анализ структуры желудочковых аритмий при ХМ ЭКГ (представлен в таблице 18).

Из представленных в таблице данных видно, что у более половины женщин как основной группы, так и группы сравнения регистрировались желудочковые аритмии (56,9% и 51,4% соответственно).

Проанализировав структуру желудочковых аритмий внутри I группы, мы пришли к выводу, что среди женщин этой группы достоверно чаще на 15,9% встречались желудочковые аритмии низких градаций, чем высоких (36,4% и 20,5% соответственно) ($\chi^2=5,48$; p=0,02). Среди ЖНР низких градаций чаще на 18,2% встречались аритмии I класса, чем II класса (27,3% и 9,1% соответственно) (χ^2 с поправкой Йейтса =8,59; p=0,004). Изучив структуру ЖНР высоких градаций, было определено, что чаще всего встречались полиморфные желудочковые экстрасистолы (III класс аритмий) (чаще на 4,5% чем IVA и V классы и чаще на 2,2%, чем IVB класс; p>0,05).

Во II группе так же достоверно чаще (на 17,2%) регистрировались желудочковые аритмии низких градаций, чем высоких градаций (χ^2 с поправкой Йейтса =1,87; $p>0,05$). Среди ЖНР низких градаций на 11,5% преобладали аритмии I градации, чем II (22,9% и 11,4% соответственно) ($p>0,05$ по двустороннему критерию Фишера). Среди аритмий высоких градаций чаще встречались полиморфные желудочковые экстрасистолы, чем мономорфные парные (на 2,8%) и пробежки ЖТ (на 5,6%). IVB класс аритмий в этой группе отсутствовал.

Таблица 18

Структура ЖНР по данным ХМ ЭКГ у женщин с ИБС

в зависимости от наличия ФП

Градации ЖЭ	Пациентки с ИБС и ФП (n=88)		Пациентки с ИБС без ФП (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
Всего	50	56,9	18	51,4	$p>0,05$
ЖЭ I градации	24	27,3	8	22,9	$p>0,05$
ЖЭ II градации	8	9,1	4	11,4	$p>0,05$
ЖЭ III градации	7	7,9	3	8,5	$p>0,05$
ЖЭ IVA градации	3	3,4	2	5,7	$p>0,05$
ЖЭ IVB градации	5	5,7	0	0	$p>0,05$
ЖЭ V градации	3	3,4	1	2,9	$p>0,05$
ЖЭ низких градаций	32	36,4	12	34,3	$p>0,05$
ЖЭ высоких градаций	18	20,5	6	17,1	$p>0,05$

При сравнении данных между группами, было выявлено, что желудочковые аритмии низких градаций выявлены в I и II группе без значимых различий (36,4% и 34,3% соответственно; $p>0,05$). Желудочковые нарушения ритма высоких градаций также встречались примерно с одинаковой частотой в группах (20,5% и 17,1% соответственно). Проанализировав структуру аритмий низких и высоких

градаций выяснилось, что все классы аритмий встречались без значимых различий в двух группах. Таким образом, достоверных различий между группами по выявляемости экстрасистолии низких, высоких градаций в целом и при сравнении структуры ЖНР нами выявлено не было.

3.5. Суточный профиль АД и артериальная ригидность у женщин с ИБС и ФП

Одним из значимых факторов риска возникновения нарушений сердечного ритма, в том числе и фибрилляции предсердий, является артериальная гипертензия (АГ). Распространённость АГ в I группе составила 95,5% больных, во II группе – 91,4%. С целью полной оценки параметров артериального давления, для определения его суточного профиля, всем больным проводилось СМАД в течение суток. Изменения суточного профиля АД у женщин с ИБС в зависимости от наличия пароксизмальной формой ФП представлены в таблице 19.

Таблица 19

Суточный профиль АД у пациенток с ИБС

Тип суточного профиля	I группа (n=88)		II группа (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
«dipper»	37	42,1	20	57,2	p>0,05
«over dipper»	9	10,2	6	17,1	p>0,05
«non dipper» + «night-peaker»	42	47,7	9	25,7	p<0,05

Из представленных данных видно, все типы суточного профиля АД встречались у больных обеих групп.

В I группе чаще всего встречались женщины с суточными профилями АД типа «dipper» (42,1%) и «non dipper», «night-peaker» (47,7%). Тип «dipper» Тип «over dipper» был только у 10,2% пациенток основной группы. При этом частота

выявления «dipper» и «non dipper» + «night-peaker» была на 31,9% и 37,5% выше, чем встречаемость «over dipper» (χ^2 с поправкой Йейтса=21,46; $p<0,001$ и χ^2 с поправкой Йейтса=28,27; $p<0,001$ соответственно).

Во II группе больше половины женщин имели суточный профиль АД – «dipper» (57,2%). Частота регистрации «dipper» была на 40,1% больше по сравнению с «over dipper» (χ^2 с поправкой Йейтса= 10,34; $p=0,002$) и на 31,5% больше по сравнению с «non-dipper», «night peaker» (χ^2 с поправкой Йейтса=5,89; $p=0,016$).

Анализируя результаты между группами, было установлено, что «dipper» регистрировался на 15,1 % чаще у пациенток без аритмии, однако различия не были статистически значимы ($p>0,05$). Типы «non-dipper» и «night-peaker» чаще (на 22%) встречались у женщин с пароксизмальной формой ФП (χ^2 с поправкой Йейтса=4,13; $p=0,043$).

Учитывая полученные результаты, представляло интерес произвести расчет шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий в зависимости от типа суточного профиля АД (табл. 20).

Таблица 20

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП

Тип суточного профиля АД	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p
«dipper»	0,54	0,25-1,20	$p^*>0,05$
«over dipper»	0,55	0,18-1,69	$p\#>0,05$
«non dipper» + «night-peaker»	2,64	1,11-6,27	$p\#<0,05$

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p^* – критерий χ^2 ;
 $p\#$ критерий χ^2 с поправкой Йейтса

Полученные результаты говорят нам, что у женщин с ИБС в постменопаузе суточный профиль АД «non dipper», «night-peaker» увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,64 раза.

В настоящее время, все больше и больше говорят о сосудистой жесткости как об факторе будущих сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Поэтому оценка артериальной ригидности занимает значительное место при обследовании больных. Увеличение сосудистой жесткости выступает в роли субклинического сосудистого маркера ССЗ. Наряду с одномоментным исследованием жесткости сосудистой стенки, всё большее значение приобретают методы регистрации суточной артериальной ригидности. Среднесуточные параметры сосудистой жесткости у пациенток с ИБС в зависимости от наличия/отсутствия пароксизмальной ФП представлены в таблице 21.

Таблица 21

Результаты среднесуточной артериальной ригидности у больных ИБС в зависимости от наличия пароксизмальной ФП (M \pm SD); (Me (25%; 75%))

Показатели	I группа	II группа	p
RWTT 100-60, мс	133,8 (125,4; 139,7)	147,9 (139,5; 154,1)	p<0,05
PWV 100-60, м/с	10,2 (9,1; 10,7)	8,6 (7,9; 9,2)	p<0,05
ASI 100-60, мм.рт.ст.	149,4 (142,6; 158,1)	129,6 (123,9; 137,4)	p<0,05
AASI, усл. ед.	0,41 (0,34; 0,49)	0,34 (0,28; 0,40)	p>0,05
Aix 75, %	-8,7 \pm 4,6	- 22,3 \pm 7,8	p<0,05
dP/dt max, мм.рт.ст.	646,5 \pm 114,6	641,9 \pm 112,1	p>0,05

Согласно данным таблицы 21 видно, что в I группе такой параметр как RWTT был достоверно ниже на 14,1%, чем во II группе. Т.о. время распространения отраженной волны у пациенток с ИБС и пароксизмальной ФП было меньше. Скорость распространения пульсовой волны PWV в основной группе была значимо выше на 15,7% по сравнению с группой сравнения. Уменьшение времени распространения отраженной волны и увеличение скорости распространения пульсовой волны говорит о том, что у женщин I группы сосудистая стенка более ригидна. Так же получены достоверные различия по такому показателю как индекс артериальной ригидности ASI, который показывает

величину периферической жесткости. У женщин с ИБС и ФП регистрировались более высокие значения по сравнению с пациентками без аритмии ($149,4 \pm 15,4$ мм.рт.ст. и $129,6 \pm 14,7$ мм.рт.ст. соответственно). Индекс аугментации в среднем в обеих группах принимал отрицательные значения, что говорит об сохранности демпфирующей функции сосудов. Так в I группе он был на 13,6% выше, чем во II группе, различия достигли статистической значимости ($p < 0,05$). Достоверных различий между группами по AASI и максимальной скорости нарастания артериального давления $dP/dt \max$ нами получено не было. Полученные результаты говорят нам о более выраженных нарушениях суточной артериальной ригидности у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

Далее проанализирована частота регистрации $A_{ix} 75$ в норме в I и II группах. Полученные результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22

Частота регистрации $A_{ix} 75$ в I и II группах

Показатели	I группа (n=88)		II группа (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
$A_{ix} 75 < -10\%$ (норма)	54	61,4	27	77,1	$p > 0,05$
$A_{ix} 75 \geq -10\%$ (выше нормы)	34	38,6	8	22,9	$p > 0,05$

Согласно полученным данным, в I группе пациентки с нормальным индексом аугментации встречались значимо чаще на (22,8%) по сравнению с женщинами, имеющими индекс аугментации выше нормы ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,003$). Во второй группе также у большей части пациенток (77,1%) регистрировался индекс аугментации в пределах нормы. В то время как индекс аугментации, превышающий норму, был выявлен только у 22,9% обследованных. Различия составили во II группе 54,2% и были статистически значимы (χ^2 с поправкой Йейтса = 18,51; $p < 0,001$). При сравнении первой и второй группы между собой выявлено, что индекс аугментации больше нормы в группе пациенток с ФП регистрировался чаще на

15,7% по сравнению с женщинами без данной аритмии, однако различия были статистически незначимы (χ^2 с поправкой Йейтса = 2,12; $p=0,146$).

После полученных нами данных, был произведен расчет отношения шансов развития пароксизмальной ФП в зависимости от величины регистрации индекса Aix_{75} (таблица 23). Вероятность регистрации пароксизмальной ФП у женщин с Aix , отличающимся от нормы, была в 2,13 раза выше, однако значения были недостоверны ($p>0,05$).

Таблица 23

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП в зависимости от величины Aix_{75}

Показатель	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p
$Aix_{75} < -10\%$ (норма)	0,47	0,19-1,16	$p^*>0,05$
$Aix_{75} > -10\%$ (выше нормы)	2,13	0,87-5,22	$p\#>0,05$

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p^* – критерий χ^2 ; $p\#$ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса

Учитывая полученные данные, мы разделили группы пациенток с индексом аугментации выше нормы по частоте регистрации патологического и повышенного Aix_{75} в обеих группах. Полученные результаты представлены на рисунке 7.

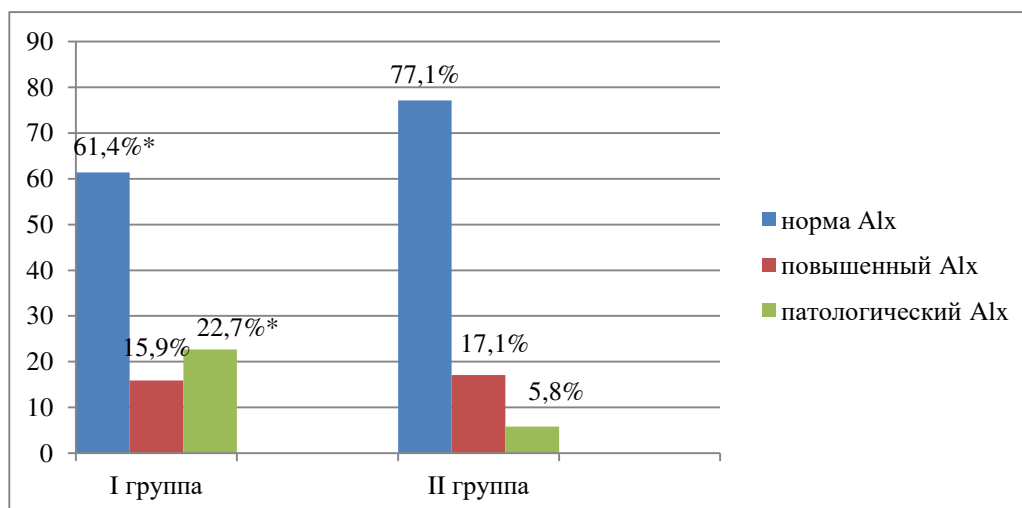


Рис.7 Частота регистрации нормального, повышенного и патологического Aix_{75} в I и II группах. $*p<0,05$ I группа по сравнению со II группой

Из представленного выше рисунка видно, что в I группе в структуре, отличной от нормальных значений A_{ix} , чаще регистрировался патологический A_{ix} по сравнению с повышенным (20 и 14 женщин соответственно), но различия были недостоверны ($\chi^2 = 1,31$; $p > 0,05$).

Во II группе в структуре, отличной от нормальных значений A_{ix} , чаще встречался повышенный индекс аугментации по сравнению с патологическим (6 и 2 человека соответственно), различия были также недостоверными ($p > 0,05$ по двустороннему критерию Фишера).

При анализе данных между группами видно, что во II группе на 15,7% чаще встречались пациентки с нормальными значениями A_{ix} 75. В то время как в группе женщин с ФП значимо чаще (на 16,9%) регистрировались больные с патологическим A_{ix} 75, т.е. > 10 ($p < 0,05$ по двустороннему критерию Фишера). Лица с повышенным A_{ix} 75 (в диапазоне от -10 до 10) регистрировались в обеих группах примерно с одинаковой частотой.

Затем нами был произведен расчет отношения шансов развития пароксизмальной ФП в зависимости от величины индекса аугментации (таблица 24).

Таблица 24

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП в зависимости
от величины $A_{ix}75$

Показатель	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p
$A_{ix}75 < -10\%$	0,47	0,19-1,16	$p^* > 0,05$
$-10\% \leq A_{ix}75 \leq 10\%$	0,91	0,32-2,61	$p\# > 0,05$
$A_{ix}75 > 10\%$	4,85	1,07-22,01	$p\text{£} < 0,05$

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p^* – критерий χ^2 ;

$p\#$ – критерий χ^2 с поправкой Йейтса; $p\text{£}$ – двусторонний критерий Фишера

Согласно полученным данным, при регистрации патологического индекса аугментации у женщин ИБС в постменопаузе увеличивается вероятность развития пароксизмальной ФП в 4,85 раза.

3.6. Нарушения дыхания во сне у женщин с ИБС и ФП

Всем пациенткам перед респираторным мониторингом проводилось анкетирование по шкале «NoSAS», результаты которого представлены в таблице 25.

Более 80% пациенток I группы имели избыточную массу тела или ожирение. На храп жаловались 73 женщины из 88. 71 пациентка (80,7%) имела ≥ 8 баллов по данной шкале. Сумма баллов по шкале «NoSAS» варьировала от 4 до 15. Средний балл составил 9 (6;15).

71,4% пациенток II группы имели избыточную массу тела или ожирение. На храп жаловались 27 пациенток из 35. 23 пациентки (65,7%) имели ≥ 8 баллов по данной шкале. Сумма баллов по шкале «NoSAS» варьировала от 4 до 15. Средний балл составил 9 (4;11).

Таблица 25

Результаты анкетирования по шкале «NoSAS» среди пациенток I и II группы

Параметры шкалы	I группа (n=88)		II группа (n=35)	
	абс.	%	абс.	%
Окружность шеи >40 см	13	14,7	3	8,5
ИМТ 25-30 кг/м ²	38	43,2	12	34,3
ИМТ >30 кг/м ²	34	38,6	13	37,1
Храп	73	82,9	27	77,1
Возраст >55 лет	88	100	35	100
Мужской пол	-	-	-	-

Результаты проведенного респираторного мониторинга позволили выявить женщин с нарушениями дыхания во сне в обеих группах. Всех пациентов

разделили на 2 подгруппы: НДС- – без нарушений дыхания во сне (ИАГ < 5 эпизодов за час сна); НДС+ – с нарушениями дыхания во сне (ИАГ > 5 эпизодов за час сна). Распределение пациенток в соответствии с выявленными НДС представлено в таблице 26.

Таблица 26

Распределение пациенток I и II группы в зависимости от наличия НДС

Показатели	I группа		II группа	
	абс.	%	абс.	%
НДС +	51	57,9	13	37,1
НДС -	37	42,1	22	62,9

Обструктивные нарушения дыхания во сне выявлены у 51 пациентки I группы и 13 женщин II группы. Полученные результаты свидетельствуют, что почти 60% пациентов с ИБС и ФП имели нарушений дыхания во сне. Тогда как во II группе таких пациентов было на 20,8% меньше ($\chi^2= 4,35$; $p=0,038$).

Нами были изучены показатели респираторного мониторинга у пациенток с нарушениями дыхания во сне в группе с ФП и в группе без данной аритмии (табл. 27).

Таблица 27

Показатели респираторного мониторинга в I и II группе у пациенток с нарушениями дыхания во сне

Показатели	I группа НДС+	II группа НДС+	p
ИАГ, соб/час	16,2 (9,5; 21,4)	9,1 (4,8; 16,3)	<0,05
Индекс десатурации, соб/час	10,6 (4,6; 15,9)	5,4 (2,7; 10,4)	<0,05
MinSpO ₂ , %	82,3 (78,5; 85,4)	86,9 (80,3; 89,7)	<0,05
Средняя SpO ₂ , %	93,1 (90,1; 95,3)	93,8 (90,4; 96,4)	>0,05
Мах длительность апноэ, сек	49,3 (26,5; 57,2)	40,1 (22,3; 48,9)	>0,05
Индекс пробуждений, соб/час	15,9 (11,3; 20,5)	18,5 (10,2; 22,4)	>0,05

Анализ показателей респираторного мониторинга выявил, что ИАГ в I группе был статистически значимо больше (на 43,8%), чем во II группе ($p < 0,05$). Индекс десатурации, отражающий число эпизодов понижения насыщения крови кислородом на 3% и более от исходных значений в час сна, так же был выше на 49,1% в группе пациенток с ФП ($p < 0,05$) по сравнению с группой женщин без данной аритмии. Минимальная сатурация была значимо ниже в основной группе ($p < 0,05$). Значимых различий между группами по среднему уровню сатурации, максимальной продолжительности апноэ и индексу пробуждений ААI выявлено не было.

