

Кобалава Ж. Д.<sup>1,2</sup>, Кохан Е. В.<sup>2</sup>, Киякбаев Г. К.<sup>1,2</sup>, Шаваров А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛУДОЧКОВО-ПРЕДСЕРДНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ремоделирование сердца; гендерные различия; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертония.

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Кохан Е. В., Киякбаев Г. К., Шаваров А. А. Гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при рецидивирующей фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2017;57(12):25–33.

Kobalava Zh. D.<sup>1,2</sup>, Kokhan E. V.<sup>2</sup>, Kiyakbaev G. K.<sup>1,2</sup>, Shavarov A. A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

## GENDER SPECIFIC CHARACTERISTICS OF VENTRICULAR-ATRIAL REMODELING IN RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Keywords: atrial fibrillation; cardiac remodeling; gender differences; ischemic heart disease; hypertension.

For citation: : Kobalava Zh. D., Kokhan E. V., Kiyakbaev G. K., Shavarov A. A. Gender Specific Characteristics of Ventricular-Atrial Remodeling in Recurrent Atrial Fibrillation in Ischemic Heart Disease Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologia*. 2017;57(12):25–33.

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику антикоагулянтов, в том числе прямых пероральных ингибиторов тромбина и Ха фактора [1], а также совершенствование противоритмических подходов, прогноз у больных с фибрилляцией предсердий (ФП), распространенность которой неуклонно увеличивается, по-прежнему остается неблагоприятным [2–4]. С ФП связано увеличение вероятности развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), мозговых инсультов и риска смерти как от всех заболеваний, так и от сердечно-сосудистых осложнений [2, 5–7]. При этом данные ряда крупных обсервационных исследований позволяют предполагать, что ФП имеет худшее прогностическое значение у женщин [8, 9]. Если у мужчин аритмия чаще ассоциирована с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ), то у женщин ФП характеризуются большей распространенностью артериальной гипертонии (АГ) и СНсФВ [10, 11], раз-

витие которой обусловлено нарушением преимущественно диастолической функции ЛЖ [12, 13].

В связи с этим механизмы структурно-функционального ремоделирования левого предсердия (ЛП) – основного субстрата аритмии – также могут иметь гендерные особенности, понимание которых позволило бы оптимизировать персонализированную профилактику и терапию ФП. По-видимому, пациенты с сочетанием ИБС и АГ являются одной из целевых категорий в этом аспекте, в том числе потому, что большинство из них вынуждены принимать пульсурежающие препараты, прежде всего, β-адреноблокаторы, особенности влияния которых на параметры давления в аорте [14–17] могут быть причиной повышения посленагрузки на миокард ЛЖ и, возможно, ЛП [18].

Целью нашего исследования явилось изучение гендерных особенностей желудочково-предсердного ремоделирования у больных ИБС с АГ и рецидивирующей неклапанной ФП.

## Материал и методы

В одномоментное сравнительное исследование были включены 55 пациентов – 27 мужчин и 28 женщин, медиана возраста которых составила 65 (60; 72) лет, с неклапанной рецидивирующей ФП (длительностью более 6 мес), стабильной формой ИБС и АГ, поступившие в стационар с целью проведения кардиоверсии и/или подбора противорецидивной антиаритмической терапии (амиодарон или соталол). Все пациенты имели сохранную ФВ ЛЖ (более 50%), хотя бы один документированный эпизод ФП в предшествующие 3 мес и относились к группе умеренного или высокого риска развития тромбоемболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.

ИБС была верифицирована на основании документированного инфаркта миокарда в анамнезе, выявленных гемодинамически значимых стенозов по данным коронарографии и/или положительного результата пробы с физической нагрузкой.

Критерии исключения: радиочастотная абляция в анамнезе, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое <60 уд/мин, артериальная гипотония, синдром слабости синусного узла; синоатриальная блокада, атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III степени или АВ-блокада I степени с интервалом P–R более 240 мс, удлинённый интервал Q–T (Q–Tc ≥500 мс) или сопутствующий прием препаратов, удлиняющих этот интервал, ХСН III–IV функционального класса (ФК), тяжелая или недостаточно эффективно леченная АГ, тяжелые сопутствующие заболевания.

Всем пациентам помимо клинического обследования проводили запись электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ и эхокардиографию (ЭхоКГ).

В связи с необходимостью минимизировать различия фармакодинамических свойств амиодарона и соталола, а также влияние кардиоверсии на структуру и функцию миокарда предсердий и желудочков [19], сравнительную оценку морфофункциональных показателей сердца выполняли на 10-е сутки после кардиоверсии и/или начала антиаритмической терапии.

