

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бугрова Ирина Алексеевна

Клинико-диагностическое значение изменений  
показателей красной крови у пациентов с  
ишемической болезнью сердца и фибрилляцией  
предсердий

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
зав. кафедрой  
факультетской терапии  
лечебного факультета  
профессор Ю.Г. Шварц

Саратов – 2014 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
Изменения показателей красной крови у пациентов с	
кардиоваскулярными заболеваниями .....	13
1.1 Эпидемиология и структура кардиоваскулярных заболеваний ....	13
1.2 Фибрилляция предсердий, определение, этиология, патогенез.....	13
1.2.1 Определение фибрилляции предсердий.....	13
1.2.2. Эпидемиология фибрилляции предсердий.....	14
1.2.3 Этиология фибрилляции предсердий .....	14
1.2.4 Патогенез фибрилляции предсердий.....	16
1.2.5 Фибрилляция предсердий как осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы.....	17
1.2.6 Фибрилляция предсердий как осложнение заболеваний щитовидной железы.....	18
1.3 Изменения показателей красной крови у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.....	19
1.3.1 Анемия у кардиоваскулярных пациентов: понятие, эпидемиология, этиология, патогенез.....	20
1.3.2 Гемоконцентрация у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение, этиология, влияние на прогноз кардиальных пациентов.....	26
1.4 Резюме.....	30
<b>ГЛАВА 2. Материалы и методы.....</b>	<b>31</b>

2.1	Контингент обследованных больных.....	31
2.2	Методы исследования.....	35
2.3	Статистические методы обработки данных.....	38
	РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	39
	ГЛАВА 3. Отклонения основных показателей красной крови у больных с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия фибрилляции предсердий и других клинических особенностей.....	39
3.1.	Особенности показателей красной крови у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП.....	39
3.2	Клинические особенности пациентов с ИБС и ФП.....	42
3.3	Показатели красной крови в зависимости от клинических особенностей ИБС у больных с ФП.....	45
3.4	Резюме.....	49
	ГЛАВА 4. Возможные механизмы развития изменений концентрации гемоглобина у пациентов с ИБС с помощью изучения параметров, влияющих на гемопозэ.....	51
4.1	Основные характеристики анемического синдрома у пациентов с ИБС.....	51
4.2	Изучение основных показателей, участвующих в гемопозэ у пациентов с ИБС и ФП при сочетании с гемоконцентрацией.....	57
4.3	Резюме.....	60
	ГЛАВА 5. Взаимосвязь лабораторных характеристик кардиоваскулярного риска с отклонениями показателей красной крови у пациентов с ИБС и ФП.....	61
5.1	Изменения параметров кардиоваскулярного риска у пациентов в зависимости от наличия ФП и анемии.....	61
5.2	Изменения параметров кардиоваскулярного риска у пациентов в	

зависимости от наличия ФП и гемоконцентрации.....	63
5.3. Резюме.....	67
ГЛАВА 6. Лабораторные показатели, характеризующие уровень регуляции функционирования щитовидной железы у пациентов при ИБС, ФП с учетом показателей красной крови.....	68
6.1 Тиреоидный статус пациентов с ИБС в зависимости от нарушения сердечного ритма.....	68
6.2 Изучение тиреоидного статуса у пациентов с ИБС и ФП в зависимости от изменений показателей красной крови.....	72
6.2.1 Изменение тиреоидного статуса пациентов с ИБС при сочетании ФП и анемического синдрома.....	72
6.3 Изменение тиреоидного статуса у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП и признаков гемоконцентрации.....	75
6.4 Резюме.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АТ – антитела

БА – бронхиальная астма

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЗСЛЖ диаст. – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКМП – ишемическая кардиомиопатия

ИМ – инфаркт миокарда

КДО лж – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР лж – конечно-диастолический размер левого желудочка

ЛЖ – левый желудочек

ЛП разм. – размер левого предсердия

МЖП диаст. – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу

ОАК – общий анализ крови

ОХС – общий холестерин

ПЖ ст. – толщина стенки правого желудочка

ПП разм. – размер правого предсердия

САС – симпато-адреналовая система

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

С-РБвч – С-реактивный белок, определенный методом высокой чувствительности

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

Т3 – трийодтиронин

Т3св – свободная фракция трийодтиронина

Т4 – тетраiodтиронин, тироксин

Т4св – свободная фракция тироксина

ТЛ – толщина левой доли щитовидной железы

ТПО – тироксинпероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Ишемическая болезнь сердца в России среди всего населения составляет 13,5 %, среди мужчин — 14,3 %, среди женщин — 13,0 % и занимает лидирующие позиции не только в распространенности, но и в структуре смертности [49]. Встречаемость ИБС растет с увеличением возраста и в нашей стране составляет более 50% среди населения старше 70 лет. Как известно, пожилой возраст характеризуется полиморбидностью, а многие сопутствующие состояния изменяют клиническую картину, течение и прогноз ИБС [44]. Состояния, которые усугубляют имеющуюся ишемию миокарда, принято делить на кардиальные и внекардиальные. Из внекардиальных можно выделить те, которые достоверно увеличивают смертность и ведут к значительному росту числа госпитализаций кардиальных пациентов. К данной категории относятся сахарный диабет, хронические заболевания почек и анемия [103]. При этом целесообразно отметить патологические изменения со стороны красной крови как представителей группы внесердечных факторов, усиливающих ишемию миокарда, в связи с тем, что основным поставщиком кислорода клеткам являются эритроциты. Нарушение их качественных и количественных характеристик не могут не отразиться на течении ИБС [44]. Фибрилляция предсердий (ФП), одна из наиболее частых расстройств ритма также значительно отягощает течение и прогноз кардиальной патологии. Пожилые люди с заболеваниями сердца страдают ФП в 9,1% случаев. ФП является независимым фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной ХСН [25;191]. Среди пациентов кардиологического профиля часто встречаются больные с сочетанием ФП и анемии. Освещенность распространенности других изменений показателей красной крови, также как взаимосвязь и взаимовлияние механизмов развития нарушения ритма и

изменений параметров общего анализа крови у больных данной категории в современной литературе представлена недостаточно. В том числе это касается и такого важного фактора развития ФП как нарушение функции щитовидной железы. Известно, что эндокринная система играет важную роль в регуляции эритропоэза. Принимая во внимание высокую вероятность взаимного влияния нарушения ритма и изменений показателей красной крови у кардиальных больных, выбрано направление проведения данного исследования.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Изучить клинико-диагностическое значение отклонений показателей красной крови у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

У пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий:

- 1) исследовать отклонения от референсных значений количества эритроцитов, уровней гемоглобина и гематокрита в зависимости от клинических характеристик основного заболевания и коморбидных состояний;
- 2) определить возможные клинические варианты и механизмы анемии и гемоконцентрации с помощью изучения показателей фолиевой кислоты, витамина В12, ферритина, форменных элементов периферической крови;
- 3) оценить взаимосвязь лабораторных характеристик кардиоваскулярного риска (уровни общего холестерина, С-реактивного белка высокой чувствительности (С-РБвч), N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)) с анемическим синдромом;
- 4) исследовать зависимость показателей уровней общего холестерина, С-РБвч и NT-proBNP от наличия гемоконцентрации;



5) изучить лабораторные показатели, характеризующие уровень регуляции и функцию щитовидной железы в зависимости от показателей красной крови.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

1. Впервые выявлена высокая встречаемость гемоконцентрации у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий, преимущественно за счет эритроцитоза при неизменном количестве других форменных элементов крови.

2. Значения показателей красной крови, уровней витамина В12, ферритина, фолиевой кислоты и С-РБвч позволяют считать выявленный анемический синдром у исследованной группы пациентов с ИБС соответствующим критериям анемии хронических заболеваний.

3. Впервые установлено, что на фоне ИБС независимо от нарушения ритма при наличии гемоконцентрации уровни С-РБвч и NT-проBNP достоверно ниже, чем при анемии.

4. Отмечено, что у больных с ИБС сочетание фибрилляции предсердий и анемии ассоциируется с относительным повышением уровней свободного тироксина и антител к тиреопероксидазе в крови.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

1. У пациентов с ИБС гемоконцентрация ассоциируется с наличием фибрилляции предсердий и со снижением вероятности перенесенного инфаркта миокарда.

2. При отсутствии коморбидных состояний, приводящих к анемии, выявленный анемический синдром у пациентов с ИБС вне зависимости от

наличия фибрилляции предсердий может считаться анемией хронических заболеваний.

3. У пациентов с ИБС анемический синдром сочетается с наибольшей выраженностью миокардиальной дисфункции, что наиболее отчетливо проявляется у пациентов с фибрилляцией предсердий.

4. У больных с ИБС гемоконцентрация сочетается со снижением уровня лабораторных маркеров кардиоваскулярного риска по отношению к пациентам с нормальным уровнем гематокрита, что может учитываться при оценке тяжести заболевания.

5. В исследовании показано, что у пациентов с ИБС совместное наличие фибрилляции предсердий и анемии сочетается с повышением уровня свободного трийодтиронина (Т3св) и антител к тиреопероксидазе и может быть маркером повышенной активности щитовидной железы.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. На фоне ИБС у пациентов с фибрилляцией предсердий гемоконцентрация выявляется в 1,7 раза чаще, чем у пациентов с синусовым ритмом ( $p < 0,05$ ).

2. При отсутствии заболеваний, непосредственно приводящих к анемии у больных ИБС, анемический синдром не связан с гемодилюцией и наличием дефицита основных элементов, участвующих в гемопоэзе, и соответствует критериям анемии хронических заболеваний.

3. Фибрилляция предсердий в сочетании с анемией у пациентов с ИБС ассоциируется с большей степенью тяжести сердечной недостаточности.

4. У больных ИБС гемоконцентрация вследствие вторичного эритроцитоза сопровождается снижением исследуемых лабораторных показателей, характеризующих степень кардиоваскулярного риска.

5. При фибрилляции предсердий и анемическом синдроме на фоне ИБС отмечается повышение функциональной активности щитовидной железы.

### **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Практические рекомендации по ведению пациентов внедрены в работу отделений кардиологии и терапии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ г. Саратова; терапевтическое отделение МУЗ «Городская клиническая больница им. академика В. Н. Кошелева»; ООО «Медицинский Ди центр плюс». Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

### **СТЕПЕНЬ ЛИЧНОГО ВКЛАДА АВТОРА В РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Автором проведено клиническое обследование больных, анализ историй болезни и обработка результатов, распределение образцов плазмы пациентов в пробирки для последующего хранения. Автор принимала участие в организации и осуществлении дополнительного обследования пациентов. Проанализированы лабораторно-инструментальные данные, выполнена статистическая обработка полученных результатов.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Основные результаты и положения диссертационной работы представлены и обсуждены на Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (Москва, 2012); межрегиональной научно-практической конференции «Реабилитационные технологии XXI века. Современные технологии в медицине XXI века» (Саратов, 2012); X съезде кардиологов Юга России (Ростов-на-Дону, 2012); Всероссийской конференции с международным

участием «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2012; Казань, 2014). По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 3 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **ПУБЛИКАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 3 — в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ**

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведены 215 источников, в том числе 69 — отечественных и 146 — зарубежных. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 4 рисунками.

**ГЛАВА 1**  
**(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**  
**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С**  
**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

**1.1 Эпидемиология и структура кардиоваскулярных заболеваний**

Кардиоваскулярные заболевания (КВЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения многих стран мира, в том числе России, несмотря на большой прогресс в сфере диагностики и лечения данной патологии. Более того, экспертами Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ) прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, обусловленный старением популяции и особенностями образа жизни (ОЖ) [57; 215]. В России в 2012 г заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями составила 26,6% [49].

Основная причина пристального внимания к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) помимо широкой распространенности также связана с тем, что на сегодняшний день это ведущая причина смерти населения РФ (в структуре общей смертности составляет 57 %). Показатели смертности от ССЗ в России являются одними из самых высоких в мире [49].

Одной из наиболее часто встречающейся формой КВЗ является ишемическая болезнь сердца. Распространенность ИБС существенно увеличивается с возрастом и достигает 10-14% у пациентов старше 45 лет [49].

**1.2 Фибрилляция предсердий: определение, эпидемиология, этиология, патогенез**

**1.2.1 Определение фибрилляции предсердий**

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия, мерцание предсердий) – дезорганизованная электрическая активность предсердий, которая приводит к

асинхронному возбуждению и сокращению их отдельных участков с частотой свыше 350 в 1 минуту и сопровождается неправильным ритмом желудочков [1].

На сегодняшний день ФП – одно из самых распространенных и опасных нарушений ритма сердца. Наличие ФП ассоциировано с многократным существенным увеличением риска развития мозгового инсульта и других тромбоэмболических осложнений [1; 15; 20; 29; 58; 72; 79; 121; 144; 173; 194; 213; 124], развитием дисфункции левого желудочка [72; 121; 124; 173], сердечной недостаточности [29; 72; 124], снижением толерантности к физической нагрузке, а также качества жизни пациентов [15; 52; 187], увеличением количества госпитализаций [72; 124]. ФП – независимый фактор, увеличивающий в 2 раза смертность больных, независимо от других причин [15; 29; 80; 97; 128; 144; 153; 173; 208].

### **1.2.2. Эпидемиология фибрилляции предсердий**

ФП среди всех нарушений ритма занимает второе место, уступая только экстрасистолии [37; 58; 124; 72; 186]. Встречаемость ФП в общей популяции находится на уровне 1-2% [173; 182; 185]. Данный показатель зависит в значительной степени от возраста пациентов, составляет около 1% до 60 лет и достигает 9% у лиц старше 65 лет [37; 72; 124; 145; 182; 183; 184; 190]. Следует отметить, что мужской пол также относится к факторам, повышающим встречаемость ФП [83; 120].

### **1.2.3 Этиология фибрилляции предсердий**

На сегодняшний день ФП определяется как полиэтиологическое состояние, однако, в общей структуре патологических состояний выделяются те, которые по мнению большинства авторов рассматриваются как возможные причины развития ФП [1; 15; 29; 30; 52; 72; 121; 124].