Представляло интерес проанализировать распределение пациенток по степени тяжести нарушений дыхания во сне в каждой анализируемой группе. Полученные результаты представлены на рисунках 8 и 9.

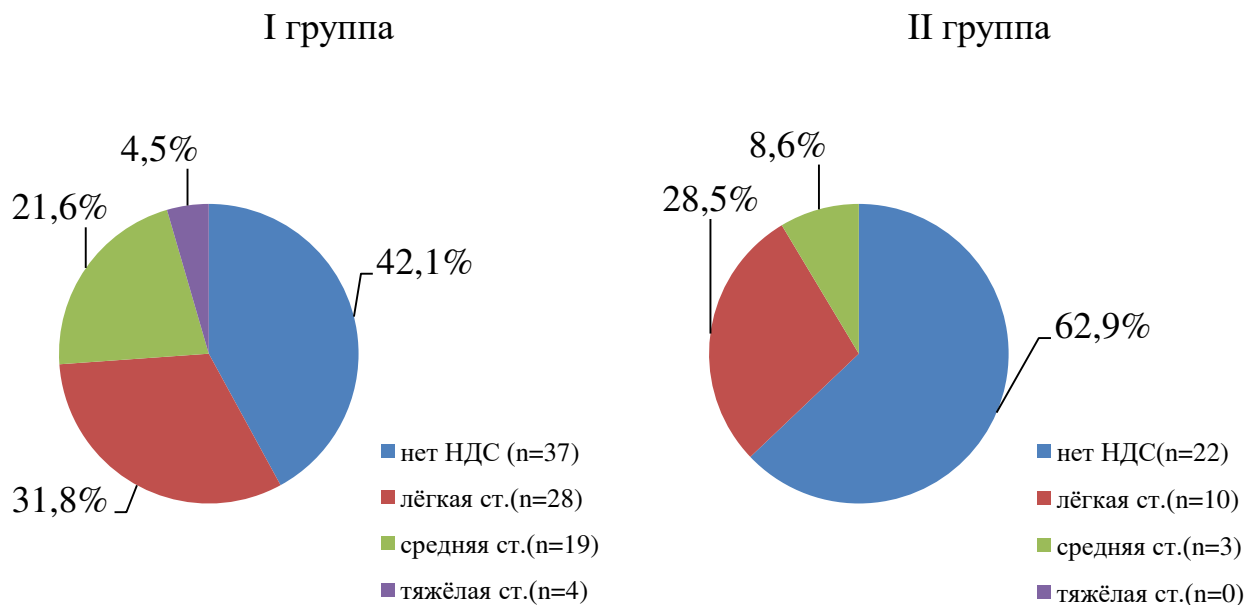


Рис. 8 Степень тяжести НДС в I группе Рис.9 Степень тяжести НДС во II группе

Согласно полученным результатам, среди женщин с пароксизмальной ФП и НДС большую часть имели легкую степень апноэ сна – 28 человек (31,8%). Легкая степень нарушений дыхания во сне встречалась на 10,2% чаще, чем средняя ($\chi^2=2,35$; $p=0,126$) и на 27,3% чаще, чем тяжелая ($p > 0,05$ по двустороннему критерию Фишера).

Во второй группе чаще встречались женщины с легкой степенью нарушений дыхания во сне (28,5%), чем со средней и тяжелой соответственно ($p < 0,05$ по двустороннему критерию Фишера). Тяжелая степень НДС в группе сравнения не регистрировалась.

Сравнение I и II группы между собой показывает, что нарушения дыхания во сне легкой степени регистрировались без значимых различий (31,8% и 28,5% соответственно). ОАС средней степени чаще (на 13%) регистрировалась в группе пациенток с ФП, однако, различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$ по двустороннему критерию Фишера). Учитывая небольшой процент женщин с тяжелой степенью апноэ, мы объединили пациенток, имеющих среднюю и тяжелую степень. Т.о. больные со средней и тяжелой степенью апноэ на 17,5% чаще в I группе ($p < 0,05$ по двустороннему критерию Фишера).

Проведённое нами исследование показывает частоту встречаемости нарушений дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе. Учитывая полученные результаты, представляло интерес произвести расчет шансов развития пароксизмальной фибрилляции предсердий (табл. 28).

Таблица 28

Отношение шансов развития пароксизмальной ФП

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП		
	OR	95% ДИ	p
НДС+	2,3	1,04—5,22	$p^* < 0,05$
Лёгкая степень НДС	1,17	0,49—2,76	$p^* > 0,05$
Средняя степень НДС	2,94	0,81—10,65	$p\# > 0,05$
Тяжёлая степень НДС	—	—	$p\# > 0,05$
Средняя+тяжёлая степени НДС	3,77	1,05—13,51	$p\# < 0,05$

OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p^* – критерий χ^2 ; $p\#$ – двусторонний критерий Фишера

Расчёт отношения шансов показал, что $ИАГ \geq 5$ соб./час у женщин с ИБС в постменопаузе увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,3 раза, а $ИАГ \geq 15$ соб./час – в 3,77 раза.

Подгруппу женщин с ФП, имеющих среднюю и тяжелую степень апноэ сна, составили 23 пациентки (26,1%). Анкетирование по шкале «NoSAS» выявило, что 91,3% пациенток имели ≥ 8 баллов по данной шкале, что подтверждает у них высокий риск апноэ сна. Сумма баллов по шкале «NoSAS» варьировала от 7 до 15. Средний балл составил 11 (9;15). Результаты анкетирования представлены в таблице 29.

Согласно результатам анкетирования более половины женщин имели ожирение (65,2%), а у остальных была выявлена избыточная масса тела (34,8%). Больше одной трети пациенток (30,4%) имели окружность шеи больше 40 см. Практически все пациентки жаловались на храп (91,3%).

Таблица 29

Результаты анкетирования по шкале «NoSAS» у женщин
с пароксизмальной ФП и ИАГ ≥ 15 соб./час

Параметры шкалы	I группа с ИАГ ≥ 15 соб./час (n=23)	
	абс.	%
Окружность шеи >40 см	9	39,1
ИМТ 25-30 кг/м ²	8	34,8
ИМТ >30 кг/м ²	15	65,2
Храп	21	91,3
Возраст >55 лет	23	100
Мужской пол	-	-

Таким образом, в результате проведенного комплексного клиничко-функционального обследования пациенток с ИБС в постменопаузе для стратификации риска развития ФП нами был разработан алгоритм (рис. 10). Данный алгоритм построен на основе комплексного исследования процессов реполяризации желудочков, вариабельности сердечного ритма, структуры наджелудочковых нарушений ритма, суточного ритма АД, суточной ригидности сосудов, нарушений дыхания во сне. Выявление у женщины с ИБС любого из перечисленных факторов позволяет отнести её к группе риска по развитию пароксизмальной ФП.

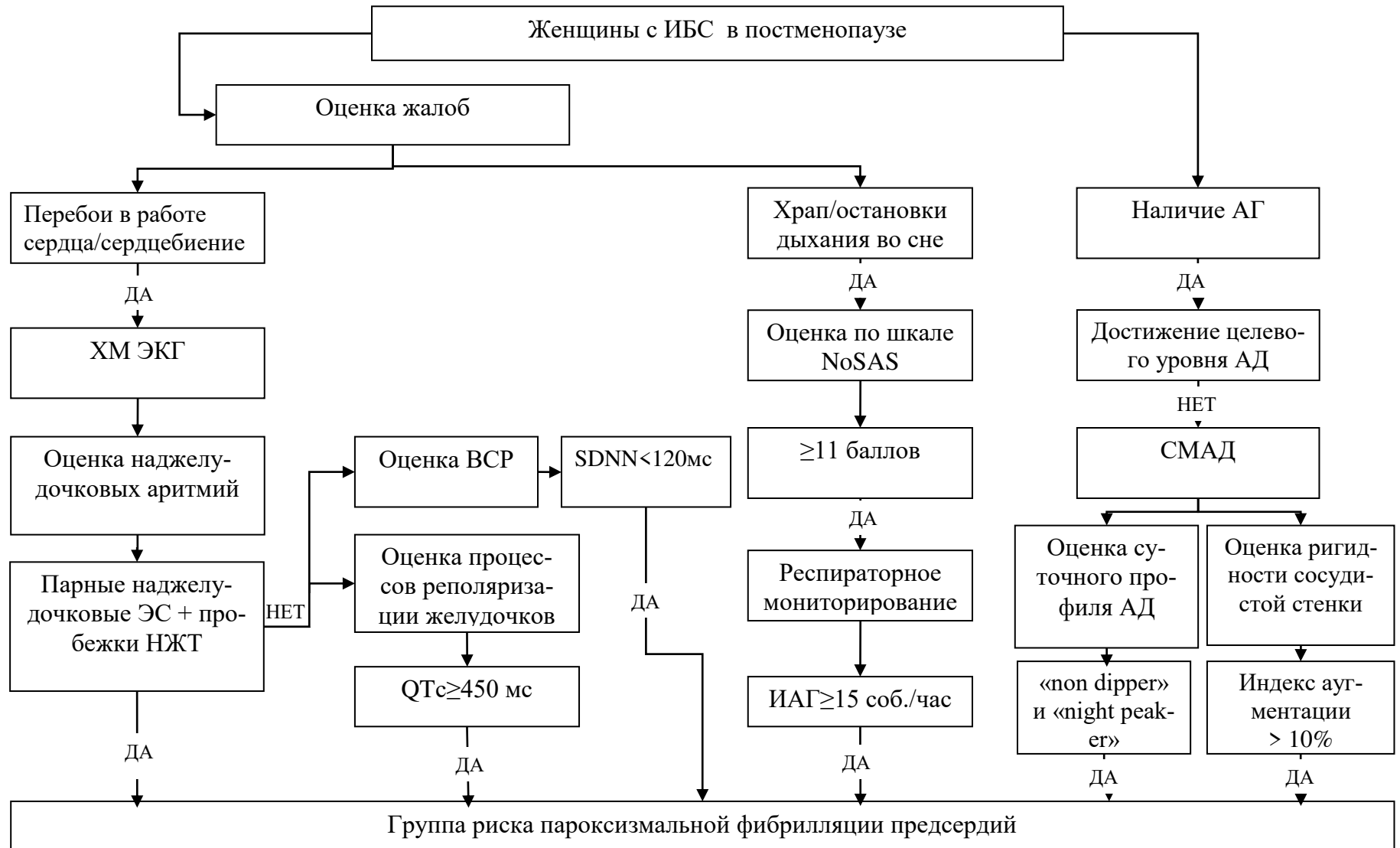


Рис.10 – Алгоритм прогнозирования риска ФП у женщин с ИБС в постменопаузальном периоде

3.7. Оценка приверженности пациентов к антикоагулянтной терапии
больных ИБС с ФП

Нами изучена приверженность к антикоагулянтной терапии у 57 женщин с ИБС и пароксизмальной ФП. Риск тромбоземболических осложнений согласно шкале CHA2DS2-Vasc в среднем составил 4,0 [3,0–5,0]. Риск геморрагических осложнений, оцениваемый по шкале HAS-BLED, в среднем составил 2,0 [1,0–3,0] балла. Средний возраст больных составил 67,3±7,2 лет. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 30.

Таблица 30

Клиническая характеристика пациенток (M ±SD); (Me P25;P75)

Показатель	Исследуемая группа (n=57)
Возраст, лет	67,3±7,2
Ожирение I-II ст.,n (%)	22 (38,6)
Длительность постменопаузы, лет	13,9 (9;20)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	23 (40,4)
Стабильная стенокардия напряжения II-III ФК, n (%)	34 (59,6)
АГ 1-2 ст, n (%)	57 (100)

На момент включения в исследование пациентки не получали антикоагулянтную терапию. Пациенткам были даны подробные рекомендации о приеме пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Все женщины дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Приверженность к терапии оценивали по шкале приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность» через 6 и 12 месяцев на повторных визитах в клинику. Пациентки самостоятельно отвечали на вопросы.

Через 6 месяцев на повторном визите пациенток в клинику было установлено, что 7 больных не начали приём препарата, 13 – самостоятельно к этому времени прекратили приём ПОАК. Таким образом, приверженность к терапии НОАК через 6 месяцев составила 65% (рис. 11).

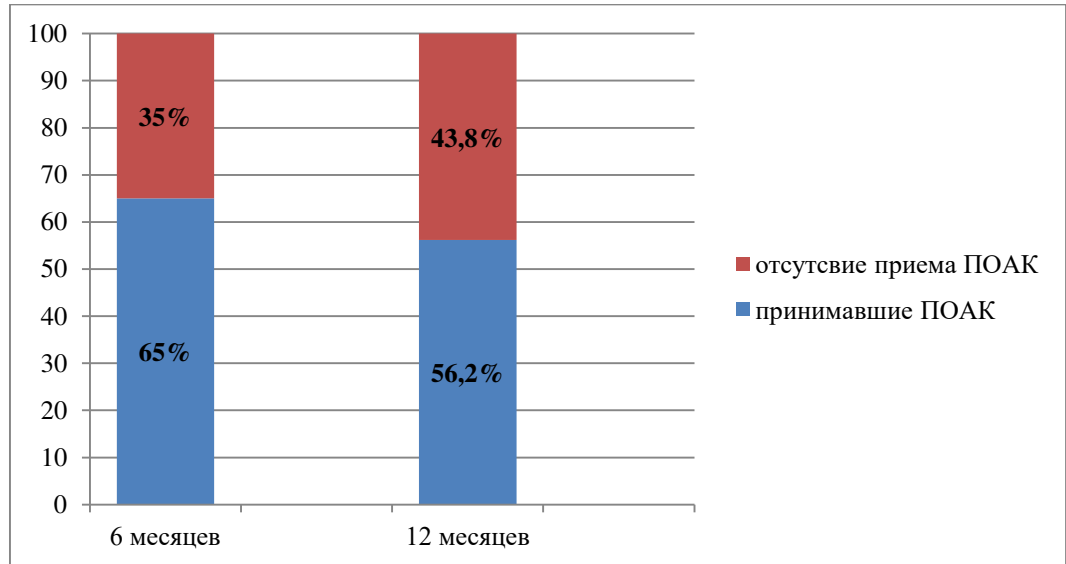


Рис. 11 – Приверженность к приёму антикоагулянтов.

$p > 0,05$

Далее оценка приверженности проводилась по шкале приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность». Были проанкетированы 57 пациенток. 7 пациенток (12,2%) были полностью неприверженными, а 13 (22,8%) пациенток, прекративших прием ПОАК, набрали 3 балла и вошли в группу частично неприверженных. 37 (65%) женщин составили группу приверженных и относительно приверженных. Из них были полностью привержены 18 (33,3%) пациенток, 12 (21,1%) женщин частично приверженными с ненамеренными нарушениями ВР, 6 (10,6%) – частично приверженными с намеренными нарушениями ВР. Таким образом, при визите через 6 месяцев мы наблюдали примерно одинаковый процент приверженных, частично приверженных и некомплаентных пациенток (33,3%, 31,7% и 35% соответственно) (рис. 13). Средний балл по шкале приверженности через 6 месяцев составил $1,59 \pm 0,4$ (рис. 12).

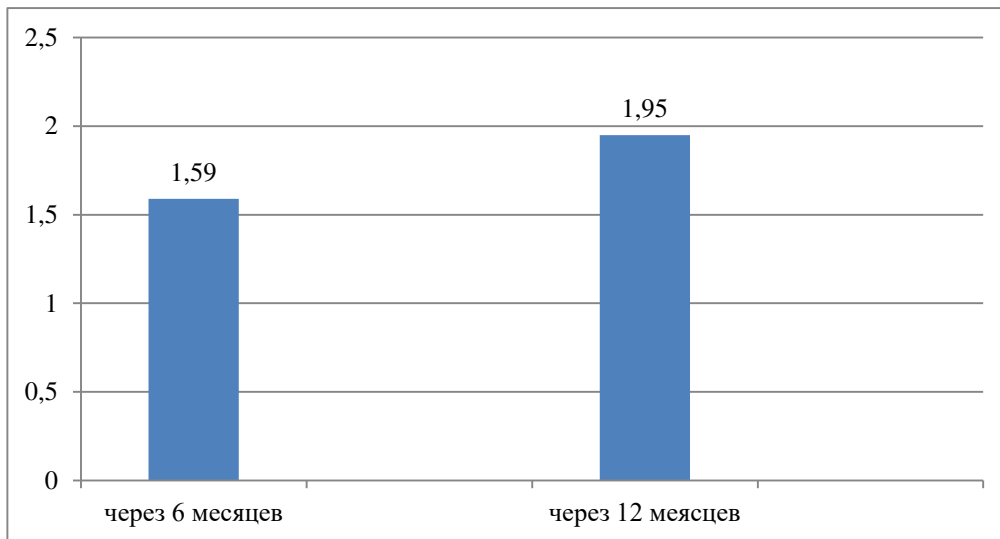


Рис.12 – Средний балл по шкале приверженности за период наблюдения
 $p > 0,05$

С пациентами, не начавшими и прекратившими прием ПОАК, а так же с относительно приверженными была проведена беседа о необходимости дальнейшего приема антикоагулянта и соблюдении врачебных рекомендаций по его приему.

Через 12 месяцев, при третьем визите в клинику, оказалось, что из 57 пациентов, включенных в исследование, еще пять перестали принимать НОАК. Следует отметить, что большинство пациенток (4 из 5 пациенток), прекративших прием препарата, были из числа частично приверженных с намеренными нарушениями ВР. Таким образом, к концу исследования (через 12 месяцев) 18 человек прекратили прием антикоагулянта и 7 больных вообще не начинали его прием. Следовательно, приверженность к терапии через 12 месяцев составила 56,2% (рис.11).