ЭхоКГ осуществляли на аппарате Vivid 7. Оценивали переднезадний размер ЛП (ПЗРАП) и индекс объема ЛП (ИОЛП) по биплановому методу. За норму принимали ПЗРАП ≤4 см и ИОЛП ≤34 мл/м<sup>2</sup>. Фракцию выброса (ФВ) ЛЖ рассчитывали по Симпсону, массу миокарда ЛЖ – по формуле R. Devereux и индексировали к площади поверхности тела (ИММАЖ). Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) констатировали при ИММАЖ >95 г/м<sup>2</sup> у женщин и >115 г/м<sup>2</sup> у мужчин. Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле: 2×толщина задней стенки ЛЖ/конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ. Для анализа диастолической функции ЛЖ

применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме, а также анализ движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплеровской визуализации. Для неинвазивной оценки жесткости ЛЖ рассчитывали отношение E/E' к конечному диастолическому объему ЛЖ (КДО ЛЖ) [20]. Глобальную деформацию ЛП (ГДЛП) оценивали методом «спекл-трекинг» («speckle-tracking») по 6 сегментам в 4-камерной позиции и по 6 сегментам в двухкамерной позиции в фазы наполнения (ГДЛПн) и сокращения (ГДЛПс). Для определения глобальной продольной деформации ЛЖ (ГПД ЛЖ) использовали 3 стандартных апикальных доступа: трех-, четырех- и двухкамерную позиции с использованием 16-сегментной модели строения ЛЖ.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0. Для описания количественных производных использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й процентиля. Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Статистическую значимость различий оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. О различиях качественных признаков судили по критериям  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Для определения взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Оценку статистической значимости различий между корреляционными связями в двух группах осуществляли с помощью Z-преобразования Фишера для независимых коэффициентов корреляции. Различия средних величин и корреляции считали статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Женщины и мужчины были сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик, ЧСС и АД, а также по антиаритмической и сопутствующей терапии (табл. 1). Только медиана индекса массы тела оказалась статистически значимо больше у женщин, тогда как среди мужчин было больше курильщиков. Мужчины несколько чаще, чем женщины, имели персистирующую форму аритмии (в 63 и 50% случаев соответственно; p=0,33). Число мужчин с частыми (более 1 раза в 2 мес) рецидивами ФП оказалось больше, чем женщин (59 и 39% соответственно; p=0,14), однако все эти различия не достигали статистической значимости. Кроме того, отсутствовали межгрупповые различия и по медиане продолжительности ФП, что в совокупности свидетельствовало о сопоставимом характере течения аритмии.

В ходе сравнительного анализа морфофункциональных характеристик миокарда ЛП (табл. 2) установлено, что группы мужчин и женщин характеризовались сопоставимыми параметрами как функциональной сохранно-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Показатель	Мужчины (n=27)	Женщины (n=28)	p
Возраст, годы	65 (59; 72)	65 (60; 72)	0,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 (28; 35)	33 (29; 36)	0,04
Курение	17 (63)	5 (19)	0,001
Длительность АГ, годы	5,6 (4; 8,1)	5,4 (3,8; 7,6)	0,88
Анамнез ФП, годы	3,5 (1,5; 5,8)	3,2 (1,8; 4,9)	0,83
Стенокардия напряжения	15 (56)	21 (75)	0,1
Инфаркт миокарда	9 (33)	6 (21)	0,44
Инфаркт головного мозга	3 (11)	4 (14)	0,85
Сахарный диабет	5 (19)	8 (29)	0,56
СКФ <sub>MDRD</sub> , мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61 (50; 76)	63 (61; 70)	0,58
Амиодарон	16 (59)	14 (50)	0,49
Соталол	11 (41)	14 (50)	0,49
Метопролола сукцинат*	16 (59)	14 (50)	0,49
Ингибиторы АПФ/АРА	23 (85)	24 (86)	0,74
АМКР	7 (28)	7 (25)	0,82
Тиазидные диуретики	15 (56)	16 (57)	0,91
Антиагреганты	15 (56)	15 (54)	0,88
Антикоагулянты	7 (26)	7 (25)	0,82
ЧСС, уд/мин			
• в покое	68 (65; 73)	67 (64; 70)	0,41
• средняя	63 (60; 66)	63 (60; 68)	0,21
• минимальная	47 (44; 49)	48 (45; 52)	0,5
• максимальная	107 (99; 118)	108 (101; 116)	0,59
САД, мм рт. ст.	136 (120; 150)	138 (130; 150)	0,36
ДАД, мм рт. ст.	84 (80; 90)	82 (79; 88)	0,38
Оценка по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc, баллы	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,3

Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление. \* – метопролола сукцинат принимали только пациенты, получающие амиодарон.

сти ЛП, так и показателями его структурного ремоделирования. Большинство пациентов в обеих группах имели повышенный ИОЛП (85 и 71% случаев соответственно;  $p=0,36$ ). При этом число пациентов с атриомегалией (ПЗРАП >4 см) в группах мужчин и женщин составило 56 и 46% соответственно ( $p=0,5$ ).

У женщин при сопоставимых с таковыми у мужчин КДР и конечном систолическом размере (КСР) ЛЖ, а также ИММЛЖ этот индекс практически в 2 раза чаще соответствовал критериям ГЛЖ; кроме того, у женщин отмечена более высокая медиана ОТС. Анализ функциональной сохранности ЛЖ показал, что если параметры систолической функции (ФВ и ГПД ЛЖ) в группах мужчин и женщин были сопоставимы, то медианы  $E/E'$  и отношения  $E/E'/КДО$  ЛЖ были статистически значимо выше у женщин. При этом признаки диастолической дисфункции ЛЖ имелись у всех включенных в исследование пациентов.