В первую очередь это состояния, приводящие к органическому поражению предсердий при повышении давления в предсердиях и их дилатации вследствие клапанных заболеваний сердца ревматической и неревматической природы (поражение митрального и трикуспидального клапанов); систолической или диастолической дисфункции желудочков (ИБС, кардиомиопатии, пороки аортального и трикуспидального клапанов); системной или легочной артериальной гипертензии (в том числе при тромбоэмболии легочной артерии); также внутрисердечных опухолей или тромбов.

Достаточно частой причиной развития ФП является ишемия миокарда (при ИБС), также как и воспаление или инфильтрация предсердий при миокардите, перикардите, амилоидозе, гемохроматозе, оперативных вмешательствах (на сердце, пищеводе, органах грудной клетки, возрастной жировой инфильтрации миокарда и др.)[146]. Немалый вклад вносят врожденные пороки развития (дефект межпредсердной перегородки, аномалия Эбштейна).

Ко второй группе возможных причин относят состояния, не приводящие к структурным изменениям в предсердиях. К такому варианту следует отнести повышение активности симпато-адреналовой системы (САС) вследствие эндокринных расстройств (гипертиреоз, феохромоцитомы), лекарственных и пищевых воздействий (симпатомиметики, алкоголь, кофеин), нейрогенные причины (субарахноидальное кровоизлияние, инсульт), идиопатическая (изолированная) ФП (отсутствие клинических и эхокардиографических признаков сердечно-легочного заболевания у пациентов до 60 лет).

Стоит учитывать, что деление достаточно условно, так как формирование ФП как правило имеет многокомпонентную природу. По этой причине отдельно стоит перечислить заболевания, которые не могут быть отнесены в одну конкретную группу, однако ассоциированы с развитием ФП: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек (ХБП), симптомная сердечная недостаточность, сахарный диабет, анемия, хроническая обструктивная болезнь

легких и др.[18; 72; 124;171]. Имеются данные, что в качестве факторов риска развития ФП стоит рассматривать эмоциональное напряжение, а также сон – состояния, при которых отмечается высокий тонус того или иного звена вегетативной нервной системы [1; 213].

Кроме того, имеются случаи наследственной ФП [1; 87; 142; 175; 193], имеющие в своей основе генетическую природу. В настоящее время достаточно уделяется внимания изучению генов, отвечающих за предрасположенность людей к данному виду нарушения ритма.

Несмотря на множество причин ФП, чаще всего она развивается у кардиальных больных при наличии системной артериальной гипертензии, ИБС или пороков митрального клапана, часто осложненных сердечной недостаточностью. Фактором риска, не имеющим кардиальной природы, но приводящий к ФП считается гипертиреоз [1; 15].

#### **1.2.4 Патогенез фибрилляции предсердий**

Для формирования ФП необходим триггер, который запускает аритмию, и патологический субстрат, который поддерживает ее [16; 37; 71]. Как правило, одни и те же патогенетические факторы выполняют обе эти функции.

Изменения в предсердиях, способствующие развитию ФП, делят на структурные и электрофизиологические.

Структурные изменения предсердий – это уменьшение их мышечной массы и развитие фибротических изменений [1; 16]. Этому также способствует наличие воспалительных процессов [67], возрастных изменений, гипоксия миокарда (ввиду ишемии), расширения предсердий (особенно левого), нарушения электролитного обмена, вегетативной регуляции, а также генетическая предрасположенность [1; 14; 72; 124; 151].

К электрофизиологическим изменениям относят две основных гипотезы развития ФП [1; 16; 29; 32; 37; 72; 124]: усиление автоматизма в одном или



нескольких участках, подвергающихся быстрой деполяризации (теория гетеротопной высокочастотной импульсации) и механизм re-entry с одним или несколькими кругами циркуляции возбуждения. Однако, возможно и сочетание обоих механизмов [14; 16; 32; 37; 53]. Также выделяют гипотезу множественных волн возбуждения, согласно которой из-за проведения по миокарду предсердий множества независимых волн в хаотичном порядке. Начало и окончание волн фибрилляции непрерывно взаимодействуют, что ведет к их разрушению и образованию новых фронтов, способствуя сохранению аритмии, в то время как блокада, столкновение или слияние этих фронтов всегда стремится уменьшить их количество [124].

### **1.2.5 Фибрилляция предсердий как осложнение заболеваний сердечно-сосудистой системы**

ФП в большинстве случаев обусловлена сердечно-сосудистыми причинами [1; 8; 9; 15; 29; 34; 72; 85; 121; 124; 170]. Наличие ревматического поражения клапанного аппарата (преимущественно митральный стеноз), а также наличие искусственных клапанов сердца определяют ФП как клапанную. Остальные варианты аритмии рассматриваются как неклапанная ФП. Данное деление целесообразно при выборе тактики лечения, так как клапанная форма характеризуется значительным повышением риска развития тромбоэмболических осложнений [72; 124]. В клинической практике чаще встречаются неклапанные формы, что связано с широким распространением среди населения АГ и ИБС [1; 15; 34; 98; 159; 209]. Что касается ХСН, то у данной категории пациентов отмечается высокая встречаемость этой нозологии, которая не только предшествует развитию ФП, но и осложняет ее [1; 15; 16; 53; 121].

Многочисленные исследования показали, что такие болезни как ИБС и АГ имеют универсальные факторы риска, включающие гиперхолестеринемию,

повышение уровня триглицеридов, гомоцистеина, С-РБ, сахарный диабет, курение [41]. В связи с этим сформулирована концепция сердечно-сосудистого континуума, представляющего собой непрерывную цепь событий начиная от появления факторов риска до развития нарастающих по распространенности и степени тяжести поражения органов-мишеней (в частности сердца), конечной стадией которого является формирование тяжелой ХСН [41]. Каскад патологических изменений, вызванных нарушением нейрогуморальной регуляции, позиций патогенеза, характерен для сердечно-сосудистого континуума и нарушение баланса между вазопрессорными и вазодилатирующими факторами, которое протекает как на системном уровне (в крови), так и местном (тканевом) является одним из его проявлений. Концентрация веществ, относящихся к первой группе (катехоламины, ангиотензин II, альдостерон, вазопрессин, эндотелины, ряд цитокинов, факторы роста, ингибитор активатора плазминогена) наряду с уменьшением действия вазодилатирующих субстанций (натрийуретические пептиды, оксид азота, простациклин, брадикин, тканевой активатор плазминогена, адreno-медуллин). Вышеописанные изменения формируются на фоне гиперактивации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [41]. На начальных этапах неблагоприятные эффекты, которые развиваются в тканях, носят приспособительный характер, однако по мере истощения компенсаторного потенциала приобретают отрицательные свойства, ведущие к фатальным последствиям.

### **1.2.6 Фибрилляция предсердий как осложнение заболеваний щитовидной железы**

Среди внекардиальных причин, ведущих к ФП одним из наиболее часто встречающимся является дисфункция ЩЖ [1; 15; 20; 22; 51]. Гипертиреоз как манифестный, так и субклинический, является доказанным фактором риска ФП

[15; 72; 95; 124;134; 156]. Имеются данные об ассоциации субклинического гипертиреоза и повышения риска развития ФП в 2-5 раз [81; 96; 195; 198; 202; 205;]. В целом, среди больных, имеющих гипертиреоз до 60 лет ФП встречается в 5% случаев. В более старшей возрастной группе доля встречаемости ФП существенно увеличивается и достигает 25-40% [127; 205].

### **1.3 Изменения показателей красной крови у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями**

Исследования, проведенные на популяционном уровне и у больных ИБС, выявляют наличие U-образной зависимости между уровнем гемоглобина, гематокрита и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, а именно низкий уровень гемоглобина и гематокрита, так же как и высокий, ассоциирован с плохим прогнозом [102]. В частности, отмечено увеличение смертности от всех причин, а также заболеваемости и смертности от сердечнососудистой патологии у пациентов с повышенным уровнем гематокрита [66]. Аналогичные выводы были сделаны и в другом популяционном крупном исследовании ANCHOR, включавшем 59 772 пациента с ХСН, где было показано, что высокие (17 г/дл и более) уровни гемоглобина (Hb) ассоциированы с повышенным риском смертельного исхода, также как и у пациентов с уровнем Hb от 11 до 11,9 г/дл в сравнении с больными с уровнем Hb от 13,0 до 13,9 г/дл [6; 66]. При снижении показателей гематокрита риск развития кардиоваскулярной патологии зависел от пола. У мужчин снижение гематокрита не сопровождалось увеличением риска, у женщин риск развития сердечнососудистых заболеваний возрастал [6; 66]. В исследовании PRAISE при снижении гематокрита на 1% (в пределах от 25 до 37%) риск смертельного исхода у пациентов с тяжелой ХСН (III—IV функционального класса (ФК), фракция изгнания (ФИ) <30%) достоверно увеличился на 11% [197]. В исследовании RENAISSANCE (пациенты с ФИ<30% и ХСН II-IV ФК, 12%

больных с анемией) каждое повышение на 1 г/дл Hb в сравнении с исходным уровнем уменьшало риск смерти на 15,8% ( $p=0,0009$ ), а риск смерти или госпитализации от СН - на 14,2% ( $p<0,0001$ ); при многофакторном анализе анемия была значимым независимым предиктором госпитализации и смерти от ХСН при любой ее тяжести [26].

### **1.3.1 Анемия у кардиоваскулярных пациентов: понятие, эпидемиология, этиология, патогенез**

Анемия – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся снижением количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита в единице объема крови, и в настоящее время определяется Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) как уровень гемоглобина (Hb) менее 13 г/дл у мужчин менее 12 г/дл у женщин [120; 213].

Анемия достаточно распространена у больных в клинике внутренних болезней и является частым осложнением многих хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний [59; 150]. Следует отметить значительную распространённость данного состояния среди взрослого населения многих стран мира [59; 66; 150]. С увеличением возраста встречаемость анемии существенно возрастает до 25% у пожилых пациентов [120].

Распространенность анемии среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями относительно хорошо изучена: среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) составляет от 10 до 30% [44], а при наличии ХСН – варьирует от 4 до 61% (в среднем 18%) в зависимости от тяжести основного заболевания и применяемых критериев анемии [6; 66; 147; 197]. Процент больных с анемией среди лиц с ХСН растет с утяжелением функционального класса сердечной недостаточности, достигая, по данным некоторых авторов, от 19 % при I до 79,1% при IV функциональном классе ХСН по NYHA [6; 26; 197].

Большое внимание распространенности анемии среди кардиоваскулярных пациентов обусловлено негативным ее влиянием на прогноз данной категории пациентов [120]. По данным исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) отмечено, что пациенты с анемией имеют риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,5 раза выше, чем пациенты без таковой [143], также описано увеличение смертности у пациентов с анемией [25]. Увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии анемии у больных с ХСН подтверждено в большом количестве исследований [46; 63; 75; 115; 138]. Как правило, в исследованиях учитываются непосредственно уровень гемоглобина и количество эритроцитов. В ретроспективном исследовании SOLVD учитывался уровень гематокрита и было показано, что снижение данного показателя на 1% увеличивает общую смертность больных ХСН на 2,7% [115]. Исследование OPTIME продемонстрировало увеличение риска смерти или повторной госпитализации на 12% при уровне гемоглобина менее 12 г/дл [138]. При остром инфаркте миокарда анемия сочетается с более частым развитием постинфарктной стенокардии, рецидивированием инфаркта миокарда, неблагоприятным течением кардиогенного шока и формированием более тяжелых проявлений сердечной недостаточности после инфаркта миокарда [44; 63; 77]. По данным отечественных авторов, инфаркт миокарда у пациентов с синдромом анемии чаще приобретает рецидивирующий характер, при этом частота рецидивирования ИМ у больных без анемии составила от 3,8% до 5-10% от общего числа обследованных [46]. Процент больных среди лиц с инфарктом миокарда, протекавшем на фоне анемического синдрома, был достоверно выше и составил 12% [46].

Негативная роль анемического синдрома при ИБС и ХСН во многом связана с рядом факторов. При анемии основной фактор компенсации — увеличение сердечного выброса, что сопровождается снижением постнагрузки, увеличением преднагрузки, положительными хроно- и инотропными эффектами.

Компенсаторная адаптация гемодинамики в свою очередь ведет к повышению объема крови в левом желудочке, что приводит к увеличению конечного диастолического объема, что в свою очередь ведет к дилатации сердца. Увеличение радиуса левого желудочка и повышение сократительного напряжения в его стенке обуславливают более высокую энергетическую потребность при работе дилатированного желудочка [19]. При этом необходимость в кислороде миокардом будет увеличена, а эффективность работы снижена. Пропульсивная способность сердца снижается вследствие истощения резервных возможностей миокарда, соответственно ей прогрессирует тяжесть клинической картины сердечной недостаточности, формируется смешанная сердечная недостаточность в результате миокардиодистрофии и перегрузки левого желудочка [19]. Таким образом, компенсаторная олигоцитемическая гиперволемиа при анемии является дополнительной нагрузкой для миокарда и при резком ослаблении его сократительной функции может привести к декомпенсации кровообращения [19]. Следует учесть, что особенности эхокардиографических параметров левого желудочка, связанные с анемией, были установлены при сочетании ИБС и хронической сердечной недостаточности III функционального класса. У больных с анемией в отличие от пациентов без таковой выраженная сердечная недостаточность не ассоциировалась с увеличением конечного диастолического размера левого желудочка и значительным снижением фракции изгнания, то есть доминировала диастолическая дисфункция [19].

Длительное увеличение сердечного выброса при анемии приводит к ремоделированию артерий эластического типа, что способствует прогрессированию гемодинамических нарушений, ухудшению условий работы сердца и прогрессированию атеросклероза [19].