Т.о. наибольшее снижение приверженности к лечению антикоагулянтами отмечалась в первые 6 месяцев лечения (рис.7). За первые 6 месяцев прекратили/не начинали прием 35%, а за вторые полгода прекратили прием только 8,8%.

Согласно опроснику «Общая фактическая приверженность» к 12 месяцам наблюдения 7 пациенток (12,2%) не начали прием рекомендуемого препарата, 18

пациенток (31,6%) набрали 3 балла и вошли в группу частично неприверженных. Группу приверженных и относительно приверженных составили 32 (56,2%) опрошенных женщин. Из них 12 (21,1%) женщин были полностью привержены, 11 (19,3%) – частично приверженными с ненамеренными нарушениями врачебных рекомендаций, 9 (15,8%) пациенток частично приверженными с намеренными нарушениями рекомендаций врача. Частично комплаентных пациентов было на 14% больше, чем приверженных к терапии антикоагулянтам ($\chi^2=2,78$; $p=0,096$). Неприверженных больных к 12 месяцу наблюдения было на 22,7% и 8,7% больше, чем приверженных и частично приверженных соответственно ($\chi^2=6,76$; $p=0,01$ и $\chi^2=0,92$; $p=0,34$) (рис. 13 и рис. 14). Средний балл по опроснику через 12 месяцев составил $1,95\pm 0,3$ (рис.12).



Рис.13 – Приверженность пациенток к приёму НОАК на основе шкалы приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность» через 6 месяцев

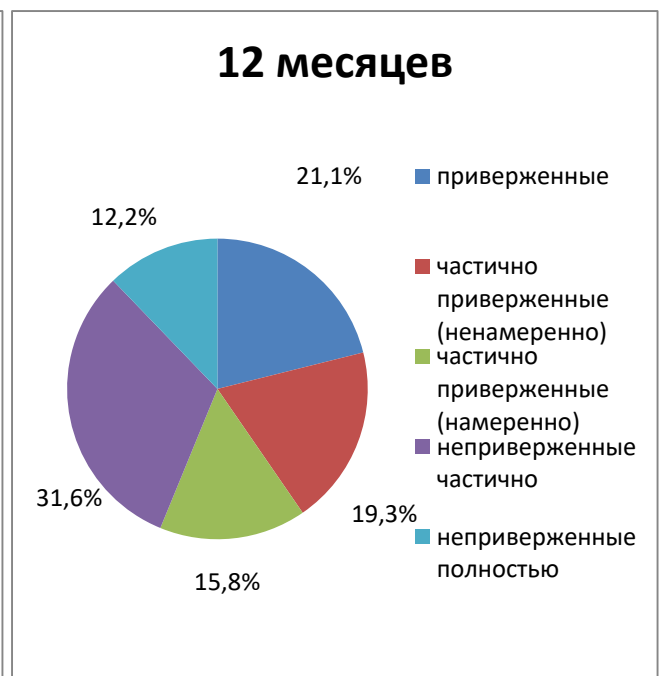


Рис.14 – Приверженность пациенток к приёму НОАК на основе шкалы приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность» через 12 месяцев

Анализируя результаты между двумя анкетированиями, было выявлено снижение количества абсолютно приверженных пациенток на 12,2%. В то время

как доля частично приверженных практически не изменилась (35,2% и 35,1% соответственно). Количество неприверженных возросло на 8,8% за счет относительно неприверженных (т.е. тех, которые бросили принимать НОАК).

Далее представляло интерес проанализировать причины отказа от приёма или его прекращения. Результаты представлены на рисунке 15.

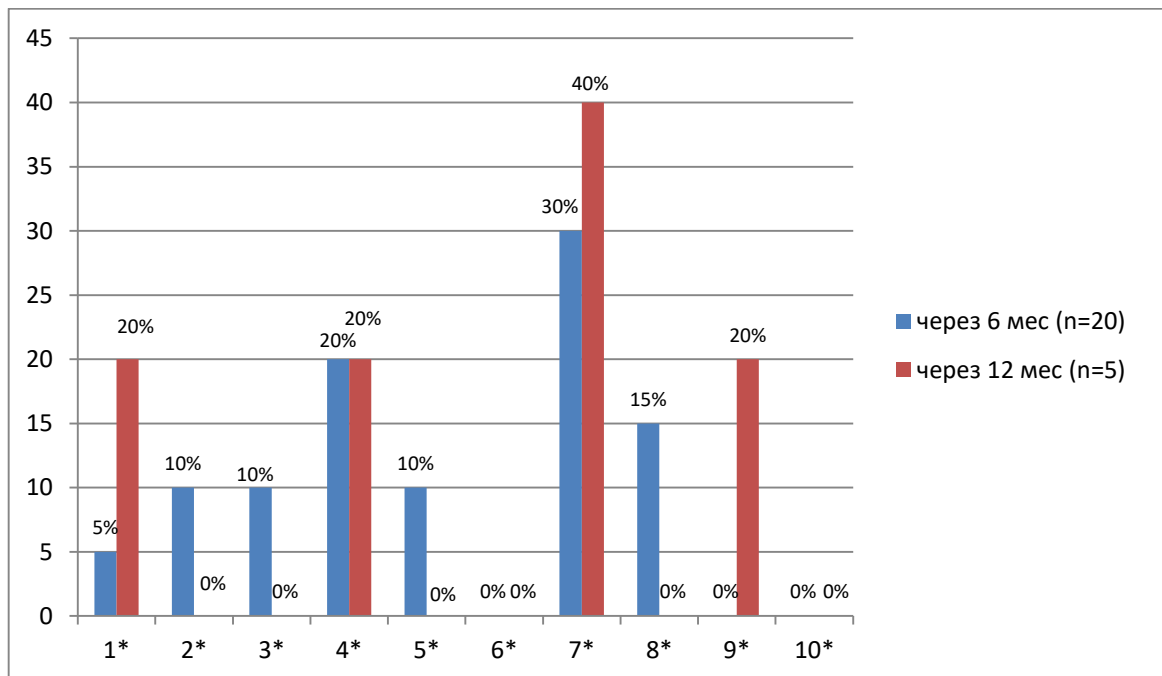


Рис. 15 – Ведущие причины прекращения/отказа от терапии ПОАК

1* - Забываю принять препараты

2* - Опасаюсь побочных эффектов, вреда здоровью при длительном приеме лекарств

3* - Возникли побочные эффекты лекарственной терапии

4* - Отсутствие ощутимого эффекта (улучшение) от лечения

5* - Принимаю очень много разных лекарственных препаратов

6* - У меня очень сложная схема приема лекарств (много раз в день, по многу таблеток)

7* - Высокая цена препарата

8* - Сомневаюсь в необходимости назначенного мне лечения

9* - Не хочу принимать лекарства постоянно длительно

10* - Другое

Наиболее частой причиной прекращения/отказа терапии через 6 месяцев была: высокая стоимость препарата (30%). Несколько реже причинами были отсутствие видимого клинического эффекта (20%), непонимание цели приема препарата (15%), необходимость принимать одновременно большое количество препаратов (10%), опасение развития побочных эффектов (10%) и побочные эффекты (10%).

Через 12 месяцев наблюдения были так же проанализированы причины прекращения терапии антикоагулянтами. Среди них ведущими были: высокая стоимость препарата (40%), отсутствие видимого клинического эффекта (20%), нежелание принимать препарат постоянно (20%), забывчивость (20%). Мы можем наблюдать, что такие причины, как высокая цена препарата (30% и 40%) и отсутствие видимого клинического эффекта (20% и 20%) были ведущими, как через 6, так и через 12 месяцев. Такие ответы пациенток, как забывчивость и необходимость приема препарата длительное время, встречались чаще на 15% и 20% через 12 месяцев наблюдения. Процент таких причин, как непонимание цели приема антикоагулянта, большое количество одновременно используемых препаратов, боязнь развития побочных эффектов и развитие этих эффектов, наоборот, снизился к 12 месяцам наблюдения (15%, 10%, 10% и 10% соответственно).

В течение года наблюдения у пациентов не было зарегистрировано ни одного ишемического инсульта и инфаркта миокарда, а так же значимых кровотечений. У 2 (3,6%) пациентов были зарегистрированы носовые кровотечения, которые не потребовали отмены препарата.

Анализ ведущих причин отказа от антикоагулянтной терапии или ее прекращения свидетельствует о недостаточном льготном обеспечении пациентов новыми пероральными антикоагулянтами на амбулаторном этапе. Учитывая ограниченное время на прием амбулаторного пациента, у врача нет возможности предоставить подробную информацию о практическом применении антикоагулянтов, о положительных эффектах этих препаратов, частоте развития побочных эффектов, что может негативно сказываться на приверженности больных к лечению. Необходимо создавать антикоагулянтные кабинеты, школы

для пациентов с ФП, целью которых будет проведение разъяснительных бесед с больными, объяснение им цели приема препаратов и их клинических эффектов, а так же четкие и подробные рекомендации по их приему. Целесообразно внедрить дневники самоконтроля, которые позволят снизить забывчивость больных и повысить их ответственность. Необходимо активно внедрять брошюры для пациентов, в которых будет представлена информация о значении ФП в развитии инсульта и возможности его профилактики на фоне антикоагулянтной терапии. Так же внедрение телефонных звонков-опросов пациентам позволит повысить комплаентность и создаст доверительные отношения между больными и лечащими врачами.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИБС до сих пор является основной причиной сердечно-сосудистых осложнений, инвалидизации и смертности во всем мире [32]. ИБС долгое время считалась «мужской болезнью». Поскольку факторы риска присущи полам в разной степени, является необходимым изучение гендерных особенностей ИБС. В литературе мало сведений в отношении женских популяций, что затрудняет планирование профилактических мероприятий, препятствующих развитию сердечно-сосудистых осложнений. Одним из которых является фибрилляция предсердий. ФП является причиной госпитализации, ассоциируется с 1,5-2-кратным увеличением смертности, пятикратным увеличением развития инсульта и тромбоэмболий [130, 148].

ФП оказывает отрицательное влияние на качество жизни [85], особенно у женщин [224]. Исследование CARAF, продемонстрировало, что женщины с впервые возникшей ФП в среднем были на 5 лет моложе мужчин. Пароксизмы ФП у них были более продолжительнее, чаще рецидивировали, более того, отмечалась тенденция к тахисистолии во время пароксизмов [174]. В постменопаузе у женщин наблюдается большая активность АПФ по сравнению с активностью в пременопаузу. ФП приводит к ремоделированию миокарда, которое включает в себя структурные, ионные изменения, способствующие не только развитию, но и поддержанию, прогрессированию данной аритмии [173]. Фактором, способствующим ремоделированию миокарда, является повышение ренин-ангиотензиновой системы [106]. Неблагоприятные эффекты гиперактивированной РААС реализуются посредством стимулированных рецепторов ангиотензина II 1-го типа, что выражается в провокации вазоконстрикции и воспаления, в гипертрофии и фиброзе сердечной мышцы и сосудов [17].

Многочисленные биомаркеры, участвующие на различных уровнях воспалительного каскада, а также в процессе формирования фиброза в миокарде, связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [116].

Электрическое ремоделирование, проявляющееся укорочением предсердного потенциала действия, его рефрактерностью к изменению частоты, развивается в первые сутки существования ФП и способствует ее прогрессированию [206].

В связи с актуальностью данной проблемы, нами была проведена комплексная оценка факторов риска, неблагоприятно влияющих на развитие данной аритмии.

Одной из основных причин электрической нестабильности миокарда является негомогенность процессов реполяризации желудочков [91].

Согласно нашим данным, транзиторное удлинение интервала QTc значимо чаще (на 20,4%; $p < 0,05$) регистрировалось у пациенток основной группы по сравнению с женщинами группы сравнения ($\chi^2=3,9$ с поправкой Йетса; $p=0,04$). Расчёт отношения шансов развития ФП показал, что вероятность регистрации данной аритмии в 2,9 раза выше при транзиторном $QTc \geq 450$ мс [90].

В работе G. Pai et al. (2007) было проведено сравнение некорректированного QT интервала у 50 пациентов ФП с группой пациентов, имеющих синусовый ритм. Авторы определили, что у пациентов с $QTc \geq 450$ мс ФП являлась независимым предиктором смерти [197].

Согласно данным литературы, распространенность ФП была значительно выше у пациентов ишемическим инсультом с $QTc > 450$ мс и > 440 мс, чем у пациентов с $QTc \leq 450$ и ≤ 440 мс, соответственно. Увеличение QTc на каждые 10 мс повышало вероятность развития ФП (ОШ 1,41; 95%ДИ 1,24–1,61; $p < 0,001$). Удлиненный интервал QTc был независимым предиктором пароксизмальной ФП у больных с ишемическим инсультом [207].

В работе Д.В. Дедова и соавт. (2011) установлено, что у больных ИБС, АГ и рецидивирующей формой ФП по сравнению с пациентами без эпизодов аритмии во время мониторинга в 1,38 раз чаще встречается удлинение интервала QT более 450 мс [61].

В настоящее время отсутствуют убедительные данные прямой корреляции между продолжительностью предсердного и желудочкового потенциалов действия. Исследование экспрессии иРНК сердечных ионных каналов в здоровом сердце человека показало, что некоторые важные каналы, участвующие в реполяризации сердца, обычно в избытке встречаются между тканями предсердий и желудочков. Учитывая, что уровень экспрессии иРНК, кодирующей субъединицу ионного канала, тесно связан с электрофизиологией сердечных тканей, продолжительность реполяризации предсердий и желудочков потенциально связана. Нарушение реполяризации не ограничивается миокардом желудочков, оно также влияет на миокард предсердий [154]. Рефрактерность как желудочков, так и предсердий, определяется токами K^+ и Na^+ , что позволяет предположить, что между ними существует корреляция [242].

В последние годы особый интерес вызывает изучение дисперсии интервала QT. В нашей работе дисперсия QTc была на 21,6 мс больше у женщин ИБС с пароксизмальной ФП, чем у пациенток ИБС без аритмии ($p < 0,01$). Увеличение QTcd в основной группе происходило преимущественно за счёт увеличения QTc max [90].

Полученные нами данные частично согласуются с данными, полученными в работе С.А. Масюкова и соавт. (2016), в которой дисперсия QT, а так же QTmax и QTc были больше у больных с разными формами ИБС и пароксизмальной ФП по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Однако, исследование выполнено на смешанной популяции [35].

Z. Ansari et al. (2013) установили, что дисперсия интервала QT является предиктором желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВСС) у больных острым инфарктом миокарда [143]. В другом исследовании, увеличение дисперсии интервала QT отмечалось у 33% пациентов, половина из которых страдала ИБС [24].

В ходе наших исследований получено, что в группе женщин с фибрилляцией предсердий показатель Slope QT/RR за ночь был на 0,06 мс (35,3%) меньше по сравнению с пациентками, не имеющими данной аритмии. Это свидетельствует о

гипоадаптации QT к ЧСС у пациенток с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, преимущественно в ночные часы.

На основе изучения холтеровских записей 15 пациентов с пароксизмальной формой ФП, было определено, что линейная регрессия QT/RR была меньше во время пароксизмов ФП по сравнению с синусовым ритмом. Во время пароксизма ФП, соотношение variability (стандартное отклонение всех QT/стандартное отклонение всех RR) также было ниже по сравнению с синусовым ритмом [120].

В работе Д.С. Лебедева и соавт. (2007) удлинение QTc встречалось у 49% пациентов с ФП, в большинстве случаев (64%) удлинение наблюдалось у пациентов, принимающих антиаритмики. У 18% пациентов удлинение QTc не связано с внешними факторами; в подавляющем большинстве случаев удлинение QTc у пациентов этой группы возникает в ночные часы. Такое удлинение может быть вызвано первичными нарушениями ионных токов или вторичными на фоне уже имеющейся ФП. Эти данные представляют значительный интерес, поскольку дают основание предположить возможную связь ФП с каналопатиями как в предсердиях, так и в желудочках у части больных с ФП, которая становится более выраженной при увеличении длительности аритмии [41].

У больных пароксизмальной формой ФП изменяются электрофизиологические свойства миокарда. Процессы его ремоделирования затрагивают не только предсердия, но и желудочки что и объясняется изменениями QT [61].

Отмечена немаловажная роль дисбаланса вегетативной нервной системы. Оценить вклад ВНС как нельзя лучше можно сделать с помощью изучение variability сердечного ритма. Согласно данным литературы существует связь между вегетативной нервной системой и возникновением пароксизмов ФП. Однако, результаты имеют противоречивый характер.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) достоверно снижен на 12,5 мс ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациенток ИБС, не имеющих данной аритмии [55]. Это говорит об

активации симпатического отдела нервной системы у больных пароксизмальной ФП. Имеются работы, в которых полученные авторами результаты согласуются с нашими данными. Активация симпатического отдела ВНС является ведущим патогенетическим механизмом возникновения пароксизмов ФП у больных ИБС и АГ [131]. У больных с ИБС, ФП вариабельность сердечного ритма была ниже (снижение SDNN) по сравнению со здоровыми людьми. А при сочетании ИБС, АГ и ФП сердечная вариабельность была еще более снижена [86]. Однако данное исследование было выполнено на смешанной популяции (мужчины и женщины).

Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования А.А. Абрамовой (2009), в котором у больных с рецидивирующей формой ФП в межприступный период наблюдались достоверно более низкие показатели общей вариабельности ритма сердца (SDNN, SDANN) по сравнению с больными без ФП. При этом была установлена связь частоты пароксизмов, семейного анамнеза и гипертрофии левого желудочка со снижением тонуса парасимпатического отдела ВНС. Терапия β -адреноблокаторами у больных с рецидивирующей ФП по поводу сочетанной патологии (ИБС и АГ) способствовала увеличению общей ВСР и, в частности, увеличению тонуса парасимпатического отдела [2]. Данное исследование также выполнялось в смешанной группе без учета гендерных особенностей.