Следует отметить, что у мужчин, имеющих критерии ГЛЖ, ИММЛЖ был заметно больше, чем у аналогичной категории женщин, – 132 (126; 138) г/м<sup>2</sup> против 124 (110; 134) г/м<sup>2</sup>;  $p=0,056$ . Однако даже у этих паци-

ентов медианы показателей, отражающих диастолическую функцию ЛЖ, у женщин были достоверно выше:  $E/E'$  – 13,6 (8,6; 17,6) против 9,8 (5,5; 13,1);  $p=0,04$  и  $E/E'/КДО$  ЛЖ, мл<sup>-1</sup> – 0,13 (0,1; 0,16) против 0,08 (0,05; 0,12);  $p=0,01$ .

При анализе взаимосвязи параметров диастолической функции ЛЖ ( $E/E'/КДО$  ЛЖ) и структурно-функциональных показателей ЛП (табл. 3) установлено, что только у женщин большие значения  $E/E'/КДО$  ЛЖ соответствовали большим ПЗРАП, ИОЛП и худшей деформации ЛП в фазу наполнения и сокращения (менее отрицательные значения), тогда как у мужчин подобные ассоциации отсутствовали. При этом статистически значимые межгрупповые различия в силе корреляций обнаружены для каждого параметра, за исключением ИОЛП.

Связь между  $E/E'/КДО$  ЛЖ и средней суточной ЧСС оказалась статистически незначимой как у мужчин ( $r=-0,11$ ;  $p=0,61$ ), так и у женщин ( $r=-0,27$ ;  $p=0,076$ ). В то же время при анализе взаимосвязи средней суточной ЧСС с ИОЛП выявлены выраженные гендерные различия (см. рис. 1). Так, если у женщин обозначенная кор-

Таблица 2. Морфофункциональная характеристика миокарда мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=27)	Женщины (n=28)	p
ПЗРАП, см	4,4 (3,9; 4,6)	4,2 (3,8; 4,7)	0,46
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	41 (37; 46)	41 (33; 46)	0,97
ГДЛПн, %	12,4 (10,4; 14,7)	12,6 (10,5; 16,3)	0,64
ГДЛПс, %	-12,4 (-15; -10,6)	-12,9 (-15,3; -10,6)	0,65
КДР ЛЖ, см	4,7 (4,4; 4,8)	4,6 (4,4; 4,9)	0,97
КСР ЛЖ, см	3,1 (2,9; 3,3)	3,1 (2,8; 3,3)	0,74
КДО ЛЖ, мл	109 (88; 115)	108 (93; 114)	0,92
КСО ЛЖ, мл	41 (30; 46)	41 (36; 47)	0,8
ИММАЖ, г/м <sup>2</sup>	111 (95; 129)	115 (96; 129)	0,73
ГЛЖ	12 (44)	22 (79)	0,02
ОТС	0,4 (0,33; 0,49)	0,53 (0,47; 0,57)	0,03
ФВ ЛЖ, %	61 (58; 65)	62 (58; 65)	0,79
ГПД ЛЖ, %	-17,1 (-14,8; -19)	-17,4 (-15,9; -19,7)	0,65
Е, м/с	0,59 (0,49; 0,71)	0,7 (0,5; 0,86)	0,17
А, м/с	0,6 (0,55; 0,79)	0,61 (0,56; 0,74)	0,93
Е/А	0,84 (0,75; 0,95)	0,96 (0,79; 1,53)	0,15
Е', м/с	0,06 (0,05; 0,08)	0,05 (0,05; 0,07)	0,11
Е/Е'	11,2 (6,5; 14,2)	13 (9,36; 17,8)	0,03
Е/Е'/КДО ЛЖ, мл <sup>-1</sup>	0,09 (0,06; 0,11)	0,13 (0,1; 0,18)	0,001

Здесь и в табл. 3, 4: ПЗРАП— переднезадний размер левого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ГДЛПн – глобальная деформация левого предсердия в фазу наполнения; ГДЛПс – глобальная деформация левого предсердия в фазу сокращения; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ИММАЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка; Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (при сокращении предсердий); Е/А – отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е' – скорость движения фиброзного кольца митрального клапана со стороны латеральной стенки в раннюю диастолу; Е/Е' – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана.

Таблица 3. Взаимосвязь Е/Е'/КДО ЛЖ со структурно-функциональными параметрами левого предсердия у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=27)		Женщины (n=28)	
	r	p	r	p
ПЗРАП, см	-0,32	0,14	0,52*	0,005
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	-0,05	0,8	0,38	0,048
ГДЛПн, %	-0,1	0,62	-0,53*	0,004
ГДЛПс, %	-0,1	0,65	0,51*	0,005

\* – статистически значимые различия между корреляциями в двух группах (p<0,05).

реляция была средней по силе и статистически значимой (r=-0,49; p=0,01), то у мужчин подобной ассоциации не обнаружено (r=-0,06; p=0,74; межгрупповые различия: z=-1,67; p=0,048).