Причинами анемии у пациента кардиологического профиля могут быть все факторы, характерные для общей популяции. Однако, если

рассматривать группу больных с прогрессирующими ССЗ и, в первую очередь, с ХСН, можно выделить следующие состояния.

1. Анемия за счет гемодилюции (псевдоанемия). Данная причина анемии связана с избыточной задержкой жидкости, что приводит к «разведению» крови и характерна для пациентов с повышенным объемом плазмы (ХСН, ХПН, беременность). Установлено, что у пациентов с систолической ХСН псевдоанемия встречается чаще (в 41% случаев), чем при диастолической дисфункции, при которой данный вид анемии фиксируется почти в 3 раза реже (12%) [7].

2. Анемия за счет недостатка железа/витаминов. При ХСН подвергаются изменениям практически все органы и ткани, в том числе желудочно-кишечный тракт. При изучении биоптатов тонкой кишки обнаружено существенное увеличение количества коллагена в слизистом слое в виду повышенной секреции альдостерона по сравнению с контролем, что, в свою очередь, ведет к активации фибробластов и синтезу коллагена [123], также из-за периваскулярных отложений коллагена увеличивается расстояние от энтероцитов до капилляров [123], и чрезмерная продукция лейкотриена  $P_2$  приводит к выраженной атрофии ворсинок, что предрасполагает к спазму сосудов в стенке кишки и локальной гипоксии [123].

Все это значительно ухудшает всасывание основных веществ, в том числе витаминов и микроэлементов, участвующих в кроветворении. Наиболее часто страдает обмен железа [149,147]. Распространенность железодефицитного состояния при ХСН зависит от критериев определения [212]. В среднем, можно говорить о высоком распространении у больных ХСН как абсолютного (определяемого как уровень ферритина  $<100$  мг/л и процента сатурации трансферина  $<20\%$ ), так и функционального дефицита железа (определяемого как уровень ферритина  $>100$  мг/л и процента насыщения трансферина  $<20\%$ )

[212]. В среднем процент пациентов с ХСН с наличием железодефицита варьирует в пределах 35-40% [149].

3. Хроническая болезнь почек (ХБП). ХБП сопровождается сниженной продукцией эритропоэтина в почках. А при ХСН за счет снижения сердечного выброса закономерно страдает почечный кровоток, приводя к гипоксии и повреждению почечной ткани [76]. Сочетание анемии, ХБП и ХСН D.S.Silverberg и соавторами предложили называть кардиоренальным анемическим синдромом, каждое из трех составляющих которого ухудшает течение остальных двух.

4. Анемия хронических заболеваний. Анемия, возникающая у пациентов с инфекцией, воспалением, неоплазиями, хронической почечной недостаточностью и продолжающаяся более 1–2 мес, обозначается как анемия хронических заболеваний (АХЗ) – «анемия воспаления», «цитокинопосредованная анемия». Характерной чертой этого типа анемии является сочетание пониженного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [211].

Установлено, что в основе АХЗ лежит иммуноопосредованный механизм: цитокины и клетки РЭС вызывают изменения в гомеостазе железа, продукции эритропоэтина, пролиферации эритроидных предшественников и продолжительности жизни эритроцитов [211]. В частности, ИЛ-6 стимулирует выработку гепсидина. Этот пептидный гормон относится к медиаторам врожденного иммунитета, и его уровень в крови и моче увеличивается на фоне инфекции и воспалительного заболевания. Бактерицидные свойства гепсидина выражены из-за способности повреждать бактериальную мембрану [120; 213]. Помимо антибактериальной защиты гепсидин участвует в гуморальной регуляции метаболизма железа ввиду способности контроля захвата железа в тонком кишечнике и выхода его в плазму из энтероцитов, макрофагов, реутилизирующих железо, а также из печени. Гепсидин связывает основной



переносчик железа (белок ферропортин) из энтероцитов, макрофагов, клеток печени и способствует его интернализации и деградации [12; 36; 132; 161]. Усиленная продукция гепсидина в печени на фоне инфекции и воспаления, вызванная провоспалительными цитокинами, блокирует выход железа из макрофагов и его абсорбцию в кишечнике, что ведет к снижению его уровня в крови и в дальнейшем к анемии воспаления или анемии хронических заболеваний [4; 12; 36; 78; 132; 140]. При ХСН в крови пациентов определяется повышение уровня многих показателей, в частности, фактора некроза опухоли и интерлейкина-6, под воздействием которых и отмечаются вышеописанные изменения. В случае наличия ХСН данный вид анемии является самым распространенным и отмечается у 58% пациентов [33].

#### 5. Анемия, возникшая в следствие действия лекарств.

Применительно к кардиологической практике можно выделить несколько основных лекарственных воздействий, которые могут провоцировать возникновение и поддержание анемии:

- непосредственное подавление костного мозга (вплоть до апластической анемии) могут вызывать следующие лекарственные препараты: НПВС, цитостатики, мерказолил, метамизол (анальгин).

- невозможность восстановления присутствующего в пище трехвалентного железа до двухвалентного (всасывающегося во много раз быстрее, нежели трехвалентное) в связи с относительной гипоацидностью, обусловленной сопутствующим применением антисекреторных или антацидных препаратов.

- ингибция ангиотензинпревращающего фермента и антагонизм к рецепторам ангиотензина. Ввиду того, что ангиотензин-2 является мощным стимулятором синтеза эритропоэтина и эритропоэза, снижение его продукции и эффектов на фоне приема данных препаратов приводит к уменьшению продукции эритропоэтина и чувствительности к нему костного мозга [89; 116].

Причем снижение уровня гемоглобина наблюдается уже в течение первого года лечения [68; 122].

- повреждение слизистой желудка. Длительный прием аспирина и других НПВС может привести к гастропатиям, которые, в свою очередь, затрудняют всасываемость железа и витаминов, в частности, витамина В12.
- развитие метгемоглобинемии. Нитраты способны вызывать и привести к снижению кислородной емкости крови, однако этот эффект наблюдается в основном при использовании очень высоких доз [2; 160; 211].

Таким образом, наличие анемии является фактором, увеличивающим заболеваемость и смертность пациентов с ССЗ, ухудшает их качество жизни и повышает частоту госпитализаций [39; 46; 115; 120].

Определение типа этиопатогенетических факторов анемического синдрома пациентов лежит в основе выбора метода его коррекции. В частности, применение препаратов железа в условиях иммунной активации способствует высокой токсичности гидроксильных радикалов, которые могут вызвать повреждение тканей, эндотелиальную дисфункцию и увеличить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [140].

Однако следует учесть, что причинами анемического синдрома у пациентов с ХСН чаще является их комбинация [199].

### **1.3.2 Гемоконцентрация у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Определение, этиология, влияние на прогноз кардиальных пациентов**

Гемоконцентрация (сгущение крови) – увеличение гематокрита за счет увеличения количества форменных элементов либо в результате уменьшения объема плазмы [138].

Эритроцитоз – состояние, которое проявляется вследствие патологического процесса либо процесса, наследуемого по аутосомно-

рецессивному типу. Эритроцитоз характеризуется повышенным уровнем гемоглобина и количеством эритроцитов в крови. Эритроцитоз делится на следующие группы: первичный и вторичный. Первичный эритроцитоз встречается крайне редко, является генетически обусловленной патологией и характеризуется снижением чувствительности кислородных рецепторов почек к кислороду, а также увеличением уровня эритропоэтина [138].

Увеличение количества эритроцитов, с которыми сталкивается врач у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, носит вторичный характер и, как правило, является симптомом других болезней или патологических процессов. Устранение причин этих болезней или процессов приводит к ликвидации вторичных эритроцитозов без проведения специального лечения [138].

Вторичные абсолютные эритроцитозы — состояния, характеризующиеся увеличением числа эритроцитов в единице объёма крови в результате активации эритропоэза и выхода избытка эритроцитов из костного мозга в сосудистое русло [54; 55; 138]. Непосредственная причина вторичного абсолютного эритроцитоза — повышенное образование эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток. Наиболее часто это обуславливает, как правило, хроническая гипоксия любого генеза. Гипоксия является важнейшим фактором, стимулирующим продукцию эритропоэтина. В связи с этим эритроцитоз является обязательным симптомом как экзогенных гипоксических состояний (нормобарических и гипобарических), так и эндогенных (респираторной гипоксии — при снижении объёма альвеолярной вентиляции; циркуляторной — вследствие недостаточности кровоснабжения органов и тканей; гемической — в результате снижения кислородной ёмкости крови; тканевой — в связи со снижением эффективности биологического окисления). Эритроцитоз при гипоксии носит адаптивный характер [54; 55; 138]. Среди причин вторичного эритроцитоза также выделяют ишемию почки

или обеих почек, реже печени, селезёнки (при кистах в них, отёке, стенозе артерий, воспалении) и опухолевый рост, сопровождающийся избыточной продукцией эритропоэтина (например, новообразования почки — гипернефромы, печени, селезёнки, матки).

Вторичные относительные эритроцитозы характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови без активации их продукции в костном мозге и без повышения их абсолютного числа в крови.

Причиной вторичных относительных эритроцитозов в первую очередь является снижение объёма плазмы крови при потере организмом жидкости (диарея, рвота, плазморрагия при ожоговой болезни, лимфоррагия), либо выброс в циркулирующую кровь эритроцитов из органов и тканей, депонирующих их (при стресс-реакции, острой гипоксии, гиперкатехоламинемии). Это обуславливает развитие полицитемической гиповолемии [54; 55; 138].

У пациентов с кардиоваскулярной патологией, в частности ИБС и ХСН в виду особенностей течения основного заболевания, а также в результате воздействия лечения (диуретическая терапия) возможно развитие как абсолютного, так и относительного эритроцитоза.

В исследованиях CARDIA и Dutch Nutrition Surveillance System установлено, что у лиц с повышенным уровнем гемоглобина частота встречаемости факторов риска сердечно-сосудистых осложнений выше по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели красной крови [5]. По некоторым данным наличие абсолютного эритроцитоза способствует росту числа тромботических сосудистых осложнений, а также острых сердечно-сосудистых осложнений [5; 47; 48; 99; 137; 157; 176-179; 192], что не подтверждается в других исследованиях [94; 139].

О влиянии эритроцитоза на плазменный гемостаз в доступной литературе имеются данные, полученные при проведении исследования на животных, где отмечается, что эритроцитоз не приводит к тромбоэмболическим осложнениям

во всех исследованных органах в любом возрасте. Также выявлено, что увеличение эритроцитов ингибирует образование тромбов и продлевает время формирования сгустка скорее всего из-за механического вмешательства красных кровяных клеток с формированием сгустков тромбоцитов. Животные с эритроцитозом показали увеличение уровня окиси азота в крови, которые могут препятствовать сужению сосудов и активации тромбоцитов. Активность плазменной коагуляции у данных животных была значительно ниже, чем у контрольных [74].

С повышением уровня гемоглобина в ряде исследований отмечалось уменьшение степени гипертрофии левого желудочка [3; 19], что опровергалось другими авторами [133; 200]. По данным Silverberg D.S. и ряда других исследователей [207] у пациентов с застойной ХСН и легкой анемией терапия эритропоэтином и препаратами железа в среднем в течение 11 месяцев с достижением нормального уровня гемоглобина (120 г\л и более) на фоне неизменной терапии ХСН приводила к увеличению фракции выброса, улучшению функционального класса по NYHA, снижению скорости прогрессирования почечной недостаточности, уменьшению потребности в диуретиках и снижению частоты госпитализаций. Есть сведения о снижении смертности у пациентов с тяжелой ХСН при увеличении уровня гематокрита. В частности, при разделении пациентов на группы с уровнем гематокрита <35%, 35-40% и >40% уровень смертности составил 34%, 27% и 22% соответственно.

Имеются данные об ассоциации гемоконцентрации улучшении выживаемости пациентов с ХСН [136; 137; 152]. Увеличение уровня гематокрита было благоприятным прогностическим маркером по частоте клинических событий, повторных госпитализаций в когорте пациентов как с острой, так и с хронической сердечной недостаточностью [136; 137; 152].

## 1.4 Резюме

Проблема коморбидности в практике кардиолога встает наиболее остро при увеличении возраста пациента. Наличие сочетания взаимовлияющих и, как правило, взаимоотягощающих состояний отрицательным образом сказывается на прогнозе больных с кардиоваскулярной патологией. В связи с этим изучение взаимосвязи сопутствующих заболеваний на сегодняшний день остается очень актуальным вопросом. В частности, это касается анемического синдрома у пациентов с ИБС, который является независимым фактором риска неблагоприятного исхода у данного контингента больных [25; 120; 143], наряду с ФП, которая достоверно увеличивает частоту госпитализаций пациентов и смертность больных [15; 29; 80; 97; 128; 144; 153; 173; 208]. Многочисленные данные литературы по изучению проблемы влияния этих нозологий на кардиоваскулярный риск пациентов свидетельствуют об их роли на сегодняшний день. Однако противоположное изменение красной крови – эритроцитоз, которое нередко встречается у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в особенности у пациентов с ФП, изучено недостаточно. В настоящее единое мнение о его влиянии на прогноз и кардиоваскулярный риск в современной литературе отсутствует и требует дальнейшего исследования.

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Контингент обследованных больных

Исследование проводилось на базе факультетской терапевтической клиники Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Всем пациентам с ишемической болезнью сердца (n=231), поступившим с 1/09/2010 по 30/12/2010 в отделение, соответствующим критериям включения, выполнено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. После анализа критериев исключения в исследование вошли 160 больных, 103 имели ФП (группа исследования) и 57 пациентов – без нарушений ритма (группа сравнения).