Существуют работы, посвященные изучению вегетативной сердечной деятельности у больных ИБС, АГ, ХСН без ФП. Так в работе М.З. Буй (2013) у больных ИБС, осложненной ХСН, наблюдается гиперактивация симпатической нервной системы на фоне подавления активности парасимпатического звена ВНС (повышение LF/HF до 2,5 и снижение SDNNi до 39,1 мс) [69].

Нами установлен, что женщины с SDNN <120 мс значительно чаще (на 18,2%) встречались в группе с ФП ($p < 0,005$ по двустороннему критерию Фишера) по сравнению с пациентками без аритмии. Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе при величине SDNN <120 мс вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 3,25 раз [55].

T.G. Farrell et al. установил, что у пациентов перенесших инфаркт миокарда ВСП является предиктором внезапной сердечной смерти и аритмических событий. Авторы показали, что относительный риск внезапной смерти был в 7 раз выше у постинфарктных пациентов с низкой ВСП и выявили, что ВСП была более значимо связана с последующими аритмическими событиями [216]. Известно, что нарушение вегетативного баланса может спровоцировать развитие прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма. Для женщин с АГ и угрожаемыми желудочковыми аритмиями характерно более выраженное повышение симпатического воздействия на сердечный ритм [88].

При сравнении показателей вариабельности сердечного ритма между больными с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией/трепетанием предсердий, было определено достоверное снижение временных показателей, таких показателей как SDNN, SDNNi, pNN50, rMSSD, в группе больных с персистирующей формой. Это говорит нам об уменьшении парасимпатического влияния на сердце и, возможно, увеличении риска развития сердечно-сосудистых событий [97].

Согласно данным Е.П. Поповой (2019), в спектре вариабельности сердечного ритма у пациентов с персистирующей ФП без сопутствующих заболеваний преобладали быстрые частоты (HF), что свидетельствует о преимущественном влиянии блуждающего нерва на миокард. Тогда как наличие у пациентов сопутствующей патологии (ИБС, ИМ, нарушений проведения) сопровождалось увеличением симпатической активности, причем чем больше присутствовало негативных факторов, тем сильнее было влияние симпатической нервной системы [75].

Однако в работе других исследователей было установлено преобладание тонуса парасимпатического звена ВНС в качестве предиктора развития повторных пароксизмов ФП в ближайшее время [72].

В работе Kim S.H. et al (2022) приводятся данные, что риск развития ФП увеличивается при активации парасимпатической ВНС (пороговые значения для HF 11,1, rMSSD 29,5 мс, pNN50 7,0%) [164]. В работе Д.В. Дедова (2016) так же

было установлено, что независимо от пола ФП у больных ФП и АГ чаще возникает на фоне усиления влияния ПСНС (повышение значений PNN50 и RMSSD у мужчин и женщин 10,4% и 34,7 мс; 8,7% и 32,3 мс соответственно). Таким образом, дисбаланс ВНС играет важную роль в пусковом механизме симптоматической ФП [25].

Трудно переоценить роль ВНС в возникновении пароксизмов ФП. Повышение парасимпатического звена способствует возникновению механизма re-entry, а преобладание симпатических влияний – триггерной активности [68].

Частота сердечных сокращений является независимым фактором риска, прогнозирующим общую смертность и смертность от сердечно-сосудистой патологии. При увеличении ЧСС уменьшается коронарный кровоток в диастолу, что приводит к дисфункции левого желудочка и ишемии миокарда [81].

В нашей работе мы получили, что средняя ЧСС за ночь была достоверно выше на 17,2% у женщин с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий по сравнению с пациентками без ФП ($p < 0,05$).

Наши данные частично согласуются с данными С.А. Масюкова и соавт. (2016), которые показали, что у больных ССЗ и ХСН при возникновении пароксизмальной ФП суточная ЧСС тах выше, чем у пациентов без сердечно-сосудистой патологии [35].

В работе М.Т. Андриянова (2021) ЧСС в покое более 80 ударов в минуту чаще встречалась в группе женщин с частыми рецидивами ФП по сравнению с группой женщин с нечастыми рецидивами ФП (30,2% и 9,3% соответственно, $p = 0,02$). Влияние ЧСС на частоту рецидивов определено расчетом шансов: OR = 3,79; 95% ДИ (1,22; 11,82), $p = 0,02$) [5].

В.А. Снежицкий и соавт. (2007) отметили, что реактивность ЧСС в период ночного сна и предутренний период выше у здоровых, чем у пациентов с пароксизмальной ФП [57].

Обнаружено, что при повышении ЧСС на 10 ударов в минуту, возрастал риск ИБС, ВВС и смертности от всех причин [123].

Противоречивые данные получены в работе J. Wu et al. (2018), в которой говорится, что ЧСС ниже 50 ударов в минуту ассоциируется с высоким риском рецидива ФП, у больных перенесших радиочастотную аблацию [246].

В нашей работе в структуре суправентрикулярных аритмий значимо чаще (на 23%) встречались парные наджелудочковые экстрасистолы и эпизоды наджелудочковой тахикардии у больных I группы по сравнению с пациентками II группы ($\chi^2=6,39$; $p=0,012$). Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе наличие одновременно парных суправентрикулярных экстрасистол и пробежек наджелудочковой тахикардии увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,86 раз.

Полученные данные частично согласуются с работой С.С. Власова (2011), в которой количество наджелудочковых экстрасистол и неустойчивых пробежек наджелудочковых аритмий у пациентов с ИБС и ФП в межприступный период было значимо выше, чем у больных без аритмии ($p<0,05$). Большее количество наджелудочковых одиночных и парных экстрасистол, пробежек наджелудочковой тахикардии отмечалось у пациентов с частыми рецидивами ФП, чем в группе контроля ($p<0,05$). В плане желудочковой эктопии обращало на себя внимание более значимое количество одиночных и парных экстрасистол у пациентов с переходом в постоянную форму по сравнению с другими группами по окончанию наблюдения. В нашей работе достоверных различий по структуре ЖЭ низких и высоких градаций между подгруппами нами получено не было [15].

В работе Д.В. Дедова (2007) так же парные и групповые суправентрикулярные эктопии показали достоверно значимые корреляции с наличием ФП, при этом парные в большей степени ($p<0,001$) [24].

В работе Н.И. Новицкого (2020) у женщин ИБС в структуре наджелудочковых нарушений ритма обеих групп преобладали аритмии высоких градаций. Из них, эпизоды НЖТ наблюдались чаще женщин с ЖЭ, по сравнению с пациентками без желудочковых аритмий [50].

Предикторами бессимптомного рецидива ФП были увеличение максимальной ночной ЧСС >90 уд/мин (отношение шансов 3,9), общее количество одиночных

суправентрикулярных экстрасистол за сутки >49 (5,8), парных суправентрикулярных экстрасистол >5 за сутки (3,3) [70], однако исследование проводилось в смешанной популяции

В литературе много работ, где оценивалась структура аритмий и при других патологиях. При оценке нарушений ритма у больных СОАС различной степени выраженности было определено, что суправентрикулярные нарушения ритма чаще регистрировались в подгруппах с тяжелой и среднетяжелой степенью нарушений дыхания во сне, при этом статистическая разница наблюдалась при оценке парных НЖЭ и наджелудочковых тахиаритмий. Редкие и частые желудочковые экстрасистолы, а также политопные, чаще встречались в подгруппах с клинически значимыми формами СОАС. Парные желудочковые экстрасистолы чаще регистрировались в подгруппе пациентов с легким СОАС, а пароксизмальная желудочковая тахикардия – у пациентов из подгруппы со средним СОАС [18].

Парная и групповая наджелудочковая экстрасистолия, а также одиночная и парная желудочковая экстрасистолия достоверно чаще обнаруживалась у пациентов с МС и АГ по сравнению с больными с АГ без МС. Групповые желудочковые экстрасистолы отмечены только в группе пациентов с МС. Имелись и половые особенности: у мужчин с МС отмечалась более высокая частота наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии по сравнению с женщинами. Среднесуточное количество нарушений ритма также было выше у пациентов с МС [95].

В работе А.Ф. Рахматуллова (2019) выявлено, что пусковыми факторами возникновения аритмии у больных с бессимптомной и симптомной ФП на фоне сочетания стабильной стенокардии напряжения II ФК с субклиническим гипертиреозом являются одиночная НЖЭ и одиночная ЖЭ [64].

Среди факторов, способствующих развитию пароксизмов ФП и их рецидивированию, выделяют артериальную гипертензию.

При анализе результатов СМАД нами было выявлено, что среднее значение систолического АД за дневные часы, а так же индекс времени САД за дневные и

ночные часы были достоверно выше в I группе, чем во II группе ($p < 0,05$). Типы «non-dipper» и «night-peaker» чаще (на 22%) встречались у женщин с пароксизмальной формой ФП (χ^2 с поправкой Йетса=4,13; $p=0,043$). У женщин с ИБС в постменопаузе суточный профиль АД «non dipper», «night-peaker» увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 2,64 раза.

И.Л. Давыдкин и соавт. (2016) изучали показатели СМАД у больных с ФП, перенесших инсульт. По данным авторов, у всех пациентов с пароксизмальной ФП показатели САД и ДАД были выше этих показателей при всех формах ФП в целом ($p < 0,05$). Так же у больных пароксизмальной ФП исходно преобладали больные с профилями АД, отличными от нормальных значений (88,2% по САД и 82,4% по ДАД). Авторами отмечена значимая корреляция между недостаточным снижением САД и ДАД и частотой развития пароксизмов у пациентов с ФП, умерших в течение 6 месяцев от начала наблюдения [22].

Л.М. Василец и др. (2013) установили, что нарушения циркадного ритма АД выявлены преимущественно у больных АГ с желудочковыми экстрасистолами и ФП. Так же различия по пульсовому АД наблюдались в течение всех периодов суток у больных АГ с наджелудочковыми экстрасистолами и в течение ночи у больных ФП [56].

В работе К.А. Огонесян (2021) было выявлено, что САД и ДАД за дневные часы были значимо больше в группе больных ожирением и ФП по сравнению с пациентами с ожирением без данной аритмии. При этом было установлено повышение показателей при увеличении степени ожирения в обеих группах. Кроме того, гипертонический индекс САД и ДАД так же был больше у больных с ожирением и ФП [51].

Много работ, посвящено изучению жесткости сосудистой стенки, методах ее определения и роли в развитии тех или иных сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании А.И.Тарзимановой (2018) определено, что независимыми предикторами прогрессирования аритмии у пациентов с АГ является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и увеличение жесткости сосудистой стенки. У пациентов с АГ и рецидивирующей формой ФП выявлено достоверное

увеличение показателей скоростей пульсовой волны (СПВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) по сравнению с больными с АГ без аритмии (СПВ $1135,7 \pm 11,2$ см/сек против $845,8 \pm 189,7$ см/сек; ОПСС $1425,6 \pm 234,9$ дин*с⁵/см против $1187,9 \pm 287,3$ дин*с⁵/см). У больных АГ с пароксизмальной формой ФП при увеличении скорости пульсовой волны более 1106 см/сек можно с чувствительностью 66,6% и специфичностью 63,8% прогнозировать переход ФП из пароксизмальной в постоянную форму [78].

Н.Н. Необутов и соавт. (2020) изучали у больных инфарктом миокарда особенности жёсткости сосудистой стенки при постоянной и пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Авторами выявлено, что у пациентов с постоянной формой фибрилляцией предсердий, по сравнению с пароксизмальной формой, имелись достоверное увеличение длительности пульсовой волны (PD), снижение индекса отражения (RI), а также тенденция к увеличению возрастного индекса (AGI), индекса жесткости (SI) снижению ED (продолжительности систолы), что свидетельствует об изменении эластичности сосудистой стенки в крупных резистивных артериях [49].

В нашем исследовании параметр RWTT был достоверно ниже в I группе на 14,1%, чем во II группе. У женщин с ИБС и ФП регистрировались более высокие значения индекса артериальной ригидности ASI и индекса аугментации Aix 75 по сравнению с пациентками без аритмии ($149,4 \pm 15,4$ мм. рт. ст. и $129,6 \pm 14,7$ мм.рт. ст. соответственно). Вероятность регистрации пароксизмальной ФП у женщин с Aix, отличающимся от нормы, была в 2,13 раза выше, однако значения были недостоверны ($p > 0,05$), а при регистрации патологического индекса аугментации наблюдается увеличение вероятности развития пароксизмальной ФП до 4,85 ($p < 0,05$).

Подобные изменения указываются в работе Н.Б. Шашина (2018). У женщин в постменопаузе было выявлено, что индекс сосудистой ригидности и пульсовое артериальное давление продемонстрировали значимые прямые корреляции со средними уровнями систолического артериального давления за день, ночь и сутки. У пациенток с нарушенным циркадным ритмом по типу «non-dipper»

имелись достоверно больший индекс ригидности сосудов и тенденция к увеличению индекса аугментации выше нормы. А так же индекс ригидности сосудов был выше у женщин старше 65 лет и сроком менопаузы более 14 лет [7].

Менопауза рассматривается как один из факторов риска ССЗ. В период менопаузы происходит ремоделирование сосудистой стенки и увеличение жёсткости артерий. В исследовании SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) через 2 года после наступления менопаузы у женщин наблюдалось связь между толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и увеличение скорости пульсовой волны [221].

В другой работе было установлено, что при увеличении сердечно-сосудистого риска у больных АГ так же увеличиваются и такие показатели, как ASI, Aix и их вариабельности. Так же показаны значимые связи этих показателей с возрастом, более выраженные у женщин [79].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что почти 60% пациентов с ИБС и ФП имели нарушений дыхания во сне. ИАГ и индекс десатурации в I группе был статистически значимо больше (на 43,8%), чем во II группе ($p < 0,05$). То время как минимальная сатурация наоборот, была значимо ниже в основной группе ($p < 0,05$). Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе наличие нарушений дыхания во сне средней и тяжелой степени тяжести увеличивает вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 3,77 раза.

Показательными являются данные группы G. Traaen и соавт. (2019) проспективно выполнивших скрининговую полисомнографию (ПСГ) у 579 пациентов с пароксизмальной ФП. Диагноз ОАС был подтвержден у 479 (82,7%) пациентов, среди которых доля апноэ средней и тяжелой степеней составила 50% [204]. Однако, исследование было выполнено преимущественно на мужской выборке. Оно включено 157 женщин (27,1%) и 422 мужчины (72,9%).

Авторы показали, что при увеличении ИАГ на 10 стандартных отклонений приводит к возрастанию риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 17% [190]. В исследовании Г.Г. Арутюняна (2022) обструктивные нарушения

дыхания во сне были выявлены у 56,7% пациентов. Среди них доля ОАС легкой степени тяжести 35,5%, а средней и тяжелой 40,9% и 23,6% соответственно. Однако, данное исследование выполнено на группе пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию легочных вен. К тому же оно выполнено на смешанной популяции, в котором 50,5% пациентов составили мужчины. Так же в исследовании было установлено, что частота рецидивов ФП после катетерной абляции в группе пациентов с проведением СИПАП-терапии была достоверно меньше при сравнении с группой контроля (17,1% и 52,5%; $p=0,003$) в сроки наблюдения 12 месяцев [8].

Обструктивное апноэ сна было выявлено у 76% пациентов, имеющих рецидивы ФП, что было на 28,6% чаще, чем в группе пациентов с сохранением синусового ритма [54]. Определено, что риск рецидива ФП после катетерной абляции у больных СОАС был выше на 31%, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне ($OR=1,31$). У пациентов, не получающих СИПАП-терапию, этот риск увеличивался на 57% ($OR=1,57$). При этом вероятность рецидива ФП у больных без обструктивного апноэ сна и у пациентов с апноэ на фоне СИПАП-терапии достоверно не различались ($OR=1,25$, $p=0,59$). Также было установлено, что риск развития пароксизма ФП возрастал после остановки дыхания [144].

По результатам многофакторного анализа таких данных, как пол, возраст, вес, сопутствующая АГ, проводимая СИПАП-терапия, длительность анамнеза ФП, достоверными предикторами рецидива пароксизма ФП у пациентов с пароксизмальной ФП, перенесших катетерную абляцию легочных вен, и установленной ОАС, являлись наличие АГ и некорригированного ОАС. Своевременно начатая СИПАП-терапия обструктивных нарушений дыхания во сне позволяет снизить риск рецидивирования ФП после проведенной катетерной абляции до 46% ($OR=0,1$; 95% ДИ=0,02-0,46). Скоординированная работа врачей и пациентов является очень важной составляющей для улучшения клинической эффективности катетерного лечения ФП [8].

В литературе имеются данные, что при любом способе восстановления ритма в 32% случаев у больных происходили рецидивы ФП, если они имели синдром

обструктивного апноэ сна и не получали СИПАП-терапию. У пациентов, которым проводилось лечение по поводу СОАС, частота рецидивов составляла всего 21% [219]. Это подтверждает значимость обструктивных нарушений дыхания во сне в рецидивировании ФП и определяет их как фактор, требующий своевременны лечебных мероприятий. В другой работе было определено, что у пациентов с СОАС и ФП, которым не проводилась СИПАП-терапия, повторные пароксизмы регистрировались в 82% случаев в течение года. При этом эффективная СИПАП-терапия апноэ сна уменьшала количество рецидивов в 2 раза [192].

Полученные нами данные частично согласуются с работой Э.Ш. Байрамбекова (2017), в котором у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами фибрилляции предсердий, имеющих индекс массы тела более 25 кг/м² отмечалась высокая (87%) распространённость синдрома обструктивного апноэ во время сна [10]. Однако, у пациентов преобладали среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения, которые выявлялись в 2/3 всех случаев. В работе Т.И. Балабанович и соавт. (2018) у пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ частота выявления случаев СОАС составила 72,78% (легкая степень у 27,23%; среднетяжелая у 27,23% и тяжелая у 24,68%; ИАГ в среднем составил 23 эпизодов/час) [11]. При этом большая часть цитируемых исследований проводилась с участием мужчин и женщин, не учитывая особенности течения заболевания у женщин.