В ходе сравнительного анализа гемодинамических характеристик и морфофункциональных параметров ЛП и ЛЖ в зависимости от формы ФП установлено, что у мужчин и женщин АД и ЧСС при пароксизмальном и персистирующем вариантах аритмии были сопоставимы: САД: 134 (120; 140) мм рт. ст. против 140 (128; 150) мм рт. ст.; p=0,29 и 140 (130; 150) мм рт. ст. против 135 (130; 152) мм рт. ст.; p=0,76; ДАД: 82 (78; 90) мм рт. ст. против

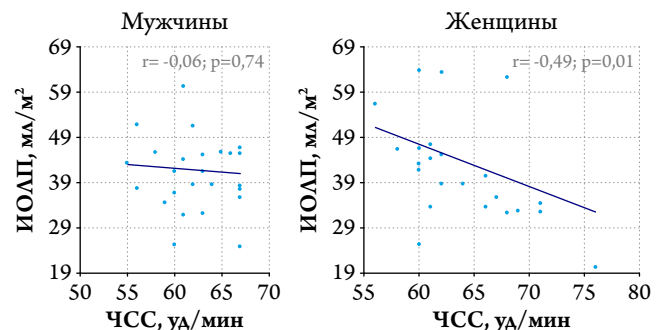


Рис. 1. Взаимосвязь ИОЛП со средней суточной ЧСС у мужчин и женщин.

ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ЧСС – частота сердечных сокращений.

86 (80; 90) мм рт. ст.; p=0,45 и 80 (76; 88) мм рт. ст. против 82 (80; 88) мм рт. ст.; p=0,63; ЧСС: 66 (64; 69) уд/мин против 70 (66; 73) уд/мин; p=0,14 и 68 (64; 70) уд/мин против 66 (64; 69) уд/мин; p=0,56 соответственно. Как видно из табл. 4, в обеих группах более тяжелый вариант течения ФП был сопряжен с большим ПЗРАП, тогда как медиана ИОЛП не различалась между подгруппами с пароксизмальным и персистирующим вариантами аритмии. У женщин показатели функциональной сохранности

Таблица 4. Морфофункциональная характеристика миокарда мужчин и женщин в зависимости от формы ФП

Показатели	Мужчины (n=27)		P	Женщины (n=28)		P
	пароксизмальная ФП (n=10)	персистирующая ФП (n=17)		пароксизмальная ФП (n=14)	персистирующая ФП (n=14)	
ПЗРАП, см	3,9 (3,5; 4)	4,6 (4,5; 4,7)	<0,001	3,5 (3,5; 3,9)	4,5 (4,3; 4,8)	<0,001
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	38 (32; 52)	42 (36; 44)	0,73	35 (33; 42)	45 (39; 47)	0,11
ГДЛПн, %	13 (8,2; 15,4)	11,9 (10,7; 14,3)	0,53	16,3 (14,7; 16,4)	10,5 (7,9; 11,7)	<0,001
ГДЛПс, %	-14,8 (-16,2; -10,6)	-12,3 (-14,3; -9,2)	0,04	-15,3 (-16,9; -13,4)	-12,1 (-12,5; -8,4)	<0,001
КДР ЛЖ, см	4,4 (4,2; 4,7)	4,8 (4,6; 4,8)	0,04	4,5 (4,4; 4,6)	4,9 (4,5; 5,1)	0,02
КСР ЛЖ, см	3,1 (2,9; 3,2)	3,1 (2,9; 3,3)	0,71	3,1 (3; 3,2)	3,1 (2,7; 3,3)	0,45
КДО ЛЖ, мл	107 (79; 112)	109 (89; 120)	0,76	96 (92; 109)	100 (96; 118)	0,43
КСО ЛЖ, мл	42 (32; 48)	39 (30; 46)	0,9	37 (35; 45)	42 (36; 48)	0,34
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	109 (99; 128)	111 (95; 135)	0,48	107 (95; 114)	129 (124; 137)	0,003
ФВ ЛЖ, %	60 (58; 63)	62 (59; 65)	0,43	59 (58; 62)	65 (61; 67)	0,02
ГПД ЛЖ, %	-17,5 (-15,6; -19,8)	-17,1 (-14,5; -17,8)	0,41	-19 (-16,2; -19,7)	-16,5 (-12,8; -17,7)	0,04
E, м/с	0,59 (0,49; 0,71)	0,57 (0,49; 0,72)	0,82	0,7 (0,5; 0,86)	0,62 (0,43; 0,82)	0,16
A, м/с	0,6 (0,55; 0,79)	0,6 (0,55; 0,72)	0,29	0,61 (0,56; 0,74)	0,58 (0,54; 0,62)	0,01
E/A	0,78 (0,75; 0,89)	0,88 (0,77; 0,95)	0,29	0,93 (0,81; 1,59)	1,06 (0,76; 1,47)	0,75
E', м/с	0,06 (0,05; 0,08)	0,06 (0,05; 0,08)	0,13	0,05 (0,05; 0,07)	0,04 (0,04; 0,06)	0,34
E/E'	10 (6,5; 14,2)	8,13 (5,7; 11,8)	0,19	13 (9,36; 17,8)	13,9 (10,4; 18)	0,06
E/E'/КДО ЛЖ, мл <sup>-1</sup>	0,1 (0,06; 0,13)	0,08 (0,05; 0,13)	0,16	0,13 (0,1; 0,18)	0,16 (0,13; 0,18)	0,01

ЛП (ГДЛПн, ГДЛПс, скорость волны А) оказались статистически значимо выше в подгруппе с пароксизмальной формой ФП, тогда как мужчины с пароксизмальным и персистирующим вариантами аритмии имели статистически значимые отличия только по медиане ГДЛПс, которая ожидаемо оказалась хуже (менее отрицательные значения) у последних. В обеих группах персистирующая форма ФП была сопряжена с большим КДР ЛЖ. Женщины с персистирующим вариантом течения аритмии, кроме того, имели статистически значимо большие значения медиан ИММЛЖ и отношения E/E'/КДО ЛЖ, а также тенденцию к большему значению E/E', чем в подгруппе сравнения, тогда как среди мужчин подобные различия отсутствовали. У пациенток с персистирующей ФП, несмотря на большую ФВ, ГПД ЛЖ оказались статистически значимо ниже, чем в подгруппе сравнения. У мужчин подобной диссоциации не было, а ФВ и ГПД ЛЖ были сопоставимыми в обеих подгруппах.