Критерии включения для всех больных: возраст 50 лет и старше, совместное наличие ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Диагноз ИБС включал в себя следующие формы заболевания: стенокардию напряжения II-III функциональных классов, перенесенный более 2-х месяцев назад инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию (ИКМП). Диагноз ИБС устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания, результатов нагрузочной пробы, данных электрокардиографии (ЭКГ) или эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), данных коронарографии [127]. Диагноз ИКМП включал сочетание клинических данных (признаки ХСН), подтвержденных результатами ЭхоКГ (увеличение размеров полости левого желудочка, снижение сократительной функции сердца ( $ФВ \leq 35\%$ ), признаки декомпенсации кровообращения), при атеросклеротическом поражении коронарных артерий, выявленном при коронарографии. ХСН I-IV функционального классов определялась при наличии характерных симптомов (одышка, утомляемость и ограничение физической активности, наличие отеков

н/конечностей), оценивалась по классификации NYHA. Функциональный класс уточнялся с помощью пробы с 6-минутной ходьбой [126; 135; 203].

В исследовании учитывались любые формы фибрилляции предсердий (ФП): пароксизмальная, персистирующая и постоянная. Наличие ФП у пациентов подтверждалось данными ЭКГ, результатами Холтеровского мониторирования.

Критерии исключения для всех пациентов: заболевания ревматической природы, инфекционный миокардит (острая и перенесенная форма), острые или обострение хронических воспалительных заболеваний любых органов на момент обследования, клинически манифестные гипотиреоз, тиреотоксикоз и аутоиммунный тиреоидит, состояния, которые очевидно могли привести к анемическому синдрому.

Из исследования не исключались пациенты, у которых в анамнезе имелись заболевания ЩЖ (в том числе лица с прооперированной ЩЖ), клинически находящиеся в состоянии эутиреоза и не требующие лечения на момент исследования.

Все пациенты в зависимости от наличия ФП были разделены на две группы. Группу больных с ФП составили 103 человека, группу с синусовым ритмом – 57 пациентов.

Обследования проводились на добровольной основе с согласия пациентов. Информация о больных собиралась в ходе собеседования и на основании истории болезни.

Плановую медикаментозную антиаритмическую терапию пациенты группы исследования получали антиаритмическими препаратами II-IV классов в зависимости от формы ФП, клинических показаний и противопоказаний. Учитывая направленность исследования (изучение кардиальной и гематологической патологии), наибольшее внимание среди всех средств уделялось ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРАII), способным при



длительном приеме вызывать подавление синтеза эритропоэтина [122; 123]. Также следует отметить, что среди пациентов с фибрилляцией предсердий, только 3 человека длительно получали пероральный антикоагулянт (варфарин). В связи с затруднениями при получении информации о получаемой терапии на амбулаторном этапе, учитывались только те препараты, которые принимались на момент исследования (табл. 2.2). Основная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.1.

Таблица 2.1.

## Клиническая характеристика обследованных пациентов

	Группа исследования n=103	Группа сравнения n=57	Всего n=160	Значимость различий между группами, p
Средний возраст, годы*	68,5 (±8,1)	66,8 (±9,0)	67,9 (±8,4)	>0,05
Женщины**	69 (67%)	42 (73%)	111 (69%)	>0,05
Длительность ФП, годы*	6,4(±8,2)	0	-	
Длительность ИБС, годы*	10,1(±9,1)	8,7 (±8,8)	9,5 (±8,9)	>0,05
Длительность АГ, годы*	13,3 (±9,0)	13,5 (±12,5)	13,4 (±10,2)	>0,05
Длительность ХСН, годы*	6,2 (±6,2)	6,2 (±5,9)	6,2 (±6,1)	>0,05
Перенесенный ИМ**	34 (33%)	38 (67%)	72 (45%)	<0,05
Стенокардия напряжения**	46 (45%)	24 (42%)	70 (44%)	>0,05
ИКМП**	23 (22%)	5 (9%)	28 (18%)	>0,05
ХСН I-II ФК**	33 (32%)	19 (33%)	52 (33%)	>0,05
ХСН III-IV ФК**	70 (68%)	38 (67%)	108 (68%)	>0,05

\* Примечание: M(±SD); \*\* – число пациентов с данным признаком и их доля среди больных этой группы.

Возраст пациентов в исследовании от 50 до 85 лет и в среднем составил 67,9 (±8,4) лет. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту и

полу (см. табл. 2.1). Длительность наличия основных сердечно-сосудистых заболеваний между пациентами двух групп существенно не различалась, однако, наблюдались некоторые отличия по формам ИБС между группами (см. табл. 2.1). Перенесенных инфарктов было несколько больше в группе с синусовым ритмом, однако использование многомерного статистического анализа позволило в дальнейшем исключить влияние этого фактора на выявленные закономерности. Все пациенты обследовались после клинической стабилизации заболевания в среднем через 7-10 дней после поступления в стационар, что делает группы сопоставимыми. Выявлено, что 2/3 пациентов вне зависимости от наличия у них ФП имели ХСН III и IV функциональных классов, отличий по длительности ее наличия также обнаружено не было. По формам фибрилляции предсердий отмечалось следующее распределение пациентов: с постоянной формой фибрилляцией предсердий выявлен 31 больной (30% больных группы с ФП), с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий – 33 пациента (32%) и персистирующей ФП составило 39 человек (38%). Длительность аритмического анамнеза в группе исследования в среднем составила 6,4 года ( $\pm 8,2$  года). По принимаемой терапии группы были сопоставимы (см. табл 2.2).

Таблица 2.2

## Принимаемая терапия пациентов в зависимости от наличия ФП.

	Доля пациентов с синусовым ритмом, (%)	Доля пациентов с ФП, (%)	p
1	2	3	4
Аспирин (75-100 мг/сут)	100	94	>0,05
Варфарин (5 мг\сут)	0	6	>0,05
иАПФ	64	70	>0,05
Бета-блокатор	63	69	>0,05
Блокатор кальциевых каналов(дигидропиридинового ряда)	24	18	>0,05

1	2	2	3
Блокатор кальциевых каналов(недигидропиридинового ряда)	7	10	>0,05
Диуретик петлевой	32	35	>0,05
Статины	78	72	>0,05
Кордарон	0	15	<0,05
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (сартаны)	22	24	>0,05
Дигоксин, (0,125-0,25 мг/сут)	8	12	>0,05
Верошпирон 25 мг/сут	12	15	>0,05

## 2.2. Методы исследования

Обязательное обследование больных включало лабораторный анализ крови и трансторакальную ЭхоКГ.

### 2.2.1 Лабораторное исследование крови

При поступлении в стационар у всех пациентов проводилось исследование общего анализа крови, которое включало в себя следующие показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, гематокрита, цветной показатель, проводился подсчет составляющих лейкоцитарной формулы. У каждого пациента проводился забор крови, которая помещалась в пробирку с прокоагулянтом и в последующем подвергалась центрифугированию в течение 15 минут в режиме 1500 оборотов в минуту. Полученная плазма пациента распределялась в 3 стерильные закрывающиеся пробирки объемом 1 мл каждая. Хранение образцов плазмы осуществлялось в морозильной камере при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$ . Лабораторный анализ выполнялся для всех пациентов централизованно и включал определение:

1. ферритина;
2. фолиевой кислоты (ФК);
3. витамина В12 (витВ12);

4. N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP);
5. С-реактивногно белка высокочувствительного (С-РБвч);
6. трийодтиронина (Т3св);
7. общего холестерина (ОХ);
8. антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО);
9. свободного тироксина (Т4св);
10. тиреотропного гормона (ТТГ)

Для определения показателей ОАК использовался гематологический анализатор Beckman coulter Act 5 diff (США),

Определение ферритина, С-РБвч и общего холестерина проводилось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens, США).

Для исследования использовались наборы реактивов (Siemens, США):

1. Ферритин, набор «Ferritin», кат.№ L2KFE2. Диапазон измерения 0,4-1500 нг/мл. Референсный интервал для мужчин 28-365 нг/мл, для женщин 5-148 нг/мл.

2. С-РБвч, набор «High Sensitivity CRP», кат.№ L2KCR2. Диапазон измерения 0,2-150 мг/л. Референсный интервал < 11 мг/л.

Определение фолиевой кислоты и витамина В12 проводилось иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, США). Для исследования использовались наборы реактивов (Siemens, США):

1. Фолиевая кислота, набор «Folic Acid», кат.№ LKFO1. Диапазон измерения 0.5 – 24 нг/мл (1.1 – 54 нмоль/л). Референсный интервал 3 – 17 нг/мл.

2. Витамин В12, набор Vitamin B12, кат.№ LKVB1. Диапазон измерения 100 – 1000 пг/мл (74 – 885 пмоль/л). Референсный интервал 174 – 878 пг/мл.

Определение NT-proBNP проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов NTproBNP-ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Анализ проведен в соответствии с инструкциями к набору реагентов, учет результатов реакции проводился на микропланшетном фотометре Multiscan Ascent (Thermo Electron Corporation, Финляндия). Обработка данных и вычисление концентраций аналитов выполнен с использованием программы “Ascent Software™ ver.2.6” (Thermo Labsystems, Финляндия). Диапазон измерения 20-35000 пг/мл. Референсные значения: < 200пг/мл.

Определение ТТГ, Т3св, Т4св и АТ к ТПО проводилось на автоматическом анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, США) иммунохемилюминесцентным методом, использовались следующие наборы реактивов (Siemens, США):

1. ТТГ, набор «Rapid TSH», кат. №: LKRT5, серия: LKRT50329. Диапазон измерения 0,01 – 75 мМЕ/л. Референсный интервал: 0,4 – 4,0 мМЕ/л.
2. Т3св, набор «Free T3», кат. №: LKF31, серия: LKF310258. Диапазон измерения 1,5 – 61,0 пмоль/л. Референсный интервал: 2,3 – 6,3 пмоль/л.
3. Т4св, набор «Free T4», кат. №: LKF45, серия: LKF450346. Диапазон измерения 3,9 – 77,2 пмоль/л. Референсный интервал: 10,3 – 24,4 пмоль/л.
4. АТ к ТПО, набор «Anti-TPO Ab», кат. №: LKT01, серия: LKTO10230. Диапазон измерения 7,0 – 1000,0 МЕ/мл. Референсный интервал: менее 35 МЕ/мл.

### **2.2.3 Трансторакальная ЭхоКГ**

Исследование выполнялась на аппарате Vivid 3 Pro vingmed technology (General Electric, США) в двухмерном и М-модальном режимах. Оценивалась сократительная функция сердца, признаки гипертрофии стенок и дилатации камер, диастолическая функция левого желудочка, состояние клапанного аппарата. В соответствии с поставленными целями при анализе результатов ЭхоКГ учитывались следующие параметры:

1. размеры камер сердца: левое предсердие (ЛП разм.), правое предсердие (ПП разм.), левый желудочек (ЛЖ): конечно-систолический (КСР лж) и конечно-диастолический (КДР лж);
2. объем полости ЛЖ: конечно-систолический (КСО лж) и конечно-диастолический (КДО лж – оценивался по Simpson);
3. толщина миокарда: правого желудочка (ПЖ ст.) и левого желудочка (ЛЖ) в диастолу: задней стенки (ЗСЛЖ д) и межжелудочковой перегородки (МЖП д),
4. Фракция выброса ЛЖ (оценивалась по Sympson);
5. признаки диастолической дисфункции левого желудочка.
6. состояние клапанного аппарата.

### **2.3. Статистика**

Обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel 97-2003, Statistica 6.0 [69]. Распределение данных проверялось на нормальность, применялось математическое ожидание (M), доверительный интервал, стандартное отклонение. В случае ненормального распределения данных для оценки выборки использовались среднее геометрическое, минимальное и максимальное значения, квартили вариационного ряда. Для сравнения выделенных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), а также таблицы сопряженности и критерии Хи-квадрат и Фишера.

### ГЛАВА 3

## ОТКЛОНЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ДРУГИХ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

### 3.1. Особенности показателей красной крови у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП

Для выявления связи между изменениями показателей красной крови и наличием ИБС в сочетании с нарушением ритма была проведена сравнительная оценка их встречаемости в группах исследования и сравнения. Пациенты в зависимости от наличия ФП были разделены на две группы. Всем больным выполнен общеклинический анализ крови. Полученные результаты приведены в табл. 3.1.

Таблица 3.1.

Показатели общеклинического анализа крови у обследуемых пациентов в зависимости от пола и наличия ФП; (M±SD)

Исследуемая нозология в зависимости от пола Исследуемый Показатель	Синусовый ритм		ФП		Достоверность зависимости показателей, р*	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	От ФП	От Пола
	n=20	n=37	n=36	n=67		
Эритроциты*10 <sup>12</sup> /л	4,34±0,63	4,55±0,54	4,96±0,63	4,71±0,51	<0,05	>0,05
Лейкоциты*10 <sup>9</sup> /л	6,83±1,4	6,87±1,86	7,74±2,31	6,81±1,51	>0,05	>0,05
Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л	271,6±88,6	322,28±111,86	275,12±71,2	311,04±79,24	>0,05	>0,05
Гемоглобин, г/л	128,33 ±21,86	128,45±13,97	145,83±17,64	134,56±11,24	<0,05	<0,05
Гематокрит,%	39,43±5,8	41,4±4,5	46,53±4,77	42,75±4,04	<0,05	<0,05

\*Примечание к таблице 3.1: от ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; от Пола – зависимость показателя от пола.

При детальном анализе оказалось, что средний уровень показателей красной крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) в группе пациентов с ФП превышал верхнюю границу нормы. Среднее количество лейкоцитов и тромбоцитов было в пределах нормальных значений и существенно не различалось между группами пациентов. Кроме того, уровень гематокрита у большинства больных с ФП (64%) превышал норму, в то время как у больных без аритмии – в 38% случаев. Таким образом, наличие у пациентов ИБС достаточно часто сопровождается признаками гемоконцентрации, а наличие нарушений ритма увеличивает эту распространенность в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Встречаемость гемоконцентрации у пациентов с ФП не зависела от ее формы ( $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что причиной высокого уровня эритроцитов в данном случае вряд ли может быть потеря жидкости в ответ, например, на диуретическую терапию, поскольку, во-первых, группы были сопоставимы по принимаемой терапии, во-вторых, отсутствует соответствующее повышение концентрации других форменных элементов крови. Таким образом, вероятнее всего имеется вторичный абсолютный эритроцитоз. Непосредственная причина данного типа эритроцитоза — повышенное образование эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток. Наиболее часто это наблюдается при хронической гипоксии любого генеза. Гипоксия является важнейшим фактором, стимулирующим продукцию эритропоэтина. В связи с этим эритроцитоз является обязательным симптомом как экзогенных гипоксических состояний (нормобарических и гипобарических), так и эндогенных (респираторной гипоксии — при снижении объема альвеолярной вентиляции; циркуляторной — вследствие недостаточности кровоснабжения органов и тканей; гемической — в результате снижения кислородной ёмкости крови; тканевой — в связи со снижением эффективности биологического окисления) [54; 55; 138]. Выявленные изменения у исследуемой категории



пациентов наиболее вероятно обусловлены циркуляторной гипоксией, и эритроцитоз носит адаптивный характер.