Согласно данным Комаровой Л.Г. (2020) обструктивные нарушения дыхания во сне регистрировались у 40% пациенток со стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией 1-2 степени [38].

В работе О.В. Любшиной и соавт. (2010) у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями, артериальной гипертензией и ожирением дыхательные расстройства были выявлены чаще, чем в группе контроля – индекс апноэ $17,1 \pm 9,8$ и $5,3 \pm 1,4$ соответственно ($p < 0,001$), сатурация – $84,2 \pm 1,4\%$ и $96,4 \pm 1,1\%$, соответственно ($p < 0,05$) [45].

В исследовании А. Gami и соавт. (2007), наблюдавших группу из 3542 пациентов в течение 5 лет, установили развитие ФП у достоверно большего числа

пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой – 4,3 и 2,1% соответственно. Авторы пришли к выводу, что в группе пациентов моложе 65 лет наличие обструктивных апноэ сна сопровождалось независимым повышением риска возникновения фибрилляции предсердий в 2,2 раза. При этом исследователи заключили, что тяжесть ночной десатурации наряду с индексом «апноэ – гипопноэ» является независимым предиктором возможности возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с СОАС [195].

При этом большая часть цитируемых исследований проводилась с участием мужчин и женщин или только лиц мужского пола, что не учитывает особенности течения заболевания у женщин. Проведённое нами исследование показывает частую встречаемость нарушений дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе.

Проблема нарушений дыхания во сне очень актуальна в настоящее время. Опросники STOP- Bang, NoSAS, Берлинский опросник позволяют выявить людей, которым требуется особое внимание и дополнительные методы исследования СОАС – полисомнография или респираторное мониторирование. Оценка NoSAS показала себя значительно лучше, чем оценка STOP-Bang (AUC 0,67 [95% ДИ 0,65-0,69]; $p < 0,0001$) и Berlin (0,63 [0,61-0,66]; $p < 0,0001$) [240]. Кроме того, низкий балл показал высокую прогностическую ценность для исключения СОАС средней/тяжелой степени [247]. Показатели NoSAS связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и тяжестью СОАС. Шкала «NoSAS» может быть полезна для прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СОАС. Авторами были определены пороговые значения NoSAS для гипертонии (14 баллов), застойной сердечной недостаточности (8,5 баллов), ишемической болезни сердца (9 баллов), цереброваскулярных нарушений (11 баллов) и сахарного диабета (10 баллов) [185].

Учитывая высокую значимость влияния нарушений дыхания во сне на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, в том числе ФП, следует повышать информированность практикующих врачей, в первую очередь кардиологов и терапевтов, о СОАС и необходимости включать

в алгоритмы обследования пациентов с нарушениями ритма программ диагностики этого распространенного клинического синдрома.

Респираторный мониторинг сопоставим с полисомнографическим исследованием по таким основным диагностическим показателям нарушения дыхания сна, как индекс апноэ/гипопноэ, индекс десатурации, среднее SpO₂ ($p > 0,05$). Метод РМ обладает высокими показателями диагностической ценности и может являться альтернативой полисомнографическому исследованию, особенно при отсутствии возможности его выполнения по тем или иным причинам [71].

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений пациентам с ФП необходимо принимать антикоагулянты. Врачу-терапевту, врачу-кардиологу важно осознавать важность приверженности пациентов к терапии антикоагулянтами в целях обеспечения эффективности и безопасности профилактики тромбоэмболий, в частности инсульта.

В одном из проспективных когортных исследований было показано, что женщины имели более высокий риск связанного с ФП инсульта (25%), чем мужчины (10%) [170]. Женский пол выступает сам по себе как фактор риска тромбоэмболий [203].

В нашем исследовании было установлено, что наибольшее снижение приверженности к лечению антикоагулянтами отмечалась в первые 6 месяцев лечения. За первые 6 месяцев прекратили/не начинали прием 35%, а за вторые полгода прекратили прием только 8,8%. Т.о. приверженность составила 65% и 56,2% через 6 и 12 месяцев соответственно. При визите через 6 месяцев мы наблюдали примерно одинаковый процент приверженных, частично приверженных и некомплаентных пациенток. К 12 месяцу наблюдения неприверженных больных было на 22,7% и 8,7% больше, чем приверженных и частично приверженных. Анализируя результаты между двумя анкетированиями (6 и 12 месяцев), было выявлено снижение количества абсолютно приверженных пациенток на 12,2%. В то время как доля частично приверженных практически не изменилась (35,2% и 35,1% соответственно). Количество неприверженных возросло на 8,8%.

Наши данные согласуются с данными А.В. Соколова (2021) так же продемонстрировано наиболее значимое снижение приверженности больных ФП к оральным антикоагулянтам в течение 12 месяцев наблюдения за первые 3 месяца наблюдения с 97% в рекомендациях при выписке до 68,9% ($p < 0,05$). По шкале Мориски-Грина приверженными были 43,1% через 3 месяца и 30,8% спустя 6 месяцев, а через год показатель практически не изменился. Одновременно возросло число больных неприверженных к терапии с 32,4% за 3 месяца до 46,2% за 12 месяцев наблюдения [74].

В работе С.Ю. Марцевича (2019) была оценена приверженность к приему оральных антикоагулянтов у пациентов с ФП в рамках исследования АНТЕЙ. Авторы получили более высокий процент приверженности, чем в нашей работе. Так, приверженность по шкале НОДФ составила 77,5% через полгода и 80,2% через год наблюдения за больными [62].

По результатам крупных зарубежных исследований, так как ROCKET-AF и ARISTOTLE, приверженность к терапии ривароксабаном и апиксабаном так же была относительно высокой и составила 76-78% в течение 2-х лет [108, 218].

Согласно результатам исследования, проведенного в США, приверженность к НОАК у пациентов с ФП через 6 и 12 месяцев составила 78,2 и 72,8% соответственно [209].

В других работах мы можем наблюдать наоборот более низкие показатели приверженности к терапии НОАК. Согласно отечественному регистру «Профиль» приверженность к приему новых антикоагулянтов у пациентов с ФП составила 41,4% [48].

Известно, что на приверженность оказывают влияние множество факторов. Нами были проанализированы ведущие причины отказа от терапии антикоагулянтами. Оказалось, что такие причины, как высокая цена препарата (30% и 40%) и отсутствие видимого клинического эффекта (20% и 20%) были ведущими, как через 6, так и через 12 месяцев. Такие ответы пациенток, как забывчивость и необходимость приема препарата длительное время, встречались чаще на 15% и 20% через 12 месяцев наблюдения. Процент таких причин, как

непонимание цели приема антикоагулянта, большое количество одновременно используемых препаратов, боязнь развития побочных эффектов и развитие этих эффектов, наоборот, снизился к 12 месяцам наблюдения (15%, 10%, 10% и 10% соответственно).

Согласно исследованию, АНТЕЙ ведущей причиной отказа от терапии НОАК была высокая стоимость этих препаратов, а также опасение развития нежелательных реакций [62]. В другом исследовании причинами отказа от приема была стоимость препаратов и непонимание цели приема антикоагулянтов [74]. Наиболее эффективным способом повышения приверженности терапии по данным отечественных регистров (ЛИС, ПРОФИЛЬ) пациенты считают получение информации от лечащего врача о возможности улучшения прогноза жизни и заболевания (62,3% респондентов) [36, 37].

В работе Э.Ф. Дадашовой (2020) так же был отмечен низкий уровень приверженности к антикоагулянтам на амбулаторном этапе. Однако, в ходе работы антикоагулянтного кабинета отмечалась тенденция к росту приверженности (34,2% принимали варфарин, 52,1% принимали НОАК) [23]. Создание антикоагулянтных кабинетов, школ для пациентов с ФП, является эффективной мерой, позволяющей повысить приверженность больных к терапии.

Выполненное нами исследование по комплексной оценке клинико-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы у женщин при ИБС с пароксизмальной ФП представляется актуальным, так как позволяет повысить эффективность профилактики возникновения этой аритмии и ее осложнений.

Разработанный алгоритм даёт возможность выделить группу повышенного риска по развитию ФП у женщин с ИБС в постменопаузе и своевременно предпринять меры по выбору или корректировке терапии, ориентированной на профилактику её формирования. Раннее выявление факторов риска поможет предупредить развитие фибрилляции предсердий, снизить смертность, инвалидизацию, число госпитализаций и улучшить качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с ИБС и пароксизмальной ФП отмечается транзиторное удлинение $QTc \geq 450$ мс, увеличение дисперсии интервала QTc ($86,8 \text{ мс} \pm 12,8$), уменьшение коэффициента линейной регрессии QT/RR ($0,11(0,07-0,16)$). Вероятность развития данной аритмии в 2,9 раза выше при транзиторном увеличении $QTc \geq 450$ мс (95% ДИ 1,1-7,7), что свидетельствует о более выраженном изменении электрофизиологических параметров фазы реполяризации у женщин с ИБС и пароксизмальной ФП.

2. Наиболее выраженный дисбаланс вегетативной нервной системы, проявляющийся в активации симпатического тонуса, регистрируется у женщин с пароксизмальной формой ФП. Снижение $SDNN < 120$ мс увеличивает вероятность развития пароксизмальной ФП в 3,25 раз (95% ДИ 1,04-10,14). Парасимпатическая активность вегетативной нервной системы имеет линейную регрессионную зависимость с процессами реполяризации желудочков.

3. В структуре суправентрикулярных аритмий у больных ИБС и ФП преобладают парные экстрасистолы и эпизоды наджелудочковой тахикардии (77,3%). Наличие одновременно парных наджелудочковых экстрасистол и пробежек суправентрикулярной тахикардии увеличивает вероятность развития пароксизмальной ФП в 2,86 раза (95% ДИ 1,25-6,57). Желудочковые аритмии регистрируются в двух группах больных без значимых различий (56,9% в группе женщин с ФП и 51,4% в группе сравнения).

4. Менее половины (42,1%) женщин с ИБС и пароксизмальной ФП имеют суточный профиль АД типа «dipper». Суточные профили «non dipper» и «night-reaker» увеличивают шанс развития аритмии в 2,64 раза (95% ДИ 1,11-6,27). В группе женщин с ИБС и ФП регистрируются более выраженные нарушения суточной артериальной ригидности, проявляющиеся патологическим индексом аугментации ($Aix > 75$). Регистрация $Aix > 10\%$ увеличивает вероятность развития аритмии в 4,85 раза (95% ДИ 1,07-22,01).

5. У 57,9% женщин с ИБС и пароксизмальной ФП регистрируются нарушения дыхания во сне. Легкая степень тяжести апноэ сна регистрируется без значимых различий между группами. 26,1% пациенток с ИБС и ФП имеют ИАГ \geq 15 событий/час, средний балл по шкале «NoSAS» - 11 (9;15). Наличие апноэ сна – ИАГ \geq 5 соб./час увеличивает вероятность развития ФП в 2,3 раза (95% ДИ 1,04-5,22), а ИАГ \geq 15 соб/час – в 3,77 раза (95% ДИ 1,05-13,51).

6. Наибольшее снижение приверженности к лечению антикоагулянтами (на 35%) отмечается в первые 6 месяцев терапии. Только половина больных (56,2%) имеют удовлетворительный уровень приверженности к лечению антикоагулянтами через 12 месяцев. Ведущими причинами некомплаентности пациентов через 6 месяцев является высокая стоимость препаратов (30%) и отсутствие клинического эффекта (20%), а через 12 месяцев: высокая цена (40%), отсутствие клинического эффекта (20%), нежелание принимать препарат постоянно (20%) и забывчивость (20%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины с ИБС в постменопаузальном периоде нуждаются в активном выявлении и коррекции факторов риска развития пароксизмальной ФП. Пациенткам с ИБС в постменопаузальном периоде для прогнозирования развития пароксизмальной формы ФП рекомендуется проведение доступных в клинической практике методов обследования: холтеровского мониторирования ЭКГ с оценкой временного анализа ВСР (показатель SDNN), процессов реполяризации желудочков (интервал QTc), эктопической активности миокарда (наджелудочковые аритмии) и суточного мониторирования АД с анализом суточного профиля АД и суточной жесткости сосудистой стенки (Aix 75).

2. Для оценки риска нарушений дыхания во сне рекомендовано проводить анкетирование по шкале «NoSAS». В комплекс обследования пациенток с ИБС, имеющих 11 и более баллов по шкале «NoSAS», следует включать респираторное мониторирование. Учитывая большую распространённость и значимость обструктивного апноэ сна целесообразно повышать информированность врачей, в первую очередь терапевтов, о проблеме нарушений дыхания во сне.

3. Целесообразно в клинической практике использовать предложенный алгоритм для стратификации группы риска по развитию пароксизмальной ФП. Это будет способствовать раннему выявлению больных с повышенным риском развития пароксизмальной ФП у женщин с ишемической болезнью сердца. При повышенном риске ФП рекомендовано многосуточное мониторирование ЭКГ, диспансерное наблюдение, коррекция модифицированных факторов риска, что позволит снизить количество вызовов скорой помощи, частоту госпитализаций, временную нетрудоспособность и сократить затраты на их лечение.

4. Важно учитывать, что женщины с ИБС в постменопаузе имеют недостаточную приверженность к лечению ОАК, особенно в первые 6 месяцев терапии. Перед назначением лечения оральными антикоагулянтами необходимо повышать информированность пациенток о рисках осложнений, связанных с пароксизмальной ФП. В процессе лечения целесообразно осуществлять

мониторинг приверженности пациенток к назначенной терапии, используя шкалу приверженности НОДФ «Общая фактическая приверженность» для оценки факторов, влияющих на соблюдение пациентками врачебных рекомендаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БАБ – β -адреноблокаторы
АК – антагонисты кальция
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВСС – внезапная сердечно-сосудистая смерть
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ДАД – диастолическое артериальное давление
ЖА – желудочковые аритмии
ЖНР – желудочковые нарушения ритма
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ИАГ – индекс апноэ / гипопноэ
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарные артерии
ЛЖ – левый желудочек
ММС – менопаузальный метаболический синдром
МС – метаболический синдром
НЖНР – наджелудочковые нарушения ритма
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
НРС – нарушения ритма сердца
ОАС – обструктивный апноэ сна

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СМАД – суточное мониторирование АД

СНС – степень ночного снижения

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ – холтеровское мониторирование

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Aix – индекс аугментации (Augmentation index,).

ASI – индекс ригидности артерий (Arterial Stiffness Index,).

AASI – индекс амбулаторной ригидности артерий (Ambulatory Arterial Stiffness Index)

dP/dt max – максимальная скорость нарастания артериального давления.

PNN50 – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс.

QTc – коррегированный интервал QT

QTc max – максимальный коррегированный интервал QT

QTc min – минимальный коррегированный интервал QT

QTcd – дисперсия коррегированного интервала QT

RMSSD – среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR.

RWTT – время распространения отраженной волны.

SDANN – стандартное отклонение средних NN, вычисленных за 5-минутные промежутки времени.

SDNN – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых кардиоинтервалов RR.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3826 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – 25(5):3826.
2. Абрамова А.А. Вариабельность сердечного ритма у больных рецидивирующей формой фибрилляции предсердий: специальность 14.00.06 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абрамова Антонина Аркадьевна; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2009. – 26 с. – Библиогр.: с. 22-24. – Место защиты: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.
3. Александрова Л.Н. Возрастные особенности течения фибрилляция предсердий при синдроме обструктивного апноэ-гипопноэ сна / Л.Н. Александрова, М.Ф. Баллюзек // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 3-10.
4. Анализ антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике / Е.Д. Голованова, Е.А. Антонюк, Н.А. Маршутин, Н.А. Жукова. – DOI 10.37903/vsgma2021.1.13// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 87-93.
5. Андриянов М.Т. Комплексное прогнозирование риска частых рецидивов фибрилляции предсердий у женщин трудоспособного возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями: специальность 3.1.18 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Андриянов Михаил Тимофеевич; Южно-Уральский государственный медицинский университет. – Тюмень, 2021. – 23 с. – Библиогр.: с. 21. – Место защиты: Тюменский государственный медицинский университет.

6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3:3786.
7. Артериальная жесткость у женщин в постменопаузе: ассоциация с особенностями суточного профиля артериального давления и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений / Н.Б. Шашина, Л.О. Минушкина, В.С. Бабанин [и др.]. – DOI 10.26269/8xb1-rm20// Кремлёвская медицина. Клинический вестник. – 2018. – Т. 1, № 4. – С. 25-32.
8. Арутюнян Г.Г. Оценка эффективности неинвазивной вентиляции легких в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после катетерной аблации устьев легочных вен у пациентов с обструктивным апноэ сна: специальность 3.1.20 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Арутюнян Грайр Гакикович; Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины. – Москва, 2022. – 25 с. – Библиогр.: с. 24-25. – Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины.
9. Атерогенный индекс плазмы как дополнительный маркер неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, Р.Р. Руф [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3176 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 58-63.
10. Байрамбеков Э.Ш. Синдром обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий: диагностические подходы, механизмы сопряжения и возможности коррекции при помощи СИПАП-терапии: специальность 14.01.05 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Байрамбеков Эльдар Шамильевич; Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. – Москва, 2017. – 28 с. – Библиогр.: с. 24-25. – Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии.
11. Балабанович Т.И. Роль синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в стратификации кардиоваскулярного риска у пациентов с неклапанной

фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии / Т.И. Балабанович, В.И. Шишко. – DOI 10.51523/2708-6011.2018-15-4-6 // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – №4 – С. 30-36.

12. Баллюзек М.Ф. Частота и особенности течения ишемической болезни сердца, ассоциированной с развитием фибрилляции предсердий / М.Ф. Баллюзек, Л.Н. Александрова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2012. – № 2. – С. 3-9.

13. Барбараш О.Л. Управление рисками у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий: возможности эдоксабана /О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4131 // Российский кардиологический журнал. 2020. т. 25. № 10. с. 116-122.