## Обсуждение

Структурно-функциональная перестройка ЛП – главный субстрат для возникновения и поддержания ФП [21]. Известно, что степень ремоделирования ЛП, особенно выраженность его функциональных нарушений, тесно связана с неблагоприятными исходами как в общей популяции [22], так и у больных с ФП [23] и ХСН [24–26]. Причем среди последних лучшая предикторная способность дисфункции ЛП показана для больных с сохраненной ФВ ЛЖ [26]. Объяснением этому, вероятно, является специфическое нарушение гемодинамики, связанное преимущественно с изменением способности ЛЖ

к релаксации. При этом важно отметить, что ФП чаще предшествует развитию именно СНсФВ [27], 2/3 больных которой составляют женщины [28].

Гендерным особенностям ремоделирования ЛП у больных с ФП посвящено небольшое число исследований, а результаты, полученные в них, нельзя назвать однозначными. Так, если вторичный анализ [11] данных исследования RACE показал, что выраженность структурного ремоделирования ЛП была сопоставимой у пациентов разного пола, то при более позднем ретроспективном анализе [29] исследования AFFIRM показано, что женщины несколько чаще, чем мужчины, имели увеличенный размер ЛП (в 69,4% случаев против 65,3% случаев;  $p=0,032$ ). Однако в обоих этих исследованиях женщины были старше мужчин и существенно отличались от них по сопутствующим заболеваниям. При этом известно, что если неблагоприятные эффекты ИБС в отношении ЛП реализуются преимущественно через его ишемию [30] и развитие систолической дисфункции ЛЖ [31], то негативное действие АГ в большей степени обусловлено гемодинамической перегрузкой ЛП, в основе которой лежит формирование диастолической дисфункции ЛЖ [32–34]. В нашем исследовании все пациенты разного пола имели ИБС, АГ и нормальную ФВ, были сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик, в том числе по возрасту, длительности и форме ФП. Кроме того, сравниваемые группы не различались по характеру проводимой терапии, в основном соответствующей клинической практике. Все это позволяло минимизировать межгрупповые различия по факторам, способным влиять на ремоделирование сердца.

При этом сравнительный анализ ремоделирования ЛП у мужчин и женщин не выявил существенных различий как по степени структурных изменений, так и по спектру его функциональных нарушений. В то же время в аналогичном наблюдении Н. Yu и соавт. [35] женщины с ФП имели больший ИОЛП и худшую его функциональную сохранность, чем мужчины. Однако в это исследование, в отличие от нашего, не были включены больные ИБС, из чего вытекает предположение, что у мужчин вклад ишемии в ремоделирование ЛП может быть более значимым, чем у женщин, а у последних ЛП более чувствительно к гемодинамической перегрузке.

Известно, что распространенность диастолической дисфункции ЛЖ выше у женщин как в общей популяции [36], так и среди больных АГ [37] и ИБС [38]. В нашем исследовании несмотря на сопоставимые размеры полостей и ИММЛЖ, а также давность АГ, женщины в 1,8 раза чаще имели критерии ГЛЖ и характеризовались бóльшим значением медианы ОТС ЛЖ, что свидетельствовало о преимущественно концентрическом характере его ремоделирования. Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностирована у всех пациентов, но при этом женщины характеризовались достоверно более высокими значениями  $E/E'$  и  $E/E'/KDO$  ЛЖ, отражающими давление его наполнения ( $E/E'$ ) и, возможно, «жесткость» ( $E/E'/KDO$  ЛЖ) [20]. Причем такая особенность сохранялась и в выделенной нами группе больных, имеющих критерии ГЛЖ, в которой ИММЛЖ у мужчин был даже несколько больше, чем у женщин, из чего можно предположить, что процесс фиброобразования как компонент ремоделирования миокарда ЛЖ у мужчин менее выражен, чем у женщин. Таким образом, полученные данные перекликаются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что концентрический тип ремоделирования миокарда, свойственный женщинам [39], сопряжен с более значительным нарушением диастолической функции ЛЖ [40, 41], а выраженность связанных с ним процессов фиброобразования также может иметь гендерные различия [42]. Косвенно подтверждать бóльшую роль диастолической дисфункции ЛЖ в перестройке ЛП у женщин могут и результаты проведенного нами корреляционного анализа. Так, установлено, что у женщин, в отличие от мужчин, отношение  $E/E'/KDO$  ЛЖ имело статистически значимые ассоциации не только со структурным ремоделированием ЛП (ПЗРАП), но и с его функциональными характеристиками (ГДЛП в фазы наполнения и сокращения).