Также у 23% больных с синусовым ритмом отмечена анемия. При сочетании ИБС и нарушения ритма снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина встречается в 17% случаев, что вполне соответствует описанному в современной литературе распространению анемии у пациентов с ИБС, которое составляет от 10% до 30% [6; 44; 66; 147; 197].

При анализе распространенности выявленных изменений общего анализа крови у пациентов с ИБС в зависимости от наличия нарушения ритма отмечено распределение их встречаемости, которое отражено на рис. 3.1.

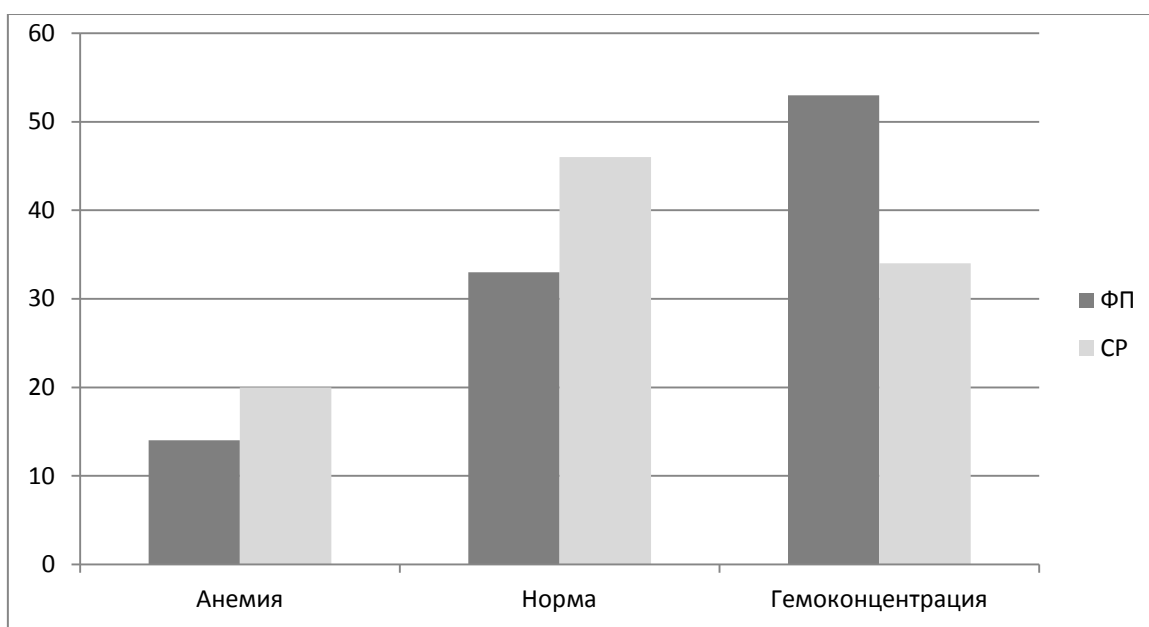


Рис. 3.1 Встречаемость (%) анемии, нормальных значений гемоглобина и гемоконцентрации у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП

Таким образом, отсутствие изменений в общем анализе крови наблюдается у пациентов наиболее часто с синусовым ритмом, однако и анемический синдром у данной категории пациентов встречается чаще, чем при нарушении ритма. При фибрилляции предсердий по распространенности превалирует гемоконцентрация. У трети пациентов (34%) со стабильной ИБС без нарушения

ритма выявляются признаки гемоконцентрации, а наличие ФП увеличивает встречаемость в 1,7 раза. Наиболее часто отсутствие изменений в общем анализе крови наблюдается у пациентов с синусовым ритмом, однако и анемический синдром у данной категории пациентов встречается чаще.

### 3.2 Клинические особенности пациентов с ИБС и ФП

Проведен анализ встречаемости сопутствующей патологии, в частности, заболеваний, потенциально влияющих на гемопоз, у пациентов с нарушением ритма и без признаков аритмии. Четкой связи встречаемости различных сопутствующих заболеваний, за исключением патологии щитовидной железы, среди пациентов с ФП и без аритмий не выявлено. В целом можно заметить, что пациенты с ФП имеют даже меньшее количество интеркуррентных заболеваний, чем больные без нарушений ритма, это касается таких заболеваний как бронхиальная астма (БА), хронический панкреатит и холецистит. Однако, обсуждая вопросы встречаемости заболеваний, мы можем говорить лишь о тенденции в связи с относительно небольшим количеством пациентов.

Таблица 3. 2

Интеркуррентные заболевания у больных с ИБС и АГ (n=160) в зависимости от наличия ФП

	Группа с ФП	Группа Без ФП	p
Количество больных	103	57	-
Заболевания щитовидной железы*	18(17,5%)	2(3,5%)	<0,05
Бронхиальная астма*	2 (2%)	4(7%)	>0,05
Хронический бронхит, в т.ч. ХОБЛ*	4 (4%)	2 (4%)	>0,05
Хронический пиелонефрит*	13(13%)	10(17%)	>0,05
Сахарный диабет*	10 (10%)	7 (13%)	>0,05
Хронический холецистит*	29(28%)	29 (50%)	<0,05
Хронический панкреатит*	13 (13%)	15 (27%)	>0,05

\* Примечание к табл. 3.2 - указаны число пациентов с данным признаком и их доля среди больных этой группы.

В доступной литературе были обнаружены сообщения о более высокой встречаемости ИБС у пациентов с хронической болезнью почек [8; 183], которая некоторыми авторами упоминается как фактор высокого риска осложнений ИБС [111]. Однако при этом упоминаний об ассоциации ФП с хроническим пиелонефритом не отмечено. Наличие взаимосвязи между ИБС и заболеваниями билиарного тракта достаточно хорошо изучена [20; 21; 23; 24; 27; 38; 40; 47]. Наличие общности клинико–лабораторных показателей липидного спектра крови при билиарной патологии и ИБС предполагают общность факторов риска их развития. В настоящее время установлено, что заболевания желчевыводящих путей и ИБС имеют много общих факторов риска: избыточное употребление жирной и высококалорийной пищи, малоподвижный образ жизни, ожирение, гиперхолестеринемия и другие [20; 21; 24]. По мнению Trijs и соавт. (1990), липиды сыворотки крови, измеряемые в различные периоды развития билиарной патологии, могут быть слабым отражением истинной дислипидемии в критическое время образования желчных камней [31]. Также возможно, полученные данные свидетельствуют о наличии общих факторов риска или патологического субстрата, способствующих появлению указанных состояний.

Связующим звеном сочетания патологии билиарной системы и кардиоваскулярных заболеваний может служить наличие синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ), фенотипические и клинические проявления которого значительно варьируют по степени выраженности [21; 24; 42; 65]. Наличие малых аномалий развития сердца (в том числе проводящей системы), нарушения процессов образования импульсов и проведения возбуждения у этих пациентов способствуют более частому развитию аритмий, в том числе ФП [42; 61; 62; 64; 65; 113; 179]. Не

последнюю роль при этом играют весьма распространенные у этих больных расстройства со стороны вегетативной нервной системы [21; 24; 42], сопровождающиеся гиперсимпатикотонией с нарастанием уровня катехоламинов и/или повышенной симпатической реактивностью [42; 65; 92; 113]. Более того, некоторые исследователи [28; 65] находят у пациентов с ИБС достоверную взаимосвязь между наличием ФП и выраженностью клинических проявлений ДСТ.

Однако клинические проявления синдрома недифференцированной ДСТ, как правило, носят системный характер и затрагивают все органы. В частности, для мочевыделительной системы среди прочих изменений характерно более частое наличие нефроптоза, который приводит к дополнительному изгибу мочеточников, нарушающему нормальный отток мочи [42], а для желчевыводящей системы – наличие изменений в области шейки ЖП и пузырного протока. К таковым относят аномалии желчного протока (S-образный, узкий, извитый, отхождение от боковой стенки пузыря), перегибы шейки ЖП, изменения стенок шейки ЖП и пузырного протока (аденоматоз, аденомиоматоз), приводящие к гипокинетической дискинезии с застоем желчи и увеличением ее вязкости. Двигательная активность билиарной системы также регулируется парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной и эндокринной системами. Такая кооперация обеспечивает синхронизированную последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и сфинктерного аппарата. Дисфункция же вегетативной нервной системы, которая имеется при ДСТ, отражается на работе желчевыводящих путей. В совокупности с нарушениями иммунной защиты [42] вышеперечисленные механизмы значительно повышают риск развития хронического холецистита у таких пациентов.

Однако, статически значимое снижение встречаемости хронического холецистита при ФП, возможно, связано с гиперсимпатикотонией, которая

ведет к усилению работы билиарной системы, что способствует меньшему застою желчи.

Таким образом, у пациентов с ИБС и АГ выявлена ассоциация между наличием ФП и изменением частоты встречаемости некоторых сопутствующих заболеваний. Так, среди больных с ФП обнаружена достоверно более высокая частота выявления патологии ЩЖ и меньшая встречаемость хронического холецистита. Последнее вряд ли обуславливает большую встречаемость гемоконцентрации при ФП.

### **3.3 Показатели красной крови в зависимости от клинических особенностей ИБС у больных с ФП**

Отклонение показателей красной крови, выявленные у больных с ФП, могут быть связаны не только с наличием самого нарушения ритма, но и с другими патологическими состояниями сердечнососудистой системы, а также с экстракардиальными изменениями, предрасполагающими как к ФП, так и к сдвигам в гемопоэзе. К таковым следует, во-первых, отнести ХСН и другие характеристики тяжести ИБС, а во вторых, половые особенности и состояние щитовидной железы [91]. В современной литературе имеются данные о наличии признаков гемоконцентрации у пациентов с ИБС в сочетании с повышенной функциональной активностью щитовидной железы, в том числе субклиническим гипертиреозом [204]. Принимая во внимание участие тиреоидных гормонов в эритропоэзе, а также в формировании нарушения ритма для выявления возможной взаимосвязи между наличием изменений красной крови и сопутствующих заболеваний, была проведена сравнительная оценка их встречаемости в группах. Полученные результаты представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3

Встречаемость изменений красной крови у пациентов в зависимости от пола и клинических особенностей

Изменения показателей красной крови Клинические особенности пациентов	Анемия, %	Норма, %	Гемоконцентрация, %	Р*
Мужской пол	25,0	12,5	62,5	>0,05
Женский пол	16,36	30,91	52,73	
ИМ в анамнезе	19,44	38,89	41,67	<0,05
ИМ нет	18,60	13,95	67,44	
Стенокардия напряжения	16,67	27,78	55,56	>0,05
Стенокардии напряжения нет	19,67	24,59	55,74	
ХСН III-IV ФК	18,18	25,45	56,36	>0,05
ХСН I-II ФК	20,83	25,0	54,17	
Увеличение ЩЖ	16,67	20,83	62,5	>0,05
Увеличения ЩЖ нет	20,0	27,27	52,73	
Многоузловой зоб	13,51	21,62	64,86	>0,05
Узловой зоб	23,81	28,57	47,62	

\*Примечание: р\* – зависимость изменений показателей красной крови от пола и сопутствующей патологии.

Статистически значимой зависимости изменений ОАК от пола, наличия патологии щитовидной железы, ХСН и стенокардии выявлено не было. Единственным параметром, значительно влияющим на встречаемость отклонений показателей красной крови, является наличие инфаркта миокарда в анамнезе. Отмечено, что у пациентов с отсутствием инфаркта миокарда гемоконцентрация встречается чаще, чем у пациентов без такового.

Учитывая наличие высокой встречаемости эритроцитоза при ФП, для уточнения наличия влияния данной патологии в сочетании с инфарктом

миокарда на показатели крови проведено исследование среднего уровня гематокрита как основного показателя гемоконцентрации у пациентов с изолированным ИМ, ФП, а также при их сочетании. Результаты представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4

Уровень гематокрита (%) в зависимости от наличия нарушения ритма и перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе обследованных пациентов;  
(M±SD)

Наличие нарушения ритма	Синусовый ритм	ФП	Достоверность зависимости показателей, р*	
	n=57	n=103	От ФП	От ИМ
Исследуемая нозология				
Инфаркт миокарда	41,0±4,9	43,84±6,4	<0,05	>0,05
Отсутствие инфаркта миокарда	40,8±4,7	44,4±3,6	<0,05	>0,05

\*Примечание: от ФП – зависимость уровня гематокрита от наличия ФП;

От ИМ – зависимость показателя от наличия перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

Многофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) продемонстрировал отсутствие значимого сочетанного «влияния» комбинации наличия ФП с перенесенным ИМ, застойной ХСН и наличием стенокардии на уровень гемоглобина, гематокрита и эритроцитов. Иными словами фактор ФП независимо от указанных клинических характеристик взаимосвязан с показателями красной крови у больных с ИБС.

Распределение отклонений от нормы в ОАК у пациентов с наличием и отсутствием инфаркта миокарда в зависимости от сочетания с ФП представлен на рис. 3.2.