14. Бузунов Р.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна (учебное пособие для врачей) / Р.В. Бузунов, И.В. Легейда. – Москва, 2010. – 77 с.

15. Власов С.С. Клинико-диагностическое и прогностическое значение ремоделирования миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Власов Станислав Сергеевич; Военно-медицинская академия С.М. Кирова. – Санкт -Петербург, 2011. – 112 с. – Библиогр.: с. 90-112. – Место защиты: Военно-медицинская академия С.М. Кирова.

16. ВОЗ. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям 2020 г.: 10 ведущих причин смерти в мире, информационный бюллетень №310 // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 23.12.2023).

17. Возможность применения антагонистов альдостерона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А.И. Данилов, В.М. Царёва, М.Г. Шпунктов, Н.В. Дробот. – DOI 10.24411/2074-1995-2019-10032 // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 6-8.

18. Галактионов Д.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных с синдромом обструктивного апноэ во время сна различной степени выраженности: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Галактионов Денис Александрович; Военно-медицинская академия С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2017. – 23 с. – Библиогр.: с.23. – Место защиты: Военно-медицинская академия С.М. Кирова.
19. Гендерные особенности ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста / А.А. Катимова, М.С. Куандык, Д.С. Науанова, Г.Т. Асилбекова. – DOI 10.53065/kazpmu.2021.73.34.008 // Вестник Казахского медицинского университета. – 2021. – № 1. – С. 35-39.
20. Гиляревский С.Р. Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией: фармакологические аспекты // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 88–94. [Гиляревский С.Р., 2014]
21. Гриценко О.В. Роль эпикардального ожирения в развитии диастолической дисфункции левого желудочка / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, Е.В. Трубина. – DOI 10.18087/cardio.2023.7.n2120 // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 7. – С. 32-38.
22. Давыдкин И.Л. Прогностическое значение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт / И.Л. Давыдкин, И.А. Золотовская. – DOI 10.18705/1607-419X-2016-22-1-32-40 // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 32-40.
23. Дадашова Э.Ф. Возможности длительного амбулаторного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях работы антикоагулянтного кабинета: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дадашова Эльнара Ферруховна; Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.

И. Пирогова.– Москва, 2020. 144 с. – Библиогр.: с. 117-142. – Место защиты: Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н. И. Пирогова.

24. Дедов Д.В. Значение показателей комплексного клинико-функционального обследования в оценке возможности возникновения и особенностей течения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий: специальность 14.01.06 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Дедов Дмитрий Васильевич; Тверская государственная медицинская академия. – Тверь, 2007. – 16 с. – Библиогр.: с. 14-15. – Место защиты: Тверская государственная медицинская академия.

25. Дедов Д.В. Пароксизмальная фибрилляция предсердий: суточная вариабельность сердечного ритма у мужчин и женщин / Д.В. Дедов, А.П. Иванов, И.А. Эльгардт // Врач. – 2016. – №3. – С. 59-61.

26. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А.А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 3-33.

27. Драпкина О.М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? // Российские медицинские вести. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 17-26.

28. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник / Росстат / Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко [и др.] – Москва, 2017. – 170 с. – ISBN 978-5-89476-448-1.

29. Золотовская И.А. Возможности фармакологической коррекции структурно-функциональных изменений микроциркуляции в условиях эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных, перенесших инсульт / И.А. Золотовская И.Л. Давыдкин. – DOI 10.17 650 /1818-8338-2016-10-2-32-42 // Клиницист. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 32-42.

30. Иваненко В.В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска / В.В. Иваненко, О.П. Ротарь, А.О. Конради. – DOI 10.18705/1607-419X-2009-15-3-290-295 // Артериальная гипертензия. – 2009. Т. 15, № 3. – С. 290-295.

31. Индекс STELARI START - новый перспективный показатель сосудистой жесткости / И.Б. Бахолдин, В.А. Милягин, А.В. Талов, Д.Е. Тентюков. – DOI 10.37903/vsgma.2022.3.11 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 96-103.
32. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 6. – С. 7-122.
33. Кирилина Е.В. Комплексная оценка показателей сердечно-сосудистого русла, гемостаза и липидного обмена у гериатрических больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: специальность 14.01.30 «Геронтология и гериатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кирилина Елена Викторовна; Самарский государственный медицинский университет. – Самара, 2017. – 26 с. Библиогр.: с. 23-25. – Место защиты: Самарский государственный медицинский университет.
34. Кишакевич И.Т. Естественная менопауза в различные возрастные периоды: качество жизни и тактика лечебно-профилактических мероприятий // Здоровье Женщины. – 2015. – № 4(100). – С. 141-144.
35. Клиническая характеристика, анализ вегетативных влияний и прогноз у больных хронической ишемической болезнью сердца с пароксизмальной фибрилляцией предсердий / С.А. Масюков, И.А. Эльгардт, Д.В. Дедов [и др.]. – DOI 10.17513/spno.24230 // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 51. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24230> (дата обращения: 14.12.2023).
36. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF / Е.В. Шляхто, А.В. Ежов, С.А. Зенин [и др.]. – Doi:10.15829/1560-4071-2017-9-138-142 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 9, № 149. – С. 21-27.

37. Колбин А.С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы) / А.С. Колбин, А.А. Мосикян, Б.А. Татарский // Вестник аритмологии. – 2018.–№ 92. – С. 42-48.
38. Комарова Л.Г. Клинико-патогенетическая оценка тромбоцитарно цитокинового статуса пациентов при стабильной ИБС, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ сна: специальность 14.01.05 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Комарова Людмила Георгиевна; Ульяновский государственный университет. – Ульяновск, 2020. – 109 с. Библиогр.: с. 87-109. – Место защиты: Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
39. Кравченко О.В. Особенности суточного профиля АД у женщин в период пре-, мено- и постменопаузы / О.В. Кравченко, Ф.Ф. Лютова, С.К. Малюина // Материалы Всероссийской конференции «Артериальная гипертензия: органные поражения и сопутствующая патология. Современные проблемы». – Томск, 2006. – С. 52-53.
40. Ларёва Н.В. Патогенетические механизмы сердечно-сосудистых нарушений в постменопаузе: специальность 14.00.16 «Патологическая физиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Ларёва Наталья Викторовна; Читинская государственная медицинская академия. – Чита, 2008. – 46 с. – Библиогр.: с. 40-45. – Место защиты: Читинская государственная медицинская академия.
41. Лебедев Д.С. Удлинение интервала QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий, выявляемое при холтеровском мониторинге / Д.С. Лебедев, Е.Н. Михайлов //Анналы аритмологии. – 2007. – №3. – С. 54-59.
42. Лебедева А.Ю. ИБС у молодых женщин: проблемы диагностики и профилактики / А.Ю. Лебедева, Л.Л. Клыков, В.В. Зайцева // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 6 (92). – С. 90-97.
43. Ледовская Т.И. Кардиоваскулярная коморбидность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Т.И. Ледовская, М.Е. Стаценко, С.В.

Туркина. – DOI 10.47183/mes.2021.045 // Extreme Medicine. – 2021. – Т. 4, № 23. – С. 44-48.

44. Лиходей Н.В. Анализ факторов, препятствующих формированию приверженности лечению среди больных сахарным диабетом, и стратегией, способствующих ее повышению / Н.В. Лиходей, М.Ф. Калашникова, Е.М. Лиходей. – DOI 10.14341/DM8781 // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 1. – С.5-14.

45. Любшина О.В. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / О.В. Любшина, А.Л. Верткин, М.Ю. Максимова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9, №3. – С. 10-19.

46. Маличенко С.Б. Особенности артериальной гипертензии в постменопаузе / С.Б. Маличенко, К.К. Халидова // Кардиология. – 2002. – №2. – С. 31-34.

47. Мониторинг качества жизни у пациентов артериальной гипертензии старших возрастных групп / Л.А. Филимонова, Н.А. Борисенко, И.А. Алексеев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25897> (дата обращения: 21.12.2023).

48. Навасардян А.Р. Изучение приверженности терапии новыми оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в рамках регистра сердечно-сосудистых заболеваний: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Навасардян Артур Рубенович; Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. – Москва, 2015. – 85 с. – Библиогр.: с. 74-85. – Место защиты: Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.

49. Необутов Н.Н. Состояние миокарда, жесткости сосудистой стенки и выраженность эмоциональных расстройств у больных инфарктом миокарда с фибрилляцией предсердий / Н.Н. Необутов, С.В. Колбасников. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-7-45-48 // Медицинский алфавит. – 2020. – № 7. – С. 45-48.

50. Новицкий Н.И. Комплексная оценка факторов риска желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузальном периоде: специальность 14.01.18 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Новицкий Николай Игоревич; Смоленский государственный медицинский университет. – Смоленск, 2020. – 149 с. – Библиогр.: с. 109-149. – Место защиты: Читинская государственная медицинская академия.
51. Оганесян К.А. Изменение жесткости сосудистой стенки и активности матриксных металлопротеиназ у больных с ожирением и фибрилляцией предсердий: специальность 14.01.05 «Кардиология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Оганесян Каринэ Арсеновна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 2021. – 110 с. – Библиогр.: с. 94-110. – Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова.
52. Окунев И.М. Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников / И.М. Окунев, А.М. Кочергина, В.В. Кашталап. – DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-1-39-44 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, №1. – С. 39-44.
53. Опыт клинического применения отечественного антиаритмического препарата III класса для медикаментозной кардиоверсии фибрилляции и трепетания предсердий: результаты многоцентрового исследования. Часть 1: методология исследования и оценка эффективности / Н.Ю. Миронов, Ю.А. Юричева, В.В. Влодзяновский [и др.]. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-03-05// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 2. – С. 193-199.
54. Осипова М.С. Роль нарушений дыхания во сне в рецидивировании фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца / М.С. Осипова, В.М. Царёва – DOI: 10.17513/spno.32911 // Современные проблемы

науки и образования: сетевое издание. – 2023. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32911> (дата обращения 12.01.2024).

55. Особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / В.М. Царёва, М.С. Осипова, А.В. Евсеев [и др.]. – DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.7 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №2. – С. 52-59.

56. Особенности суточного профиля артериального давления при различных нарушениях ритма сердца у больных с артериальной гипертонией / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С., Корягина Н.А. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2-1. – С. 39-42. – URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=31049> (дата обращения: 14.12.2023).

57. Особенности циркадных ритмов частоты сердечных сокращений у пациентов с пароксизмами фибрилляции предсердий / В.А. Снежицкий, Е.С. Пелеса, Н.В. Шпак, Е.А. Снежицкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – Т. 4, № 20. – С. 96-99.

58. Оценка приверженности к приему новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий по данным регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутищенко, А.В. Захарова (от имени рабочей группы регистра «ПРОФИЛЬ») // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 6. – С. 625–630.

59. Пожилое население России: проблемы и перспективы / В.В. Трубин, Н.А. Николаева, М.А. Палеева, С.Н. Гавдифаттова // Социальный бюллетень. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 45.

60. Потери российского населения от предотвратимых причин сердечно-сосудистой смертности в периоды до и во время пандемии / А.В. Зубко, Т.П. Сабгайда, В.Г. Семёнова, Н.Н. Музыкантова. – DOI 10.21045/2071-5021-2023-69-1-6 // Социальные аспекты здоровья населения. – 2023. – Т. 69, №1. – С. 6.

61. Предикторы неблагоприятного прогноза у больных с фибрилляцией предсердий по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы и

пульсоксиметрии / Д.В. Дедов, А.П. Иванов, И.А. Эльгардт, В.В. Ростороцкая // Вестник аритмологии. – 2011. – Т. 63, № 63. – С. 22-27.

62. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования Антей) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко [и др.] – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-6-864-872 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. - С. 864-872.

63. Разработка и валидизация новых опросников в медицине на примере шкалы приверженности лекарственной терапии / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина. – DOI 10.20996/1819-6446-2021-08-02 // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2021. – Т.17, №4. – С. 576-583.

64. Рахматуллов А.Ф. Клинико-прогностическое значение электрофизиологических показателей фибрилляции предсердий при сочетании стабильной стенокардии напряжения с субклиническим гипертиреозом: специальность 14.01.05 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рахматуллов Артур Фагимович; Пензенский государственный университет. – Пенза, 2019. – 20 с. – Библиогр.: с. 16-18. – Место защиты: Курский государственный медицинский университет.

65. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (реквиза): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2014-6-3-8 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 44-50.

66. Результаты применения терапии с созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях при лечении больных с фибрилляцией предсердий и синдромом обструктивного апноэ во время сна / А.В. Певзнер, Э.Ш. Байрамбеков, А.Ю. Литвин [и др.]. – Doi:10.15829/1560-4071-2017-7-111-116// Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 7. – С. 111-116.

67. Рекомендации по оценке и коррекции сердечно-сосудистых рисков при несердечных операциях / Сумин А.Н., Дупляков Д.В., Белялов Ф.И. [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-20235555 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 5555.
68. Роль автономной нервной системы при развитии фибрилляции предсердий / А.М. Чернявский, С.С. Рахмонов, И.А. Пак [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 16–20.
69. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / М.З. Буй, А.Ю. Лебедева, И.Г. Гордеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 5, № 103 – С. 6-11.
70. Сердечная Е.В. Фибрилляция предсердий: особенности клинического течения и выбор стратегии лечения: специальности 14.00.05 «Внутренние болезни» и 14.00.06 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сердечная Елена Валерьевна; Северный государственный медицинский университет. – Архангельск, 2008. – 40 с. – Библиогр.: с. 37-39. – Место защиты: Северный государственный медицинский университет.
71. Сереброва Е.В. Сравнительный анализ методов обнаружения окружающего мира во сне / Е.В. Сереброва, А.Б. Малков, Н.Н. Усова // Проблемы здоровья и экологии. – 2020. – Т. 1, № 63. – С. 28-34.
72. Сетынь Т.В. Значение данных клинических и инструментальных методов исследования для оценки течения и прогноза пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца: специальность 14.00.06 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сетынь Елена Виленовна; Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Москва, 2007. – 24-25 с. – Библиогр.: с. 37-39. – Место защиты: Российский государственный медицинский

университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

73. Сидоренко Б. А. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца / Б.А. Сидоренко, Е.В. Ерошина // Кардиология. – 2006. – № 10. – С. 44–50.

74. Соколов А.В. Оценка приверженности больных фибрилляцией предсердий к антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения / А.В. Соколов, Т.Е. Липатова, О.В. Решетько. – DOI 10.37489/2588-0519-2021-3-50-56 // Качественная Клиническая Практика. – 2021. – № 3. – С. 50-56.

75. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне терапии амиодароном (клиническое наблюдение) / Е.П. Попова, О.Т. Богова, С.Н. Пузин [и др.]. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-18-22 // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2, № 30. – С. 18-22.

76. Сравнительная характеристика лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний и включённых в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств Российской Федерации / Г.И. Абдюшева, А.А. Петенко, О.В. Пигасова [и др.] // Znanstvenamisel journal. – 2019. – №26. – С. 36-39.

77. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Ю.А. Карпов, В.В. Кашталап [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4076 // Российский кардиологический журнал. 2020. – Т. 25, № 11:4076.

78. Тарзиманова А.И. Фибрилляция предсердий: предикторы прогрессирования, эволюция клинического течения и выбор стратегии лечения: специальность 14.00.05 «Кардиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Тарзиманова Аида Ильгизовна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – Москва, 2018. – 49 с. – Библиогр.: с. 43-48. – Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова.

79. Тарловская Е.И. Коморбидность и полиморбидность - современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом. – DOI 10.18087/cardio.2562 // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 9S. – С. 29-38.
80. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль генетических факторов / А.С Аксельрод., М.Ю. Гиляров, Генерозов Э.В. [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 77-84.
81. Умбрасиене Е. Влияние частоты сердечных сокращений на смертность в течение одного года у больных ишемической болезнью сердца / Е. Умбрасиене, Й. Венцловиене, Р.М. Бабарскиене // Кардиология. – 2011. – Т.51, №10. – С. 15-20.
82. Факторы риска развития фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией с сохраненной систолической функцией левого желудочка / Ж.Ш. Глегенова, Б.К. Жолдин, Г.З. Кудайбердиева, А.С. Абдрахманов. – DOI 10.18087/cardio.2617 // Кардиология. – 2019. – Т. 59(5S). – С. 37-46.
83. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4594 // Российский кардиологический журнал. 2021. – 26(7):4594.
84. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия / В.А. Ионин, В.А. Павлова, А. М. Ананьин [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418 // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 405-418.
85. Фокусная активность в генезе персистирующей фибрилляции предсердий / А.В. Чапурных, В.Б. Нижниченко, С.В. Лакомкин, С.И. Селюцкий // Вестник аритмологии. – 2018. – № 93. – С. 30-36.
86. Фуштей И.М. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий / И.М. Фуштей, А.В. Соловьев, Е.В. Сидь // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – Т.82, №1. – С. 64-68.

87. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Ф.Г. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Л. Беграмбекова [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11). – С. 311-374.
88. Царёва В.М. Артериальная гипертония у женщин: клинические и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, стратегия терапии: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Царёва Валентина Михайловна; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 2012. – 247 с. – Библиогр.: с. 214-247. – Место защиты: Смоленская государственная медицинская академия.
89. Царёва В.М. Взаимосвязь желудочковых аритмий с нарушениями дыхания во сне у женщин с ИБС в постменопаузе / В.М. Царёва, Н.И. Новицкий// Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2018. – №3. – С. 78-86. URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-3-za-2018-god/vzaimosvjaz-zheludochkovyh-aritmij-s-narushenijami-dyhanija-vo-sne-u-zhenshhin-s-ibs-v-postmenopauze> (дата обращения 12.01.2024).
90. Царёва В.М. Особенности процессов реполяризации желудочков у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий / В.М. Царёва, М.С. Осипова – DOI: 10/52485/19986173_2023_1_82 // Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2023. – №1. – С. 82-91. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2023-god-opublikovan-04-04-2023/osobennosti-processov-repoljarizacii-zheludochkov-u-zhenshhin-s-ishemicheskoy-boleznju-serdca-i-paroksizmalnoj-fibrilljaciej-predserdij> (дата обращения 12.01.2024).
91. Царёва В.М. Роль комбинированной терапии в лечении артериальной гипертонии / В.М. Царёва, Н.Ю. Хозяинова // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 6. – С. 15-18.