В настоящее время причины высокой распространенности диастолической дисфункции у женщин остаются не до конца понятными. Известно, что одна из ведущих ролей в ремоделировании ЛЖ и, прежде всего, в замедлении релаксации, принадлежит позднесистолической

перегрузке ЛЖ, вызванной изменением центрального контура пульсовой волны [43–45]. При этом в ряде исследований показано, что женщины имеют более высокий, чем мужчины, индекс прироста, в том числе нормализованный по ЧСС, и эти отличия сохраняются после корректировки по росту [46, 47]. Поэтому есть основания считать, что подобные особенности центральной гемодинамики, приводящие к пролонгации посленагрузки на ЛЖ, могут быть одной из причин большей распространенности концентрического ремоделирования и диастолической дисфункции ЛЖ у женщин.

В свою очередь, на формирование центрального контура пульсовой волны может влиять ряд факторов, в том числе пульсурежающие препараты, повышающие вероятность наложения прямой и отраженной волн в систолу, а не диастолу, что проявляется увеличением индекса прироста [17, 48]. В связи с этим в аспекте обсуждения гендерных особенностей желудочково-предсердного ремоделирования интерес представляло оценить связь ЧСС с параметрами диастолической функции ЛЖ и морфофункциональными показателями ЛП. Так, в ходе корреляционного анализа мы не обнаружили статистически значимых связей между ЧСС и показателями диастолической функции ЛЖ как у мужчин, так и у женщин. Хотя у последних обратная зависимость между ЧСС и  $E/E'/KDO$  ЛЖ все же имела более отчетливый характер и тенденцию к статистической значимости ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,076$ ). В то же время есть основания считать, что степень ремоделирования ЛП может более объективно отражать выраженность диастолической дисфункции ЛЖ, чем показатели трансмитрального потока и тканевой доплеровской визуализации, так как они измеряются в пределах нескольких сердечных циклов и характеризуют диастолическую функцию ЛЖ лишь в определенный момент времени [33]. Так, N. Hammoudi и соавт. [49] показали, что ИОЛП  $>33$  мл/м<sup>2</sup> с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозирует увеличение  $E/E' >13$  при проведении стресс-ЭхоКГ. Исходя из этого мы провели анализ взаимосвязи средней суточной ЧСС с ИОЛП. У женщин, в отличие от мужчин ( $p = 0,048$ ), была обнаружена прочная обратная связь между средней суточной ЧСС и ИОЛП. Так, среди 16 пациенток со средней суточной ЧСС  $<65$  уд/мин ИОЛП превышал 34 мл/м<sup>2</sup> у 14 (88%). Нельзя не отметить, что ограничением такого подхода применительно к нашей клинической ситуации является то, что все пациенты имели ФП, которая, возможно, и сама оказывает некоторое влияние на структуру и функцию ЛП [50]. В то же время мы не выявили различий по длительности анамнеза и характеру ФП у женщин и мужчин, в связи с чем можно сделать допущение о сопоставимом влиянии ФП на ЛП в обеих группах.

Полученные результаты в определенной степени переключаются с данными других авторов, свидетельствующими о более прочной связи диастолической функции ЛЖ и, возможно, последующего ремоделирования ЛП не только с параметрами давления в аорте [46, 47], но и с урежением ЧСС [46, 51] у женщин. Целевые значения ЧСС у пациентов с ФП, АГ, ИБС без анамнеза инфаркта миокарда до сих пор остаются неясными. Решение этой задачи особенно актуально для включенного в наше исследование контингента пациентов, которые в большинстве случаев вынуждены принимать  $\beta$ -адреноблокаторы. Присущая этим препаратам способность снижать ЧСС, вызывать умеренную вазоконстрикцию [17] и оказывать отрицательный люзитропный эффект [52] может приводить к замедлению релаксации и повышению конечного диастолического давления ЛЖ, тем самым увеличивать нагрузку на ЛП и вызывать его ремоделирование [18]. Полученные в нашем исследовании данные косвенно свидетельствуют о том, что подобные негативные последствия урежения ЧСС могут быть более выражены у женщин.

С этих позиций отчасти могут быть объяснены негативные результаты рандомизированного исследования EDIFY [53], в которое были включены 179 пациентов с АГ, ХСН II–III ФК, ФВ  $\geq 45\%$ , ЧСС в покое  $\geq 70$  уд/мин и уровнем NT-proBNP  $\geq 220$  пг/мл (BNP  $\geq 80$  пг/мл). По сравнению с плацебо назначение ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в день сопровождалось достоверным снижением ЧСС ( $-13,0$  уд/мин против  $-3,5$  уд/мин;  $p < 0,0001$ ), но не привело к улучшению диастолической функции миокарда, переносимости физических нагрузок, по данным теста с 6-минутной ходьбой, и уровня NT-proBNP через 8 мес терапии. При этом женщины ( $n=116$ ) составили большую часть пациентов (65%), рандомизированных в исследование, и, возможно, присущие им более выраженные нарушения релаксации ЛЖ, а также обратная зависимость между ЧСС и ИОЛП, нивелировали ожидаемое благоприятное влияние ивабрадина на давление наполнения ЛЖ.