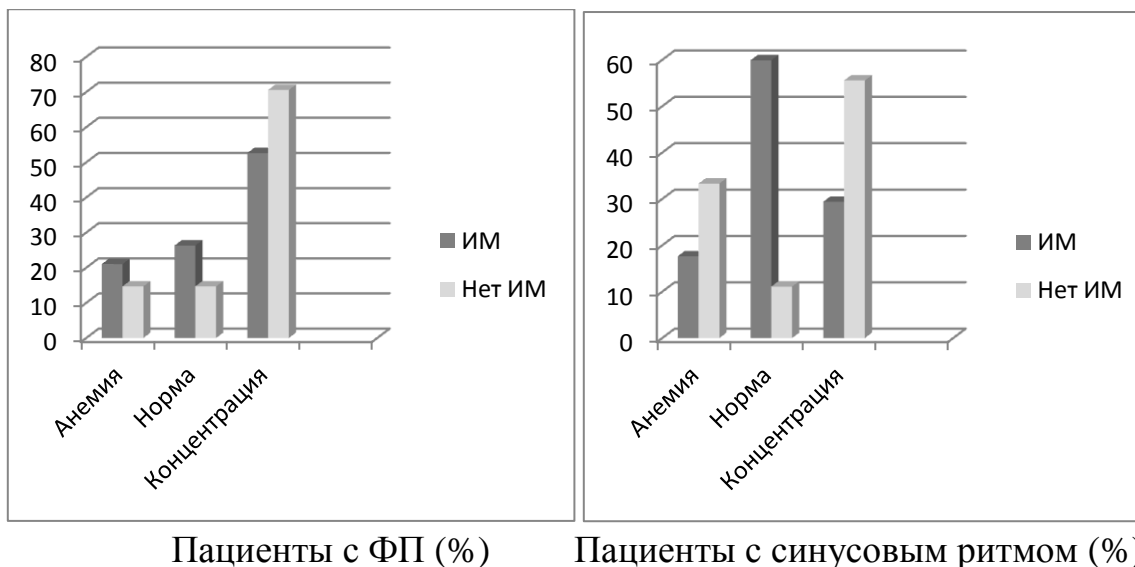


Рисунок 3.2. Частота встречаемости анемии, нормальных показателей ОАК и гемоконцентрации у пациентов в зависимости от наличия ИМ в анамнезе.

Соответственно при отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе вне зависимости от наличия или отсутствия нарушения ритма наблюдается наибольшая встречаемость гемоконцентрации. Данный факт можно объяснить тем, что при наличии увеличения количества эритроцитов как основных компонентов механизма транспортировки кислорода к тканям снижается риск острой ишемии миокарда у пациентов с ИБС.

Для выявления зависимости изменений показателей красной крови с показателями систолической функции левого желудочка (ЛЖ) проведен анализ параметров полученных при ЭХО-кардиографии, которые представлены в табл. 3.5. Взаимосвязи показателей красной крови и сократимости миокарда ЛЖ в подгруппе больных с ФП не установлено. Многофакторный анализ также не выявил значимых «взаимодействий» между наличием ФП и характеристиками ЛЖ в отношении влияния на показатели красной крови. Следовательно, с учетом исследования клинических и эхокардиографических параметров можно полагать, что взаимосвязь между ФП и уровнем гематокрита в крови не зависит от



тяжести сердечной недостаточности. Очевидно, имеются другие внекардиальные механизмы, обуславливающие выявленную нами зависимость.

Таблица 3.5.

Основные параметры ЭХО-КГ пациентов в зависимости от наличия изменений красной крови; (M±SD)

Исследуемый показатель	Анемия	Норма	Концентрация	Достоверность зависимости показателей, р*	
				От ФП	От ИМ
Исследуемая нозология	n=17	n=20	n=66		
ФВ, %	57,58±11,93	60,88±10,71	58,32±10,83	>0,05	>0,05
КСР, мм	3,5±0,86	3,56±0,87	3,54±0,82	>0,05	>0,05
КСО, мл	54,58±34,96	46,64±22,74	54,58±35,17	>0,05	>0,05

\*Примечание: от ФП – зависимость показателя от наличия ФП; От ИМ – зависимость показателя от наличия перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

### 3.4 Резюме

У пациентов с ИБС и АГ выявлена ассоциация между наличием ФП и изменением частоты встречаемости некоторых сопутствующих заболеваний. Так, среди больных с ФП обнаружена достоверно более высокая частота выявления патологии ЩЖ и меньшая распространенность хронического холецистита.

При отсутствии инфаркта миокарда в анамнезе вне зависимости от наличия или отсутствия нарушения ритма наблюдается наибольшая выявляемость гемоконцентрации. Данный факт вполне возможно объяснить тем, что увеличение количества эритроцитов как основных компонентов механизма

транспортировки кислорода к тканям, снижается риск острой ишемии миокарда у пациентов с ИБС.

## ГЛАВА 4

### ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГЕМОГЛОБИНА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС С ПОМОЩЬЮ ИЗУЧЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОПОЭЗ

#### 4.1. Основные характеристики анемического синдрома у пациентов с ИБС

В целом в 16% случаев у первично обследуемых пациентов выявлена анемия (по критериям ВОЗ).

Причинами анемии у пациентов кардиологического профиля могут быть все факторы, характерные для общей популяции. Однако если рассматривать группу больных с прогрессирующими ССЗ и в первую очередь с ХСН, можно выделить следующие состояния, способствующих развитию анемического синдрома.

- Недостаток железа/витаминов. При ХСН подвергаются изменениям практически все органы и ткани, в том числе желудочно-кишечный тракт. В среднем процент пациентов с ХСН с выявленным железодефицитом варьирует в пределах 35-40% [212].

- Гемодилюция (псевдоанемия). У пациентов с систолической ХСН псевдоанемия встречается чаще (в 41% случаев), с диастолической дисфункцией данный вид анемии фиксируется почти в 3 раза реже (12%) [19].

- Наличие хронических заболеваний. Характерной чертой этого типа анемии является сочетание пониженного уровня железа сыворотки с достаточными его запасами в ретикулоэндотелиальной системе (РЭС) [33]. Проблема патогенеза анемии у пациентов с ИБС в основном изучалась на примере больных с ХСН [6; 66; 147; 197]. Категория пациентов с ИБС и ФП в целом имеет те же патогенетические звенья развития анемического синдрома,

однако, учитывая наличие влияния нарушения ритма на изменения показателей красной крови, имеет свои особенности.

- Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается сниженной продукцией эритропоэтина в почках. При ХСН за счет снижения сердечного выброса будет страдать почечный кровоток, приводя к гипоксии и повреждению почечной ткани [149]. Такое сочетание анемии, ХБП и ХСН D.S.Silverberg и соавт. предложили называть кардиоренальным анемическим синдромом, каждое из трех составляющих которого ухудшает течение остальных двух.

- Действие лекарств. Применительно к кардиологической практике можно выделить несколько основных лекарственных воздействий, которые могут провоцировать возникновение и поддержание анемии:, которые более подробно изложены в Главе 1.

Выбор исследуемых показателей, отражающих как возможную причину, так и выраженность анемии у пациентов, основан на их непосредственной роли влиять на эритропоэз.

У всех обследованных пациентов с ИБС и анемическим синдромом средняя концентрация ферритина, витамина В12 (витВ12) и фолиевой кислоты (ФК) не выходила за пределы нормальных значений. Более того, у данной категории пациентов средний уровень ФК и витамина В12 были несколько выше, чем у пациентов без анемии. Однако достоверное отличие отмечено только по уровню ФК ( $p=0,03$ ).

Учитывая большую вариабельность показателей у пациентов, с целью исключения влияния крайних величин на средний показатель использовалась непараметрическая статистика (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Лабораторные показатели у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП и анемии; Me (Q25;Q75)

Исследуемая нозология	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости показателей от		
	Норма	Анемия	Норма	Анемия	ФП	А	ФП+А
Количество пациентов	n=22	n=13	n=20	n=17	p	p	p
Показатель							
Ферритин, нг/мл	110(61,25; 147,5)	107(52,1; 125)	112(52,2; 143)	69,6(38,5; 205)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ФК, нг/мл	4,05(3,0; 5,97)	4,72(4,05; 5,55)	4,55(3,59; 5,93)	5,37(3,33; 5,72)	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Вит В12, пг/мл	324(209,5; 504,5)	352(253; 583)	252(175; 425)	396(192; 476)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А – зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

Таким образом, исследуемые показатели (ферритин, ФК, вит В12) у пациентов с анемией на фоне ИБС и ФП оказались в пределах нормы, что исключает «дефицитную» природу анемического синдрома у этой категории больных, и перекликается с данными о «недефицитном» происхождении анемии у большинства больных с ИБС [46].

Учитывая упоминание о частом развитии «псевдоанемии» за счет гемодилуции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [103], проведен статистический анализ уровня форменных элементов крови у пациентов с

выявленной анемией и без таковой в зависимости от наличия нарушения сердечного ритма (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Количество лейкоцитов и тромбоцитов у обследуемых пациентов в зависимости от наличия ФП и анемии; (M±SD)

Исследуемая нозология	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости показателей от		
	Нет анемии	Анемия	Нет анемии	Анемия	ФП	А	ФП+А
Показатель	n=22	n=13	n=20	n=17	p	p	p
Лейкоциты* 10 <sup>9</sup> /л	7,02±1,81	6,25±1,37	6,98±1,94	8,07±1,27	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Тромбоциты* 10 <sup>9</sup> /л	309,61±113,48	317,2±93,53	291,77±76,33	327,66±83,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А – зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

Как видно из таблицы, у пациентов с анемическим синдромом количество лейкоцитов и тромбоцитов существенно не изменяется. Напротив, при сочетании ФП с анемией имеется относительное их увеличение. Таким образом, в данном случае гемодилюция как причина развития анемического синдрома не подтвердилась, так как имеется изолированное снижение эритроцитов. Представляется, что ряд выявленных изменений можно рассматривать с точки зрения развития компенсаторных механизмов. Так, относительное повышение среднего уровня витаминов у пациентов с анемией, вероятно, могло иметь компенсаторный характер и быть связано со снижением процессов их утилизации.

Как маркер воспалительного процесса исследовался уровень С-реактивного белка. При общем (неспецифическом) ответе организма на воспалительные процессы, обусловленные инфекционными и неинфекционными заболеваниями такими как ревматоидный артрит, кардиоваскулярные заболевания, а также заболевания периферических сосудов, которые являются достаточно частой причиной развития анемического синдром, уровень данного показателя увеличивается [104-107].

Средний уровень СРБ у пациентов не превышал верхнюю границу нормы, однако у пациентов как с синусовым ритмом, так и при ФП в сочетании с анемией отмечается тенденция к увеличению уровня данного показателя (см. табл. 4.3). В данном случае уместно говорить лишь о тенденции, так как увеличение уровня СРБ в зависимости от анемии статистически недостоверно. Эта тенденция неслучайна, так как между больными с анемией и гемоконцентрацией в группе без ФП отмечена существенная ( $p=0,029$ ) разница, что дает возможность предположить иммуноопосредованный механизм анемии. Отсутствие повышения уровня лейкоцитов у пациентов с анемическим синдромом не дает возможности исключить воспалительный генез анемического синдрома, так как специфичность данного показателя при иммуновоспалительных процессах достаточно низка. Отсутствие дефицита веществ, участвующих в гемопоэзе и отсутствие признаков дефицита железа (основываясь на уровне ферритина, отражающего количество депонированного железа), косвенно может указывать на наличие анемии хронических заболеваний.

Таблица 4.3

Уровень С-реактивного белка высокой чувствительности у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП и анемии; М (Q25;Q75)

Исследуемая нозология	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости показателя от		
	Нет анемии	Анемия	Нет анемии	Анемия	ФП	А	ФП+А
Количество пациентов	n=22	n=13	n=20	n=17	p	p	p
Показатель							
С-РБ-вч, МГ/л	4,2 (1,0;8,2)	9,08 (1,54;21,8)	2,56 (1,16;6,72)	5,09 (2,07;8,69)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А – зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

По принимаемой терапии (особенно учитывались иАПФ, АРА как препараты влияющие на эритропоз) пациенты с выявленным анемическим синдромом и без такового были сопоставимы, что дает возможность в данном случае исключить влияние лекарственных средств на количество эритроцитов и уровень гемоглобина у данного контингента больных. Таким образом, основными особенностями выявленного анемического синдрома у пациентов является отсутствие дефицита основных элементов, участвующих в гемопоэзе. Отмеченная тенденция к повышению уровня С-реактивного белка высокой чувствительности у пациентов с анемическим синдромом как в сочетании с ФП, так и при синусовом ритме, дает возможность предположить иммуноопосредованный механизм анемии, что подтверждает у данной категории пациентов наличие анемии хронических заболеваний.



## 4.2 Изучение основных показателей, участвующих в гемопозе у пациентов с ИБС и ФП при сочетании с гемоконцентрацией

В современной литературе отсутствуют данные как о распространенности, так и механизмах развития гемоконцентрации у пациентов с ИБС.

Для уточнения генеза выявленного «сгущения» крови за счет эритроцитоза исследованы основные элементы, участвующие в гемопозе, которые представлены в таб. 4.4.

Таблица 4.4

Уровень ферритина, вит В12 и ФК у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП и гемоконцентрации (ГК); М (Q25;Q75)

Исследуемая нозология	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости показателей от		
	Нет Гемоконцентрации	Гемоконцентрация	Нет Гемоконцентрации	Гемоконцентрация	ФП	ГК	ФП+ГК
Количество пациентов	n=22	n=22	n=20	n=66	p	P	p
Показатель							
Ферритин, нг/мл	136,5 (85;152)	89,4 (52;144)	51,5 (42,0;96,4)	122,5 (71,0;175)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ФК, нг/мл	3,3 (2,3;4,0)	5,5 (4,3;6,2)	4,1 (2,9;4,9)	4,6 (3,6;5,9)	> 0,05	< <b>0,05</b>	> 0,05
Вит В12, пг/мл	368,0 (171;489)	281,0 (220;362)	203,0 (100,0;257)	249,5 (179;381)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание к табл. 4.4: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; ГК – зависимость показателя от наличия гемоконцентрации; ФП+ГК – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и гемоконцентрации.