92. Царенок С.Ю. Суточное мониторирование артериального давления у женщин с постменопаузальным остеопорозом / С.Ю. Царенок, В.В. Горбунов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 25-29.
93. Чазова И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова. – DOI 10.26442/2075082X.2019.1.190179 // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31.
94. Чазова И.Е. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова, Е.В. Ощепкова. – DOI 10.18565/cardio.2014.10.4-12 // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4–12.
95. Шугушев Х.Х. Нарушения ритма сердца и электрокардиологические показатели у больных с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / Х.Х. Шугушев, В.М. Василенко, Т.Б. Балаева // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 1, № 87. – С. 40-44.
96. Юренева С.В. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Ч.1. Эндокринные и клинические характеристики стадии репродуктивного старения женщин / С.В. Юренева, Л.М. Ильина, В.П. Сметник // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 21-27.
97. Яцкевич Е.С. Особенности variability ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции/трепетания предсердий / Е.С. Яцкевич, В.А. Снежицкий // Журнал ГрГМУ. – 2013. – Т. 2, № 42. – С. 5-9.
98. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof, S. Benussi, D. Kotecha [et al.]. – DOI 10.1093/europace/euw295 // European Heart Journal . – 2016. – Vol. 37, № 38. – P. 2893-2962.
99. 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.]. – DOI 10.1097/HJH.0000000000001940 // JHypertens. – 2018. – Vol. 36. – № 10. – P. 1953–2041.

100. 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.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa612 // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 5. – P. 373-498.

101. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) / M. Glikson, J.C. Nielsen, M.B. Kronborg [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab364 // European Heart Journal. – 2021. – № 42. – P. 3427-3520.

102. A meta-analysis of the diagnostic value of NoSAS in patients with sleep apnea syndrome H. Chen, Z. Zheng, R. Chen [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-021-02410-3 // Sleep Breath. – 2022. – Vol. 26, № 2. – P. 519-531.

103. Alonso A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? / A. Alonso, Z. Almuwaqqat, A. Chamberlain. – DOI 10.1016/j.tcm.2020.10.010 // Trends Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 469-473.

104. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Fioranelli, M. Piccoli, G.M. Mileto [et al.]. – DOI 10.1111/j.1540-8159.1999.tb00538.x. // J. Pacing-Clin-Electrophysiol. – 1999. – Vol.22. – P. 743-749.

105. Andersen J.H. Atrial fibrillation-a complex polygenetic disease / J.H. Andersen, L. Andreasen, M.S. Olesen. – DOI 10.1038/s41431-020-00784-8 // Eur J Hum Genet. – 2021. – Vol. 29, № 7. – P. 1051-1060.

106. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese / Q.S. Wang, Y.G. Li, X.D. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jelectrocard.2009.09.009 // *J. Electrocardiol.* – 2010. – № 43. – P. 373-377.
107. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / Laurent S., Katsahian S., Fassot C. [et al.]. – DOI 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64 // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 5. – P. 1203–1206.
108. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial / J.D. Easton, R.D. Lopes, M.C. Bahit [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(12)70092-3 // *The Lancet Neurology.* – 2012. – Vol. 11, № 6. – P. 503-511.
109. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fi brillation / T. Tanigawa, K. Yamagishi, S. Sakurai, I. Muraki. – DOI 10.1136/hrt.2005.081257 // *Heart.* – 2006. – Vol. 92, № 12. – P. 1854-1855.
110. Arterial stiffness and atrial fibrillation: A review / J.G.B. Lage, A.L. Bortolotto, M.I. Scanavacca [et al.]. – DOI 10.1016/j.clinsp.2022.100014 // *Clinics (Sao Paulo).* – 2022. –№ 77:100014.
111. Arterial stiffness: a possible predictor of atrial fibrillation / G.S. Farina, C. Kalil, J.P. Gutiérrez, E.C.D. Barbosa. – DOI 10.31083/j.rcm2301032. // *Rev Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 19, № 23(1). – P. 32.
112. Association of left atrial function Index with atrial fibrillation and cardiovascular disease: the Framingham offspring study / M. Sardana, D. Lessard, C.W. Tsao [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.117.008435 // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – № 7(7):e008435.
113. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study / R. Mehra, E.J. Benjamin, E. Shahar, D.J. Gottlieb. – DOI 10.1164/rccm.200509-1442OC// *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173, № 8. – P. 910-916.
114. Association of pulse presuure with new-onset atrial fibrillation in patient with hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint

- (LIFE) reduction in hypertension study / A. Larstrop, I. Ariansen, K. Gjesdal [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195032. // Hypertension. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 347-353.
115. Atrial fibrillation among Russian men and women aged 55 years and older: prevalence, mortality, and associations with biomarkers in a population-based study / M.A. Shkolnikova, D.A. Jdanov, R.A. Ildarova [et al.]. – DOI 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.02.002 // J Geriatr Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 74-84.
116. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis / V. Ruddox, I. Sandven, J. Munkhaugen [et al.]. – DOI 10.1177/2047487317715769.// Eur J Prev Cardiol. – 2017. – Vol. 24, № 14. – P. 1555-1566.
117. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study / M. Poli, P. Philip, J. Taillard, S. Debruxelles. – DOI 10.1016/j.sleep.2015.07.031 // Sleep Med. – 2017. – Vol. 30. – P. 251-254.
118. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, and clinical complications (literature review) / K.A. Bizhanov, K.B. Abzaliyev, A.K. Baimbetov [et al.]. – DOI 10.1111/jce.15759 // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2023. – Vol. 34, № 1. – P. 153-165.
119. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics / M. Sagris, E.P. Vardas, P. Theofilis [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23010006 // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 6.
120. Beat-to-beat QT dynamics in paroxysmal atrial fibrillation / C. Larroude, B. Jensen, E. Agner [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2006.02.021 // Heart Rhythm. – 2006. – Vol. 3, № 6. – P. 660-664.
121. Benetos A. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients / A. Benetos, M. Petrovic, T. Strandberg. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236 // Circ Res. – 2019. – Vol. 124, № 7. – P. 1045-1060.
122. Big endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after primary ablation only in patients with paroxysmal atrial fibrillation / H. Wang, J. Liu, P. Fang

[et al.]. – DOI 10.1007/s00059-012-3626-9 // Herz. – 2012. – Vol. 37, № 8. – P. 919-925.

123. Blood pressure, hypertension and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Aune, Y. Mahamat-Saleh, E. Kobeissi [et al.]. – Doi: 10.1007/s10654-022-00914-0 // Eur J Epidemiol. – 2023. – Vol. 38, № 2. – P. 145-178.

124. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias / S. MacMahon, R. Peto, J. Cutler [et al.]. – DOI 10.1016/0140-6736(90)90878-9 // Lancet. – 1990. – № 335. – P. 765–774.

125. Bocchino P.P. Atrial fibrillation and coronary artery disease: a review on the optimal use of oral anticoagulants / P.P. Bocchino, F. Angelini, E. Toso. – DOI 10.31083/j.rcm2203074 // Rev Cardiovasc Med. –2021. – Vol. 22, № 3. – P. 635-648.

126. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up / S.K. Agarwal, F.L. Norby, E.A. Whitsel [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2016.10.059 // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 3. – P. 291-299.

127. Cardiac autonomic regulation and PR interval determination for enhanced atrial fibrillation risk prediction after cardiac surgery / J.M. Kalisnik, V. Avbelj, J. Vratnari [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2019.04.070 // Int J Cardiol. – 2019. – № 289. – P. 24-29.

128. Cardiac tachyarrhythmias and patient values and preferences for their management: the European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) / D.A. Lane, L. Aguinaga, C. Blomström-Lundqvist [et al.]. – DOI 10.1093/europace/euv233 // Europace. – 2015. – V. 17, № 12. – P. 1747-1769.

129. Cardiovascular disease in women: Do we need new diagnostic and therapeutic strategies? / P. Jiménez-Quevedo, C. Alonso-Martin, R. Campuzano Ruiz [et al.]. – DOI 10.33963/KP.a2023.0051 // Kardiol Pol. – 2023. – Vol. 81, № 4. – P. 338-349.

130. Catheter ablation of atrial fibrillation-A key role in heart failure therapy? / B. Tose Costa Paiva, T.H. Fischer, J. Brachmann, S. Busch. – DOI 10.1002/clc.23150 // *Clinical Cardiology*. – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 400-405.
131. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / J.L. Huang, Z.C. Wen, W.L. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/s0167-5273(98)00241-1 // *International Journal of Cardiology*. – 1998. – № 66. – P. 275-283.
132. Clinical management and prevention of sudden cardiac death / O. Yousuf, J. Chrispin, G.F. Tomaselli, R.D. Berger. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.304555 / *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116, № 12. – P. 2020-2040.
133. Cognitive Function and Atrial Fibrillation: From the Strength of Relationship to the Dark Side of Prevention. Is There a Contribution from Sinus Rhythm Restoration and Maintenance? / E. Gallinoro, S. D'Elia, D. Prozzo [et al.]. – DOI 10.3390/medicina55090587 // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol.55, № 9. – P. 587.
134. Colafella K.M.M. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease / K.M.M. Colafella, K.M. Denton. – DOI 10.1038/nrneph.2017.189 // *Nat Rev Nephrol*. – 2018. – № 14. – P. 185–201.
135. Contemporary Trends in Oral Anticoagulant Prescription in Atrial Fibrillation Patients at Low to Moderate Risk of Stroke After Guideline-Recommended Change in Use of the CHADS2to the CHA2DS2-VASc Score for Thromboembolic Risk Assessment / D.F. Katz, T.M. Maddox, M. Turakhia [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003476 // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10, № 5. – P. 003476.
136. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond / G.E. Shaya, T.M. Leucker, S.R. Jones [et al.]. – DOI 10.1016/j.tcm.2021.04.002 // *Trends Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 32, № 4. – P. 181-194.
137. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation / P. Coumel, R.H. Falk, P.J. Podrid // *Atrial Fibrillation. Mechanism and management*. – New York, 1992. – C. 109-125.

138. Dąbrowski R. Antiarrhythmic potential of aldosterone antagonists in atrial fibrillation / R. Dąbrowski, H. Szwed. – DOI 10.5603/cj.2012.0043 // *Cardiol. J.* – 2014. – №19 (3). – P. 223-229.
139. Dietzel J. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? / J. Dietzel, K.G. Haeusler, M. Endres. – DOI 10.1093/europace/eux031 // *Europace.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 408-419.
140. Ding M. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review / M. Ding, C. Qiu. – DOI 10.1007/s40471-018-0159-7 // *Curr Epidemiol Rep.* – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 252-261.
141. Do women with atrial fibrillation experience more severe strokes? Results from the Austrian Stroke Unit Registry / C. Lang, L. Seyfang, J. Ferrari [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.116.015900 // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48, № 3. – P. 778-780.
142. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Arrhythmia in Atrial Fibrillation and Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial / G.M. Traaen, L. Aakerøy, T.E. Hunt [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202011-4133OC // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 204, № 5. – P. 573-582.
143. Effect of inpatient cardiac rehabilitation on QT dispersion in patients with acute myocardial infarction / Z. Ansari, S. Rafat, M.V. Jorat [et al.] // *Acta Med Iran.* – 2013. – Vol. 51, № 9. – P. 604-610.
144. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies / L. Li, Z.W. Wang, J. Li [et al.]. – DOI 10.1093/europace/euu066 // *Europace.* – 2014. – Vol. 16, № 9. – P. 1309-1314.
145. El-Battrawy I. The link between ischaemic stroke, ischaemic heart disease, and atrial fibrillation / I. El-Battrawy, N. Hamdani, I. Akin. – DOI 10.1093/europace/euad250 // *Europace.* – 2023. – Vol. 25, № 9. – P. 250.
146. Electrocardiographic intervals associated with incident atrial fibrillation: Dissecting the QT interval / J.D. Roberts, E.Z. Soliman, A. Alonso [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2017.02.005 // *Heart Rhythm.* – 2017. Vol. 14, № 5. – P. 654-660.

147. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca^{+2} leak and increased Na^{+} - Ca^{+2} exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation / N. Voigt, N. Li, Q. Wang [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067306 // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 17. – P. 2059-2070.
148. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population / J.C. Nielsen, Y.J. Lin, M.J. de Oliveira Figueiredo [et al.]. – DOI 10.1093/europace/euaa065 // *EP Europace*. – 2020. – Vol. 22, № 8. – P. 1147-1148.
149. Fang M.C. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study / M.C. Fang, D.E. Singer, Y. Chang. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553438 // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 12. – P. 1687-1691.
150. Freedman B. Stroke prevention in atrial fibrillation / B. Freedman, T.S. Potpara, G.Y. Lip. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)31257-0 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10046. – P. 806–817.
151. Gao X. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / X. Gao, R. Passman. – DOI 10.1007/s11886-022-01787-1 // *Curr Cardiol Rep*. – 2022. – Vol. 24, № 11. – P. 1765-1774.
152. Gender Differences in Atrial Fibrillation: From the Thromboembolic Risk to the Anticoagulant Treatment Response / A. Rago, C. Pirozzi, A. D'Andrea [et al.]. – DOI 10.3390/medicina59020254 // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59, № 2. – P. 254.
153. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs / J. Tamargo, G. Rosano, T. Walther [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvw042 // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. – 2017. – № 3. – P. 163-182.

154. Gene expression profiling of human cardiac potassium and sodium channels / Ordög B., Brutyó E., Puskás L.G. [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2005.07.063 // *International journal of Cardiology*. – 2006. – Vol. 111, № 3. – P. 386–393.
155. Glatter K.A. Chiamvimonvat N. Recommendations regarding dietary intake and caffeine and alcohol consumption in patients with cardiac arrhythmias: what do you tell your patients to do or not to do? / K.A. Glatter, R. Myers, N. Chiamvimonvat. – DOI 10.1007/s11936-012-0193-6. // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 529-535.
156. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD 2019 Risk Factors Collaborators. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30752-2 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1223-1249.
157. Global prevalence of sleep disorders during menopause: a meta-analysis / N. Salari, R. Hasheminezhad, A. Hosseini-Far [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-023-02793-5. // *Sleep Breath*. – 2023. – Vol. 27, № 5. – P. 1883-1897. Salari N.
158. Goudis C.A. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications / C.A. Goudis, D.G. Ketikoglou. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.120 // *Int J Cardiol*. – 2017. – № 230. – P. 293-300.
159. Guilleminault C. Sleep-Disordered Breathing, Orofacial Growth, and Prevention of Obstructive Sleep Apnea / C. Guilleminault, S.S. Sullivan, Y.S. Huang. – DOI 10.1016/j.jsmc.2018.11.002 // *Sleep Med Clin*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 13-20.
160. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update: A Report From the American Heart Association / S.S. Virani., A. Alonso, H.J. Aparicio [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000950 // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 254–743.
161. Heart rate variability and atrial fibrillation in the general population: a longitudinal and Mendelian randomization study / Geurts S., Tilly M.J., Arshi B. [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-022-02072-5 // *Clin Res Cardiol*. – 2023. – Vol. 112, № 6. – P. 747-758.

162. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death / F. Sessa, V. Anna, G. Messina [et al.]. – DOI 10.18632/aging.101386 // Aging. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 166-177.
163. Heterogeneity in coronary heart disease risk / C. Simonetto, S. Rospleszcz, J.C. Kaiser, K. Furukawa. – DOI 10.1038/s41598-022-14013-3 // Sci Rep. – 2022. – Vol. 16, № 12(1). – P. 10131.
164. Higher heart rate variability as a predictor of atrial fibrillation in patients with hypertension / S.H. Kim, K.R. Lim, J.H. Seo [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-07783-3 // Science Reports. – 2022. – V. 12, № 1. – P. 3702.
165. Hinderliter A.I. Changes in hemodynamics and left ventricular structure after menopause / A.I. Hinderliter. – DOI 10.1016/s0002-9149(02)02193-8 // Am J Cardiol. – 2002. - №89, №7. – P.830-833.
166. Huikuri H.V. Clinical Application of Heart Rate Variability after Acute Myocardial Infarction / H.V. Huikuri, P.K. Stein. – DOI 10.3389/fphys.2012.00041 // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – P. 41.
167. Hypertension across a woman's life cycle / N.K. Wenger, A. Arnold, C.N. Bairey Merz [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.02.033 // J Am Coll Cardiol. – 2018. – № 71. – P. 1797-1813.
168. Hypertension and Arrhythmias / M.R. Afzal, S. Savona, O. Mohamed [et al.]. – DOI 10.1016/j.hfc.2019.06.011 // Heart Fail Clin. – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 543-550.
169. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia - Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE) / G.Y.H. Lip, A. Coca, T. Kahan [et al.]. – DOI 10.1093/ehjcvp/pvx019 // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. – 2017. – № 3. – P. 235–250.

170. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs / P.A. Wolf, J.B. Mitchell, C.S. Baker [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.158.3.229 // Arch. Intern. Med. – 1998. – Vol. 158, № 3. – P. 229–34.
171. Importance of heart rate variability in patients with atrial fibrillation / V. Barauskiene, E. Rumbinaite, A. Karuzas. [et al.]. – DOI 10.47739/2333-6676/1080 // Journal of Cardiology & Clinical Research. – 2016. – Vol. 4, №. 6. – P. 1080.
172. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25 / S.A. Lubitz, M.F. Sinner, K.L. Lunetta [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886440 // Circulation. – 2010. – № 122, № 10. – P. 976-984.
173. Jalife J. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation / J. Jalife, K. Kaur. – DOI 10.1016/j.tcm.2014.12.015 // Trends Cardiovasc Med. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 475-484.
174. Kerr C.R. Gender-related differences in atrial fibrillation / C.R. Kerr, K. Humphries. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.07.007 // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46, № 7. – P. 1307–1308.
175. Khamis R.Y. Gender differences in coronary heart disease / R.Y. Khamis, T. Ammari, G.W. Mikhail. – DOI 10.1136/heartjnl-2014-306463 // Heart. – 2016. – Vol. 15, № 102(14). – P. 1142-1149.
176. Khan A.A. Heart rate variability in atrial fibrillation: the balance between sympathetic and parasympathetic nervous system / A.A. Khan, G.Y.H. Lip, A. Shantsila. – DOI 10.1111/eci.13174 // Eur J Clin Invest. – 2019. – Vol. 49, № 11:e13174.
177. Kockskämper J. Left Atrial Myocardium in Arterial Hypertension / J. Kockskämper, F. Pluteanu. – DOI 10.3390/cells11193157 // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 19:3157.
178. Koenig W. Inflammation and cardiovascular disease: new epidemiologic data and their potential implications for anti-cytokine therapy / W. Koenig, H.B. Sager. – DOI 10.1093/eurjpc/zwad251 // Eur J Prev Cardiol. – 2023. – Vol. 30, № 16. – P. 1728-1730.

179. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation / L.F. Drager, L.A. Bortolotto, R.P. Pedrosa [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2009.01.018 // *Int J Cardiol.* – 2010. – Vol. 144, № 2. – P. 257-259.
180. Liang F. Coronary heart disease and atrial fibrillation: a vicious cycle / F. Liang, Y. Wang. – DOI 10.1152/ajpheart.00702.2020. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2021. – Vol. 320, № 1. – P. 1-12.
181. Litwin M. Obesity, metabolic syndrome, and primary hypertension / M. Litwin, Z. Kułaga. – DOI 10.1007/s00467-020-04579-3 // *Pediatr Nephrol.* – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 825-837.
182. Low-Level Vagus Nerve Stimulation Reverses Obstructive Sleep Apnea-Related Atrial Fibrillation by Ameliorating Sympathetic Hyperactivity and Atrial Myocyte Injury / Y. Guo, J. Xiaokereti, Q. Meng [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2020.620655 // *Front Physiol.* – 2021. – №11. – P. 620- 655.
183. Mehilli J. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women / J. Mehilli, P. Presbitero. – DOI 10.1136/heartjnl-2019-315555 // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, № 7. – P. 487-492.
184. Metwalley K.A. Cardiac autonomic function in children with type 1 diabetes / K.A. Metwalley, S.A. Hamed, H.S. Farghaly. – DOI 10.1007/s00431-018-3122-1 // *European Journal of Pediatrics.* – 2018. – № 177. – P. 805-813.
185. NoSAS score predicts cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea / H.I. Koseoglu, A.C. Pazarli, A. Kanbay [et al.]. – DOI 10.1007/s11325-023-02856-7 // *Sleep Breath.* – 2023.
186. Nugent L. Gender and microvascular angina / L. Nugent, P.K. Mehta, C.N. BaireyMerz. – DOI 10.1007/s11239-010-0477-1 // *J Thromb Thrombolysis.* – 2011. – № 31. – P. 37-46.
187. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging / N. Katta, T. Loethen, C.J. Lavie [et al.]. – DOI 10.1016/j.cpcardiol.2020.100655 // *Curr Probl Cardiol.* – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 100655.

188. Obesity and the risk of newonset atrial fibrillation / T.J. Wang, H. Parise, D. Levy [et al.]. – DOI 10.1001/jama.292.20.2471 // *Jama.* – 2004. - Vol. 292, № 20. - P. 2471-2477.
189. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review / N. Patel, C. Donahue, A. Shenoy [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2016.11.137 // *Int J Cardiol.* – 2017. – № 228. – P. 967-970.
190. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. Wang, Y. Ouyang, Z. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2013.08.088 // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 169, № 3. – P. 207-214.
191. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Decade–Long Historical Cohort Study / T. Kendzerska, A.S. Gershon, G. Hawker [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1001599 // *PLOS Medicine.* – 2014. – Vol. 11, №2. – e1001599.
192. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation / R. Kanagala, N.S. Murali, P.A. Friedman [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21 // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 20. – P. 2589-2594.
193. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / I. Youssef, H. Kamran, M. Yacoub [et al.]. – DOI 10.4172/2167-0277.1000282 // *J Sleep Disord Ther.* – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 282.
194. Obstructive sleep apnea is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery / J.K. Wong, B.G Maxwell., C.A. Kushida [et al.]. – DOI 10.1053/j.jvca.2015.03.024 // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2015. – Vol. 29, № 5. – P. 1140-1147.
195. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation / A.S. Gami, D.O. Hodge, R.M. Herges [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2006.08.060 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, № 5. – P. 565-571.
196. O'Donnell C.J. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study / C.J. O'Donnell, R. Elosua // *Rev Esp Cardiol.* – 2008. – Vol. 61, № 3. – P. 299-310.

197. Pai R.G. Prognostic significance of atrial fibrillation is a function of left ventricular ejection fraction / R.G. Pai, P. Varadarajan. – DOI 10.1002/clc.20107 // *Clinical Cardiology*. – 2007. – Vol. 30, № 7. – P. 349-54.
198. Parachute Jumping Induces More Sympathetic Activation Than Cortisol Secretion in First-Time Parachutists / G. Messina, S. Chieffi, A. Viggiano [et al.]. – DOI 10.5812/asjms.26841 // *Asian Journal of Sports Medicine*. – 2016. – Vol. 7. – № 1. – P. e26841.
199. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble / E. Michniewicz, E. Mlodawska, P. Lopatowska [et al.]. – DOI 10.1016/j.advms.2017.06.005 // *Adv Med Sci*. – 2018. – Vol. 63, № 1. – P. 30-35.
200. Perdoncin E. Treatment of Coronary Artery Disease in Women / E. Perdoncin, C. Duvernoy. – DOI 10.14797/mdcj-13-4-201 // *Methodist Debakey Cardiovasc J*. – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 201-208.
201. Performance of interpreting the variants of long QT syndrome according ACMG guidelines by four clinical gene screening agencies from Beijing / N. Liu, L.L. Li, Y.F. Ruan [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.issn0253-3758.2018.11.008 // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2018. – Vol. 46, № 11. – P. 857-861.
202. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using new heart rate variability features / A. Parsi, M. Glavin, E. Jones, D. Byrne. – DOI 10.1016/j.compbimed.2021.104367 // *Comput Biol Med*. – 2021. – № 133. – P. 104367.
203. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study / A.S. Go, E.M. Hylek, K.A. Phillips [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.285.18.2370 // *J. Amer. Med. Assoc*. – 2001. – Vol. 285, № 18. – P. 2370-2375.
204. Prevalence, risk factors, and type of sleep apnea in patients with atrial fibrillation / G. Traaen, B. Øverland, L. AakerØy [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcha.2019.100447 // *Int. J. Cardiol. Heart Vasc*. – 2019. – Vol. 26. – P. 100447.

205. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / B.D. Johnson, L.J. Shaw, S.D. Buchthal [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000130642.79868.B2 // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 24. – P. 2993-2999.
206. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis / C.B. de Vos, R. Pisters, R. Nieuwlaat [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.11.040. // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 55, № 8. – P. 725-731.
207. Prolonged QTc Interval Predicts Poststroke Paroxysmal Atrial Fibrillation / T. Hoshino, T. Nagao, T. Shiga [et al.]. – DOI 10.1161/STROKEAHA.114.006612. // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 71-76.
208. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death / R. Panikkath, K. Reinier, A. Uy-Evanado [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCEP.110.960658 // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 441-447.
209. Real-World Adherence and Persistence with Direct Oral Anticoagulants in Adults with Atrial Fibrillation / B.S. Manzoor, T.A. Lee, L.K. Sharp [et al.]. – DOI 10.1002/phar.1989. // *Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 37, № 10. – P. 1221-1230.
210. Regitz-Zagrosek V. Gender medicine: effects of sex and gender on cardiovascular disease manifestation and outcomes / V. Regitz-Zagrosek, C. Gebhard. – DOI 10.1038/s41569-022-00797-4 // *Nat Rev Cardiol*. – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 236-247.
211. Resting heart rate, short-term heart rate variability and incident atrial fibrillation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)) / M. Habibi, H. Chahal, P. Greenland [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.08.025 // *Am. J. Cardiol*. – 2019. № 124. P. 1684-1689.
212. Ridker P.M. Proteomics for the prediction and prevention of atherosclerotic disease / P.M. Ridker. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac036 // *Eur Heart J*. – 2022. – Vol. 43, № 16. – P. 1578-1581.

213. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study / E. Vittingh, M.G. Shlipak, P.D. Varosy [et al.]. – DOI 10.7326/0003-4819-138-2-200301210-00007 // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 138. – P. 81-89.
214. Risk markers of incident atrial fibrillation in patients with coronary heart disease / M. Tomasdottir, C. Held, N. Hadziosmanovic [et al.]. – DOI 10.1016/j.ahj.2020.12.016 // *Am Heart J.* – 2021. – № 233. – P. 92-101.
215. Risk of myocardial infarction and ischemic stroke in individuals with first-diagnosed paroxysmal vs. non-paroxysmal atrial fibrillation under anticoagulation / G. Ntaios, D. Sagris, B.J.R. Buckley [et al.]. – DOI 10.1093/europace/euad143 // *Europace.* – 2023. – № 25. – P. 143.
216. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram / T.G. Farrell, Y. Bashir, T. Cripps [et al.]. – DOI 10.1016/0735-1097(91)90791-7 // *Journal of American College of Cardiology.* – 1991. – Vol. 18, № 3. – P. 687-697.
217. Risks and benefits of anticoagulation in atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) registry / M.W. Cullen, S. Kim, J.P. Piccini [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000127 // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 461-469.
218. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Gard [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1009638 // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365, № 10. – P. 883-891.
219. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure / D. Patel, P. Mohanty, L. Di Biase [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCEP.109.858381 // *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology.* – 2010. – Vol. 3, № 5. – P. 445-451.

220. Saleh K. Atrial fibrillation: a contemporary update / K. Saleh, S. Haldar. – DOI 10.7861/clinmed.2023-23.5.Cardio2 // Clin Med (Lond). – 2023. – Vol. 23, № 5. – P. 437-441.
221. Serial Studies in Subclinical Atherosclerosis During Menopausal Transition (from the Study of Women's Health Across the Nation) / S.A. Everson-Rose, E. Barinas-Mitchell, K. Matthews [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2018.06.039 // Am. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 122, № 7. – C. 1161-1168.
222. Sex differences in arterial hypertension / E. Gerdts, I. Sudano, S. Brouwers [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehac470 // Eur Heart J. – 2022. – Vol. 7, № 43(46). – P. 4777-4788.
223. Sex differences in blood pressure associations with cardiovascular outcomes / H. Ji, T.J. Niiranen, F. Rader [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049360 // Circulation. – 2021. – № 143. – P. 761-763.
224. Sex Differences in Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review / L.A. Strømnes, H. Ree, K. Gjesdal, I. Ariansen. – DOI 10.1161/JAHA.118.010992 // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8, № 8:e010992.
225. Sex differences in the association between arterial hypertension, blood pressure, and sleep apnea in the general population / F.A. Bauters, K.B. Hertegonne, D. Pevernagie [et al.]. – DOI 10.5664/jcsm.9142 // J Clin Sleep Med. – 2021. – Vol. 17, № 5. – P. 1057–1066.
226. Sex-Specific associations between blood pressure and risk of atrial fibrillation subtypes in the Tromso study / H. Espnes, J. Ball, M.L. Lochen [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10071514 // J Clin Med. – 2021. – № 10. – P. 1514.
227. Shantsila A. Heart rate variability changes following catheter ablation for atrial fibrillation / A. Shantsila, D. Gupta, G.Y.H. Lip. – DOI 10.33963/KP.15249 // Kardiol Pol. – 2020. – Vol. 78, № 3. – P. 179-180.
228. Sleep apnea is associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / L.P. Zhao, T. Kofidis, T.W. Lim [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2015.07.002 // J Crit Care. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 1418.e1-1418.e5.

229. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences / S. Javaheri, F. Barbe, F. Campos-Rodriguez [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2016.11.069 // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 7. – P. 841-858.
230. Sleep apnoea is a common occurrence in females / K. Franklin, C. Sahlin, H. Stenlund [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00212711 // The European respiratory journal. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 610-615.
231. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review / M.R. Cowie, D. Linz, S. Redline [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2021.05.048 // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 78, № 6. – P. 608-624.
232. Stage 1 hypertension, sex, and acute coronary syndromes during midlife: the Hordaland health study / E. Kringeland, G.S. Tell, H. Midtbo [et al.]. – DOI 10.1093/eurjpc/zwab068 // Eur J Prev Cardiol. – 2022. – № 29. – P. 147-154.
233. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF TIMI 48 Trial / A. Eisen, C.T. Ruff, E. Braunwald [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.116.003735 // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, № 7: e003735.
234. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. ESC Scientific Document Group / J. Steffel, P. Verhamme, T.S. Potpara [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehy136 // European Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 16. – P. 1330-1393.
235. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis / G.M. Singh, G. Danaei, F. Farzadfar [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0065174 // PloS One. – 2013. – Vol. 8. – № 7. – P. 1903.
236. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study / J. Stritzke, M.R. Markus, S. Duderstadt [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.07.034 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, № 21. – P. 1982-1989.

237. The association of QT interval components with atrial fibrillation / N. Patel, W.T. O'Neal, S.P. Whalen [et al.]. – DOI 10.1111/anec.12467 // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 12467.
238. The healthy heart handbook for women / National Heart, Lung, and Blood Institute // NIH Website. – 2007. – URL: <http://www.Nhlbi.gov/hbp/issues/issues.htm>.
239. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030 / B. Vogel, M. Acevedo, Y. Appelman [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)00684-X // *Lancet.* – 2021. – Vol. 19, № 397(10292). – P. 2385-2438.
240. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: A derivation and validation study / H. Marti-Soler, C. Hirotsu, P. Marques-Vidal [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(16)30075-3 // *Lancet Respir Med.* – 2016. – № 4. – P. 742–748.
241. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation / A.M. Abumuamar, P. Dorian, D. Newman, C.M. Shapiro. – DOI 10.1002/clc.22933 // *Clin Cardiol.* – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 601-607.
242. The QT interval and risk of incident atrial fibrillation / M.C. Mandyam, E.Z. Soliman, A. Alonso [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2013.07.023 // *Heart Rhythm.* – 2013. – Vol. 10, № 10. – P. 1562-1568.
243. The use of anticoagulants in the management of atrial fibrillation among general practices in England / C. Cowan, R. Healicon, I. Robson [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2012-303472 // *Heart.* – 2013. – Vol. 99, № 16. – P. 1166-1172.
244. Theodorakis GN. Coronary artery disease and atrial fibrillation / G.N. Theodorakis. – DOI 10.1016/j.hjc.2017.09.002 // *Hellenic J Cardiol.* – 2017. – Vol. 58, № 3. – P. 213-214.
245. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias / R. Haraguchi, T. Ashihara, T. Namba [et al.]. – DOI 10.1253/circj.cj-10-0071 // *Circulation Journal.* – 2010. – Vol. 75, № 1. – P. 80-88.
246. Usefulness of a Low Resting Heart Rate to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation in People ≥ 65 Years of Age / J. Wu, X. Fan, H.

- Yang [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2018.03.025 // Am J Cardiol. – 2018. – Vol. 122, № 1. – P. 97-101.
247. Validation of NoSAS (Neck, Obesity, Snoring, Age, Sex) score as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic / Costa J. Coutinho, A. Rebelo-Marques, J.N. Machado [et al.]. – DOI 10.1016/j.pulmoe.2019.04.004 // Pulmonology. – 2019. – Vol. 25, № 5. – P. 263-270.
248. Validation of NoSAS score for the screening of obstructive sleep apnea / V.E. Georgakopoulou, N. Pantazis, X. Tsiafaki [et al.]. – DOI 10.3892/mi.2023.74 // Med Int (Lond). – 2023. – Vol. 3, № 2. – P. 14.
249. Variability of sleep apnea severity and risk of atrial fibrillation: the VARIOSAF study / D. Linz, A.G. Brooks, A.D. Elliott [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacep.2019.03.005 // J Am Coll Cardiol EP. – 2019. – Vol. 5, № 6. – P. 692-701.
250. Verdecchia P. Hypertension and Atrial Fibrillation: Doubts and Certainties From Basic and Clinical Studies / P. Verdecchia, F. Angeli, G. Reboldi. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402 // Circ. Res. – 2018. – Vol. 122, №2. – P. 352-368.
251. Vicent L. Circadian rhythms, cardiac arrhythmias and sudden death / L. Vicent, M. Martínez-Sellés. – DOI 10.52586/5025 // Front Biosci (Landmark Ed). – 2021– Vol. 26, № 11. – P. 1305-1311.
252. Wijesurendra R.S. Mechanisms of atrial fibrillation / R.S. Wijesurendra, B. Casadei. – DOI 10.1136/heartjnl-2018-314267 // Heart. – 2019. – Vol. 105, № 24. – P. 1860-1867.
253. World Health Organization. Adherence to long – term therapies, evidence for action // World Health Organization. – Geneva, 2003. – 230 p. URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf> (дата обращения: 14.06.2021).
254. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies

with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). – DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1 // Lancet. – 2021. – № 398(10304). – P. 957-980.

255. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation / A.J. Camm, P. Amarenco, S. Haas [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv466 // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 14. – P. 1145-1153.

256. Yao X. Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation / X. Yao. – DOI 10.1161/JAHA.115.003074. // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, № 2:e003074.

257. Yuan S.M. Fetal arrhythmias: Surveillance and management / S.M. Yuan. – DOI 10.1016/j.hjc.2018.12.003 // Hellenic J Cardiol. – 2019. – Vol. 60, № 2. – P. 72-81.