При анализе гендерных особенностей морфофункционального ремоделирования миокарда ЛП и ЛЖ в зависимости от формы ФП было установлено, что в обеих группах более тяжелый вариант течения ФП был закономерно сопряжен с большим ПЗРЛП. Вместе с тем только у женщин персистирующий вариант ФП, в отличие от пароксизмальной формы, сопровождался более выраженными нарушениями диастолической функции ЛЖ, проявлявшимися более высокими значениями отношения  $E/E'$ /КДО ЛЖ ( $p=0,01$ ). Кроме того, пациентки с персистирующей ФП имели меньшие значения деформации ЛЖ, что также свидетельствовало о более выраженных его функциональных расстройствах,

чем в подгруппе сравнения. Последним, по-видимому, можно объяснить и то, что только у женщин обнаружались статистически значимые межгрупповые различия по ГДЛПн, которая во многом определяется степенью деформации ЛЖ во время систолы [54]. Вместе с этим как у мужчин, так и у женщин обнаружены статистически значимые межгрупповые различия по сократительной функции ЛП, проявляющиеся при персистирующей форме ФП худшей ГДЛПс, которая в определенной степени зависит от давления наполнения ЛЖ [54]. То, что медиана  $E/E'$ , отражающая выраженность этого давления, не различалась у мужчин с пароксизмальным и персистирующим вариантами ФП, может рассматриваться как еще одно косвенное свидетельство в пользу меньшей, чем у женщин, значимости у них гемодинамической перегрузки в ремоделировании ЛП.

Однако поперечный дизайн данного исследования не позволяет судить о причинно-следственных отношениях обнаруженных нами ассоциаций, уточнение которых в проспективных исследованиях, в том числе с оценкой зависимости ремоделирования ЛП от характеристик центрального артериального давления, будет иметь большое значение для оптимизации лечения больных с рецидивирующей формой ФП.

## Заключение

Больные разного пола с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца со схожим клинико-демографическим профилем и сохранной фракцией выброса левого желудочка имеют сопоставимые морфофункциональные параметры левого предсердия, но при этом женщины характеризуются более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка.

У женщин, в отличие от мужчин, имеется корреляция между выраженностью диастолической дисфункции ( $E/E'$ /конечный диастолический объем левого желудочка) и структурно-функционального ремоделирования левого предсердия (переднезадний размер левого предсердия, глобальная деформация левого предсердия), а также обратная связь средней силы между средней суточной частотой сердечных сокращений и индексом объема левого предсердия.

У пациентов с различными вариантами фибрилляции предсердий независимо от пола переднезадний размер левого предсердия при персистирующей форме фибрилляции предсердий больше, чем при пароксизмальном варианте аритмии. В то же время у женщин с персистирующей формой фибрилляции предсердий показатели функциональной сохранности левого предсердия (глобальная деформация левого предсердия в фазе наполнения, глобальная деформация левого предсердия в фазе

сокращения, скорость волны А), диастолической функции левого желудочка (Е/Е'/конечный диастолический объем) и глобальной продольной деформации левого желудочка хуже, а индекс массы миокарда левого желу-

дочка выше, чем при пароксизмальном варианте аритмии, тогда как мужчины с различной формой фибрилляции предсердий отличаются только по медиане глобальной деформации левого предсердия в фазе сокращения.

#### Сведения об авторах:

Кобалава Ж. Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва; проф. факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Киякбаев Г. К. – д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва; проф. факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Шаваров А. А. – к.м.н., доц. кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва; преподаватель факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

Кохан Е. В. – студентка факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва.

E-mail: shavarov@yahoo.com

#### Information about the author:

**Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia**

*Department of Internal Medicine With Course of Cardiology and Functional Diagnostics*

Andrey A. Shavarov - MD, PhD.

E-mail: shavarov@yahoo.com

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Marzec L., Wang J., Shah N. et al. Influence of Direct Oral Anticoagulants on Rates of Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69 (20):2475–2484.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37 (38):2893–2962.
- Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnostics and management of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russ J Cardiol* 2013;4 (suppl. 3):1–100. Russian (Сулимов В. А., Голицын С. П., Панченко Е. П., и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013;4 (прил. 3):1–100).
- Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I. et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061–1067.
- Pandey A., Kim S., Moore C. et al. Predictors and Prognostic Implications of Incident Heart Failure in Patients With Prevalent Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail* 2017;5 (1):44–52.
- Elsen A., Ruff C., Braunwald E. et al. Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48. *J Am Heart Assoc* 2016;5 (7).pii:e003735.
- Miller C., Grandi S., Shimony A. et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110 (3):453–460.
- Benjamin E., Wolf P., D'Agostino R. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98 (10):946–952.
- Emdin C., Wong C., Hsiao A. et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532: h7013.
- Dagres N., Nieuwlaat R., Vardas P. et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49 (5):572–577.
- Rienstra M., Van Veldhuisen D., Hagens V. et al. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46 (7):1298–1306.
- LeWinter M., Meyer M. Mechanisms of diastolic dysfunction in heart failure with a preserved ejection fraction: If it's not one thing it's another. *Circ Heart Fail* 2013;6 (6):1112–1115.
- Meluzin J., Starek Z., Kulik T. et al. Prevalence and Predictors of Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Card Fail* 2017; pii:S1071–9164 (17) 30095–7.
- Williams B., Lacy P., Thom S. et al. for the CAFE and ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006;113:1213–1225.