Статистически значимого различия по уровню ферритина, вит В12 у пациентов с гемоконцентрацией и с нормальными показателями красной крови не выявлено. Уровень ФК у пациентов с гемоконцентрацией достоверно выше, чем у пациентов без признаков «сгущения крови», однако колебания данного показателя происходит в пределах референсных значений. Это свидетельствует о том, что причиной увеличенного количества эритроцитов, уровня гемоглобина и, как следствие, повышения уровня гематокрита не является повышение уровня элементов, непосредственно участвующих в эритропоэзе.

Исследовался уровень С-РБ вч и количество лейкоцитов у пациентов с выявленной гемоконцентрацией, результаты изложены в табл. 4.5.

Таблица 4.5

Уровень С-РБвч и количество лейкоцитов у пациентов в зависимости от наличия ФП и гемоконцентрации; (M±SD)

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов		
	Норма	Гемоконцентрация	Норма	Гемоконцентрация	ФП	ГК	ФП+ГК
Количество пациентов	n=22	n=22	n=20	n=66	p	p	p
Показатель							
С-РБ, мг/л	9,55±10,74	2,96±2,28	6,98±6,32	6,33±7,97	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,78±1,75	6,84±1,83	7,21±1,88	7,06±1,99	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание к табл. 4.5: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; ГК – зависимость показателя от наличия гемоконцентрации; ФП+ГК –

зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и гемоконцентрации.

У пациентов с ИБС гемоконцентрация сопровождается тенденцией к снижению С-РБ, особенно данное явление выражено у пациентов с синусовым ритмом. Достоверного различия по количеству лейкоцитов у пациентов с признаками сгущения крови и без таковых выявлено не было.

Выявленная гемоконцентрация у пациентов с ИБС не сопровождается увеличением основных показателей, участвующих в гемопоезе. Принимая во внимание, что увеличение гематокрита у обследуемых пациентов отмечено за счет эритроцитоза и определяется существенно чаще у пациентов с нарушением ритма, в частности при ФП, наиболее вероятная причина развития данного состояния является наличие гипоксии, что в свою очередь, согласно данным литературы [138; 55; 54], является мощным стимулятором эритропоеза.

#### **4.3. Резюме**

Выявленный анемический синдром у пациентов с ИБС не является следствием дефицита основных элементов, участвующих в гемопоезе (железо, ФК, вит В12), не развился в результате гемодиллюции, а соответствует критериям анемии хронических заболеваний.

Выявленная гемоконцентрация развилась за счет вторичного абсолютного эритроцитоза у данной категории пациентов в ответ на имеющуюся гипоксию, которая наиболее выражена у пациентов с ФП.

## ГЛАВА 5

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА С ОТКЛОНЕНИЯМИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС И ФП

Для выявления взаимосвязи между изменениями концентрации гемоглобина, количества эритроцитов и функциональным состоянием сердечнососудистой системы выбрано 3 основных направления исследования:

#### 1. Изменения липидного обмена.

Как индикатор данного вида обмена использовался уровень общего холестерина, который отражает риск сердечно-сосудистых событий [125; 154; 155; 162; 174; 189].

#### 2. Степень миокардиальной дисфункции.

Уровень NT-proBNP является одним из объективных параметров, отражающий наличие и степень миокардиальной дисфункции в широком диапазоне: от клинически бессимптомных легких форм до декомпенсированной стадии ХСН, а также учитывается в оценке изменения ее тяжести под воздействием лечения [17; 73; 84; 87; 90; 93; 108; 109; 163-169; 172; 180; 181; 188; 206; 209]. Этот показатель позволяет отследить неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН, а также мониторировать чувствительность пациентов с дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ) к проводимой терапии.

#### 3. Активность воспалительного процесса.

Одним из наиболее распространенных маркеров воспаления является С-реактивный белок высокой чувствительности [10; 104-107; 117; 118; 158].

### **5.1 Изменения параметров сердечнососудистого риска у пациентов в зависимости от наличия ФП и анемии**

С целью определения влияния анемии на показатели, отражающие кардиоваскулярный риск, в табл. 5.1 представлена их сравнительная характеристика в зависимости от наличия нарушения ритма.

Таблица 5.1

Параметры, отражающие кардиоваскулярный риск пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП и анемии; (M±SD), Me (Q25;Q75)

Исследуемая нозология	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости показателей от		
	Норма	Анемия	Норма	Анемия	ФП	А	ФП+А
Количество пациентов	n=22	n=13	n=20	n=17	p	p	p
Показатель							
Общий холестерин, ммоль/л	6,4±0,9	6,5±2,3	6,61±0,7	6,5±1,3	> 0,05	> 0,05	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	300,0 (100;1161)	968,0 (546;984)	1524,5 (929;2569)	4625,0 (2080;5584)	< <b>0,05</b>	< <b>0,05</b>	> 0,05
С-РБ, мг/л	5,73 (0,77;19,1)	9,0 (1,54;21,8)	2,51 (1,2;3,87)	5,09 (2,07;8,7)	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А – зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

Средний уровень NT-proBNP превышал норму во всех исследуемых группах. Минимальный уровень повышения NT-proBNP был получен у пациентов с синусовым ритмом и неизменными показателями красной крови. Наличие анемического синдрома у пациентов без нарушения ритма увеличивало среднюю концентрацию пептида в три раза. Аналогичная ситуация наблюдается у пациентов с ФП, то есть при анемии уровень NT-proBNP превышает средний уровень данного показателя у пациентов без изменений

характеристик красной крови в 3 раза. Таким образом, максимальные значения NT-proBNP (выше нормы в 40 раз) выявлены в группе пациентов с сочетанием ФП и анемии. У больных с ФП без изменений красной крови уровень натрийуретического пептида превышал норму почти в 15 раз.

Повышения NT-proBNP у пациентов с ФП является закономерным, так как чаще нарушение ритма имеется у пациентов с увеличенным размером левого предсердия. Именно расширение полостей сердца является стимулятором выработки данного пептида. Выявленные максимальные значения NT-proBNP у пациентов с анемией являются индикатором более выраженной миокардиальной дисфункции, что значительно ухудшает прогноз данной категории пациентов.

Средний уровень С-РБ у исследуемых пациентов не превышал норму. Однако, в рамках референсного диапазона прослеживается зависимость данного показателя от наличия анемии. В группе пациентов как с синусовым ритмом, так и с ФП при сочетании с анемическим синдромом наблюдается увеличение уровня С-РБ в 2 раза по сравнению с исходным. Эта тенденция не случайна, так как между больными с анемией и гемоконцентрацией в группе без ФП отмечена существенная ( $p=0,029$ ) разница, что вероятнее всего отражает патогенез анемии у данной категории пациентов, и более подробно описано в Главе 4.

Полученные результаты показывают наличие миокардиальной дисфункции у пациентов с ИБС, в большей степени это наблюдается у пациентов с ФП. Существенным отягощающим фактором является наличие анемического синдрома, при котором отмечаются максимальные показатели NT-proBNP. Изменения уровня маркера воспаления, вероятнее всего, отражает «воспалительный» генез анемии у обследованной категории пациентов.

## **5.2 Изменения параметров сердечно-сосудистого риска у пациентов в зависимости от наличия ФП и гемоконцентрации**

Для выявления влияния увеличения уровня гематокрита на показатели, отражающие кардиоваскулярный риск, в табл. 5.2 представлена их сравнительная характеристика в зависимости от наличия нарушения ритма.

Таблица 5.2.

Параметры, отражающие кардиоваскулярный риск пациентов с ИБС в зависимости от наличия гемоконцентрации (ГК) и ФП; (M±SD), Me (Q25;Q75)

Исследуемая нозология	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости показателей		
	Норма	Гемоконцентрация	Норма	Гемоконцентрация	ФП	ГК	ФП+ГК
Количество пациентов	n=22	n=22	n=20	n=66	p	p	p
Показатель							
Общий холестерин, ммоль/л	6,4±0,9	6,3±0,6	6,61±0,7	6,7±0,7	> 0,05	> 0,05	> 0,05
NT-proBNP, пг/мл	300,0 (100;1161)	151,0 (33,0;309,0)	1524,5 (929;2569)	1683,5 (582,0;2941,0)	< <b>0,05</b>	> 0,05	> 0,05
С-РБ, мг/л	5,73 (0,77;19,1)	2,2 (1,12;4,52)	2,51 (1,2;3,87)	3,38 (1,16;6,72)	> 0,05	> 0,05	< <b>0,05</b>

\*Примечание: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; ГК – зависимость показателя от наличия гемоконцентрации;

ФП+ГК – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и гемоконцентрации.

Средний уровень NT-proBNP у пациентов всех групп был выше нормы. У пациентов с синусовым ритмом и гемоконцентрацией уровень пептида ниже в 2 раза, чем у пациентов без изменений показателей красной крови и нарушения ритма. У больных с ФП средний уровень данного показателя существенно не зависел от наличия гемоконцентрации.

Средний уровень С-РБ не выходил за пределы нормальных значений, при этом необходимо отметить, что у пациентов с гемоконцентрацией он был значимо ниже, чем в группе больных с анемией ( $p < 0.05$ ) (рис.5.2).

У всех обследованных пациентов отмечалось увеличение уровня мозгового натрийуретического пептида. Однако, минимальное увеличение данного показателя определялось у пациентов с синусовым ритмом и гемоконцентрацией (рис. 5.1). При ФП уровень исследуемого показателя существенно повышался, но в отличие от больных с нормальным ритмом, увеличение уровня гематокрита существенно не отражалось на показателе миокардиальной дисфункции - уровне NT-proBNP.

Часть исследуемых лабораторных показатели кардиоваскулярного риска имеет зависимость от изменений наличия нарушения ритма и показателей красной крови.

Распределение значений NT-proBNP у пациентов с изменениями с различными показателями красной крови в зависимости от наличия ФП представлены на рис. 5.1.

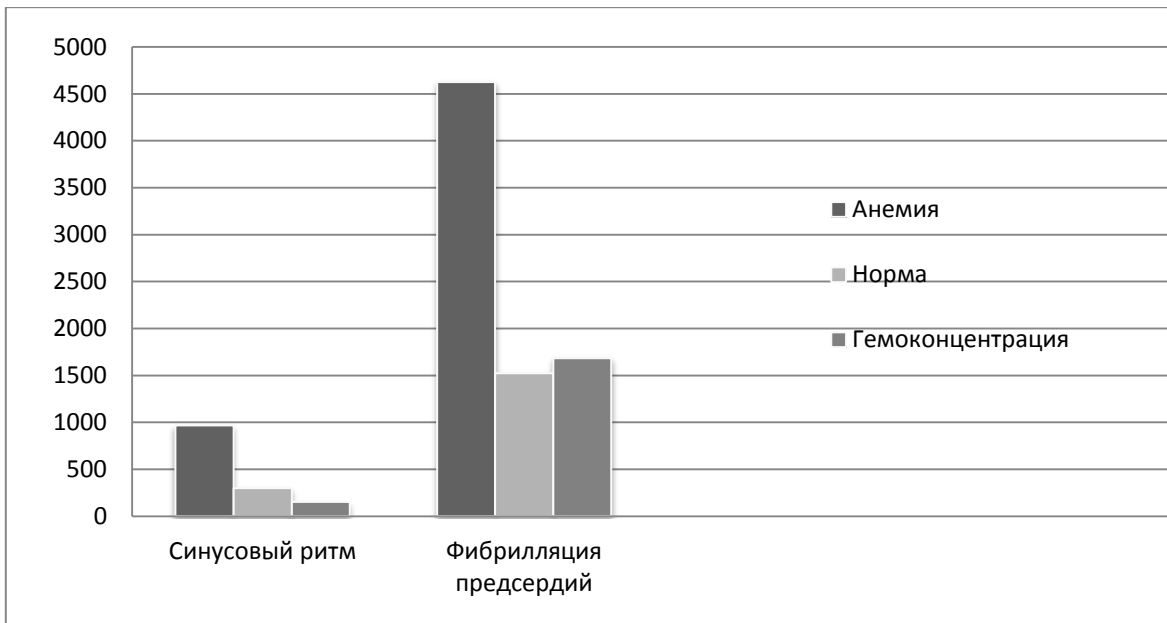


Рис. 5.1 Значения NT-proBNP (пг/мл) у пациентов с различными показателями красной крови в зависимости от наличия ФП



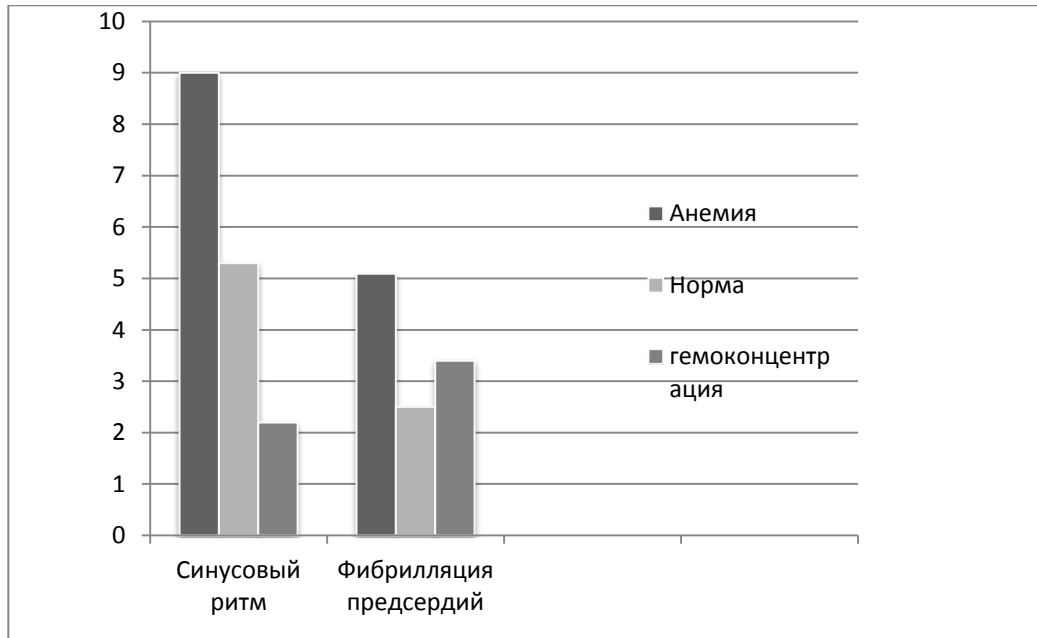


Рис. 5.2. Значения уровня С-РБ (мг/л) у пациентов с ИБС с различными показателями красной крови в зависимости от наличия ФП

### 5.3. Резюме

Миокардиальная дисфункция наиболее выражена при ФП, и степень ее выраженности существенно возрастает при сочетании с анемическим синдромом, при наличии гемоконцентрации изменения данной функции не отмечается. У пациентов без нарушения ритма с увеличением уровня гематокрита выявлено уменьшение степени выраженности сердечной недостаточности.