15. London G., Asmar R., O'Rourke M. et al. Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:92–99.
16. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study. *Hypertension* 2010;55:1314–1322.
17. Goupil R., Dupuis D., Troyanov S. et al. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters. *J Hypertens* 2016;34 (8):1535–1543.
18. Sardana M., Syed A., Hashmath Z. et al. Beta-blocker use is associated with impaired left atrial function in hypertension. *J Am Heart Assoc* 2017;6 (2):e005163.
19. Zimmermann A., Bossard M., Aeschbacher S. et al. Time course of left atrial and ventricular function after electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation by 3-D echocardiography. *Eur Heart J* 2013;34 (suppl 1):P1103 – P1103.
20. Kasner M., Sinning D., Burkhoff D. et al. Diastolic pressure-volume quotient (DPVQ) as a novel echocardiographic index for estimation of LV stiffness in HFpEF. *Clin Res Cardiol* 2015;104 (11):955–963.
21. Casaclang-Verzosa G., Gersh B., Tsang T. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51 (1):1–11.
22. Gupta S., Matulevicius S., Ayers C. et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J* 2013;34 (4):278–285.
23. Hsu P., Lee W., Chu C. et al. Prognostic role of left atrial strain and its combination index with transmitral E-wave velocity in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep* 2016;6:17318.
24. Pellicori P., Zhang J., Lukaschuk E. et al. Left atrial function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure: clinical associations and prognostic value. *Eur Heart J* 2015;36 (12):733–742.
25. Zile M., Gottdiener J., Hetzel S. et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124 (23):2491–2501.
26. Melenovsky V., Hwang S., Redfield M. et al. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Cir Heart Fail* 2015;8 (2):295–303.
27. Santhanakrishnan R., Wang N., Larson M. et al. Atrial Fibrillation Begets heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2016;133 (5):484–492.
28. Scantlebury D. C., Borlaug B. A. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? *Curr Opin Cardiol* 2011;26:562–568.
29. Proietti M., Raparelli V., Basili S. et al. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol* 2016;207:258–263.
30. Alasady M., Abhayaratna W., Leong D. et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm* 2011;8 (7):955–960.
31. Lokshyn S., Mewis C., Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2000;72 (2):133–136.
32. Tanabe Y., Kawamura Y., Sakamoto N. et al. Blood pressure control and the reduction of left atrial overload is essential for controlling atrial fibrillation. *Int Heart J* 2009;50 (4):445–456.
33. Cameli M., Mandoli G., Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev* 2017;22 (1):123–131.
34. Matsuda M., Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996;19 (12):954–959.
35. Yu H., Lee J., Kim T. et al. Advanced Left Atrial Remodeling and Appendage Contractile Dysfunction in Women Than in Men Among the Patients With Atrial Fibrillation: Potential Mechanism of Stroke. *J Am Heart Assoc* 2016;5 (7):e003361.
36. Okura H., Takada Y., Yamabe A. et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imag* 2009;2 (1):41–46.
37. Voors A., Terpstra W., Smit A. et al. Gender-related differences in left ventricular structural and functional responses to hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19 (11):915–917.
38. Ferreira R., Worthington A., Huang C. et al. Sex differences in the prevalence of diastolic dysfunction in cardiac surgical patients. *J Card Surg* 2015;30 (3):238–245.
39. Coutinho T., Pellikka P., Bailey K. et al. Sex Differences in the Associations of Hemodynamic Load With Left Ventricular Hypertrophy and Concentric Remodeling. *Am J Hypertens* 2016;29 (1):73–80.
40. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. *J Cardiol* 2010;55 (1) 23–33.
41. Masugata H., Senda S., Inukai M. et al. Differences in left ventricular diastolic dysfunction between eccentric and concentric left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with preserved systolic function. *J Int Med Res* 2011;39 (3):772–779.
42. Li Z., Wang Z., Yin Z. et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget* 2017.doi:10.18632/oncotarget.16342.
43. Hashimoto J., Imai Y., O'Rourke M. F. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007;20 (4):378–384.
44. Kaji Y., Miyoshi T., Doi M. et al. Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertens Res* 2009;32 (7):611–616.
45. Chirinos J., Segers P., Rietzschel E. et al. Early and late systolic wall stress differentially relate to myocardial contraction and relaxation in middle-aged adults: the Asklepios study. *Hypertension* 2013;61:296–303.
46. Shim C., Park S., Choi D. et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2011;57 (10):1226–1233.
47. Higashi H., Okayama H., Saito M. et al. Relationship between augmentation index and left ventricular diastolic function in healthy women and men. *Am J Hypertens* 2013;26 (11):1280–1286.
48. Wilkinson I., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525Pr1:263–270.
49. Hammoudi N., Achkar M., Laveau F. et al. Left atrial volume predicts abnormal exercise left ventricular filling pressure. *Eur J Heart Fail* 2014;16 (10):1089–1095.
50. Sanfilippo A., Abascal V., Sheehan M. et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990;82 (3):792–797.
51. Hoshida S., Shinoda Y., Ikeoka K. et al. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Heart Fail* 2016;3 (4):270–277.
52. Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282 (2):H672–9.
53. Komajda M., Isnard R., Cohen-Solal A. et al.; prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine studY (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017 Apr 30. doi: 10.1002/ejhf.876.
54. Lancellotti P., Henri C. The left atrium: an old 'barometer' which can reveal great secrets. *Eur J Heart Fail* 2014;16 (10):1047–1048.

Поступила 20.08.17 (Received 20.08.17)