Таким образом, наличие анемического синдрома является отягощающим фактором течения ХСН. Наличие гемоконцентрации уменьшает проявление миокардиальной дисфункции и, вероятнее всего, при ХСН является приспособительным механизмом.

Выявленные изменения маркера воспаления свидетельствуют о наличии в патогенезе анемического синдрома у пациентов с ИБС «воспалительного» звена.

Также очевидно, что при наличии гемоконцентрации независимо от нарушения ритма выраженность воспалительного ответа значительно ниже, чем при анемии, в совокупности с динамикой показателей NT-proBNP у данной категории пациентов, что косвенно может свидетельствовать о положительном влиянии эритроцитоза на кардиоваскулярный риск.

## ГЛАВА 6

### ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ УРОВЕНЬ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИБС, ФП С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРАСНОЙ КРОВИ

#### 6.1 Тиреоидный статус пациентов с ИБС в зависимости от нарушения сердечного ритма

Для оценки тиреоидного статуса у пациентов использовались Т3св, Т4св и ТТГ. Выбор для анализа свободных фракций тиреоидных гормонов обусловлен тем, что именно они являются наиболее объективным показателем, отражающим функциональное состояние ЩЖ, поскольку, в отличие от общих фракций гормонов, являются величиной относительно постоянной для конкретного организма и определяют весь спектр гормональной тиреоидной активности [43; 86]. В рутинной практике зачастую из двух тиреоидных гормонов предпочтение отдается Т4св, который, в отличие от Т3, продуцируется только в ЩЖ (не может образовываться на периферии) и, таким образом, обладает большей специфичностью. Однако в редких случаях при гипертиреозе наблюдается изолированное повышение Т3св (Т3-тиреотоксикоз) [43; 86], и в этом случае определение Т3 имеет несомненную диагностическую ценность. Некоторые авторы указывают, что определение уровня обоих йодированных гормонов ЩЖ для выявления гипертиреоза особенно целесообразно у пациентов с узловым зобом и автономными узлами [101; 110]. С целью верификации клинических или субклинических случаев гипер- и гипотиреоза у больных, проводился анализ на ТТГ [95; 134; 210].

Для установления аутоиммунного поражения ЩЖ в качестве маркеров выбраны АТ к ТПО. По мнению некоторых исследователей [35], АТ к ТПО обладают большей чувствительностью при аутоиммунном поражении ЩЖ, чем АТ к тиреоглобулину.

У пациентов с ФП средний уровень Т4св оказался выше, чем у группы контроля (без нарушений ритма), что подтверждает данные литературы [15; 72; 95; 124; 134; 156]. Несмотря на то, что данный показатель не выходил за рамки нормальных значений, отличие статистически значимо. И в этом случае можно говорить об относительном повышении уровня Т4св в группе пациентов с ФП. Существенных отличий остальных исследуемых показателей (ТТГ, Т3св, антиТПО) у пациентов с ФП и без таковой не выявлено (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Показатели, отражающие функцию щитовидной железы у пациентов в зависимости от наличия ФП; M±SD

Наличие нарушения ритма Показатели	ФП n=103	Синусовый ритм n=57	p*
ТТГ, мМЕ/л	2,24±0,49	2,14±0,58	>0.05
Т4св, пмоль/л	18,17±7,85	15,17±2,74	<b>&lt;0,05</b>
Т3св, пмоль/л	4,63±1,43	4,54±0,73	>0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	75,21±205,33	98,69±188,67	>0,05

\*Примечание: p – зависимость показателя от наличия ФП

Несмотря на отсутствие показателей, выходящих за референсные значения, полученные результаты имеют достаточную значимость. Следует отметить, что субклинический гипертиреоз, при котором только уровень ТТГ выходит за нижнюю границу нормы, а концентрация тиреоидных гормонов остается в рамках референсного интервала, является фактором риска ФП и повышает вероятность ее развития по разным данным в 2-5 раз [96; 195; 198;

201; 205]. Вместе с тем очевидно, что патогенетическим триггером для развития аритмии могут служить только тиреоидные гормоны, концентрация которых увеличивается, но в рамках нормальных значений. Таким образом, само понятие «нормы» в этом случае становится условным. Общепринятые нормативы лабораторных показателей для гормонов ЩЖ и ТТГ являются универсальными. Метаболические и энергетические потребности взрослого организма различаются в зависимости от пола, возраста, антропометрических особенностей, физических нагрузок, наличия или отсутствия заболеваний и других факторов. Некоторым авторам удалось выявить взаимосвязь между высокими нормальными значениями Т4св и риском развития ФП [83; 141]. В одном из исследований на когорте пожилых лиц [83] была показана независимая ассоциация ФП с относительным повышением (в рамках нормальных значений) уровня Т4св. Также было выявлено, что нарастание уровня Т4св (в рамках нормы) на величину от 1 до 10 пмоль/л приводит к прогрессивному повышению относительного риска развития ФП в 1,08 – 2,17 раз [83]. Другие авторы в своих исследованиях [129; 141] использовали деление диапазона нормальных значений Т4св на равновеликие интервалы (квартили, квинтили) с дальнейшим последовательным изучением различных параметров ССС в рамках выделенных значений. В одном из приведенных исследований [129] коллектив авторов вводит понятие оптимального диапазона значений Т4св, которое представляется нам весьма целесообразным применительно к избранным категориям пациентов. Примечательно, что среди изучаемой когорты пожилых больных, страдающих ХСН, оптимальным диапазоном значений Т4св оказался второй квантиль референсного интервала (уровень Т4св 11,9-14,6 пмоль/л) [129]. При значениях свободного тироксина в рамках нижнего или 3-х верхних квинтилей отмечались более высокие лабораторные маркеры ХСН. Таким образом, для популяции больных, близких к изучаемой в нашем исследовании, оптимальные значения Т4св находятся ниже медианы

нормальных значений. В другом исследовании [141], которое было продольным, авторы выявили достоверно более высокий риск развития ФП у пациентов, имеющих уровень Т4св в рамках верхнего квартиля нормальных значений, чем у пациентов с уровнем Т4св в рамках нижнего квартиля.

В одном из исследований [129] на когорте пациентов с ХСН изучалась взаимосвязь между минимальными изменениями уровня Т4св в рамках нормы и нарушением функции ЛЖ. Коллективу авторов удалось обнаружить диапазон оптимальных значений Т4св для этой категории больных, в рамках которого маркеры хронической сердечной недостаточности были достоверно ниже. Уровень ТТГ  $<1,568$  мМЕ/л был ассоциирован с достоверно более высокой встречаемостью пароксизмальных форм ФП [100] у эутиреоидных пациентов. По мнению данных авторов, значения ТТГ  $<1,5$  мМЕ/л являются фактором риска по развитию ФП.

Таким образом, у пациентов с ФП отмечается относительное, но статистически значимое повышение уровня Т4св по сравнению с пациентами без нарушения ритма, что свидетельствует о более выраженной активности щитовидной железы у данной категории пациентов. Данные многочисленных исследований в области изучения аритмогенных свойств тиреоидных гормонов свидетельствуют о клинической значимости выявленных изменений и необходимости учитывать наличие возраста, пола и ассоциированных клинических состояний при трактовке результатов показателей тиреоидного статуса пациентов. Оценка функции ЩЖ у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями старших возрастных групп должна проводиться по особым нормативам, когда будут учитываться потенциально аритмогенные факторы, которые могут быть причиной развития ФП, ее частых рецидивов и резистентности к проводимой терапии.

## **6.2 Изучение тиреоидного статуса у пациентов с ИБС и ФП в зависимости от изменений показателей красной крови**

Учитывая наличие признаков изменения функциональной активности щитовидной железы и склонность к гемоконцентрации у пациентов при сочетании ИБС и ФП, а также, принимая во внимание способность тиреоидных гормонов влиять на гемопоэз, проведено исследование тиреоидного статуса у данной категории пациентов в зависимости от выявленных изменений показателей красной крови.

### **6.2.1 Изменение тиреоидного статуса пациентов с ИБС при сочетании ФП и анемического синдрома**

Получены следующие результаты. В подгруппе пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома средние значения Т4св, Т3св, а также ТТГ оказались несколько выше, чем у пациентов, имеющих ФП при нормальных показателях красной крови. Эти отличия для Т4св и ТТГ были статистически не значимы, и в данном случае уместно говорить лишь о тенденции к повышению уровня Т4св и ТТГ у пациентов с ФП и анемией. Однако зависимость показателей Т3св от наличия анемии оказалась достоверной (см. таблицу 6.2). Средний уровень антител к ТПО у пациентов обеих групп оказался выше нормы, процент больных с повышением этого показателя составил 18,9%. Учитывая большую вариабельность показателя анти ТПО у пациентов с целью исключения влияния крайних величин на средний показатель использовалась непараметрическая статистика. Данный вид статистического анализа показал достоверное увеличение уровня анти ТПО у пациентов в подгруппе с сочетанием анемии и ФП. В данной подгруппе медиана этого показателя составила 19 (9;98) МЕ/мл, в остальных подгруппах - 9 МЕ/мл. Результаты приведены в табл. 6.2.

Таблица 6.2

Показатели, отражающие функцию щитовидной железы и воспаление в зависимости от наличия мерцательной аритмии и анемического синдрома;

$M \pm SD$  или  $Me (Q25;Q75)$

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов*		
	Нет анемии	Анемия	Нет анемии	Анемия	ФП	А	ФП +А
Количество пациентов	n=22	n=13	n=20	n=66	P	p	p
Показатель							
ТТГ, мМЕ/л	1,67 (1,0;2,9)	1,34 (1,04;3,17)	2,11 (,96;2,93)	1,77 (0,05;2,92)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Т4св, пмоль/л	15,35± 2,84	14,45±2,36	17,38± 4,84	22,57± 16,65	< <b>0,05</b>	> 0,05	> 0,05
Т3св, пмоль/л	4,62±0,71	4,25±0,79	4,47±1,09	5,50±2,54	> 0,05	> 0,05	<b>0,05</b>
Антитела к ТПО, МЕ/мл	9 (9;167)	9 (9;9)	9 (9;9)	19 (9;98)	>0,05	>0,05	< <b>0,05</b>
С-РБ, мг/л	4,2 (1,0;8,23)	9 (1,54;21,8)	2,56 (1,16;6,72)	5,09 (2,07;8,69)	>0,05	>0,05	> 0,05

\*Примечание: ФП-зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; А-зависимость показателя от наличия анемии; ФП+А-зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и анемии.

Следует отметить, что среди пациентов с сочетанием ФП и анемии выявлены 2 случая гипертиреоза (Т3св=8,85 и 10,7 пмоль/л; Т4св=51,7 и 51,9 моль/л соответственно), которые не имели выраженных клинических



проявлений. У одного из этих пациентов отмечались признаки тиреоидита (Анти ТПО=1001 МЕ/мл).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ФП у пациентов отмечается относительно повышенная активность щитовидной железы. Данный факт объясняет частое развитие нарушений ритма на фоне тенденции к гипертиреозу. Однако, при сочетании анемического синдрома и фибрилляции предсердий, судя по уровню гормонов, активность железы становится еще выше. Установить причинно-следственные отношения между анемией, ФП и изменениями тиреоидного статуса на данном этапе не представляется возможным. Известная способность тиреоидных гормонов усиливать синтез эритропоэтина позволяет с некоторой степенью вероятности исключить вторичность анемии. То есть первоначальное развитие анемии, и в последующем компенсаторное увеличение уровня ТТГ, Т4св и Т3св. Повышение уровня гормонов можно рассматривать как закономерный ответ на наличие анемического синдрома по принципу обратной связи.

При этом тенденция к росту уровня ТТГ на фоне роста уровня Т3св, Т4св у пациентов с ФП и анемией также может свидетельствовать о возможной автономности щитовидной железы. Это в свою очередь является неблагоприятным фактором в прогностическом отношении, так как неконтролируемое повышение уровня гормонов щитовидной железы может привести к прогрессирующему ухудшению имеющейся сердечно-сосудистой патологии у пациентов.

Поскольку повышенная активность щитовидной железы в подгруппе больных с ФП и анемией ассоциировалась с повышением уровня Анти ТПО, то можно предположить, что это проявление одного процесса, в частности тиреоидита. Однако, уровень СРБ у данной подгруппы пациентов существенно не отличался от среднего уровня пациентов других подгрупп. Таким образом, предположение, что у пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома

воспалительные изменения в щитовидной железе более выражены, не получило веских доказательств. Повышение уровня антител к ТПО возможно, связано как раз с более высокой реакцией аутоиммунных механизмов на повышенную активность щитовидной железы.

Возможно и иное объяснение полученных результатов. Как известно, при анемии имеет место гипоксемия и, как следствие, в той или иной степени ишемия органов и тканей. Это приводит к нарушению их функций. Если рассматривать метаболизм тиреоидных гормонов, то их экскреция производится в основном почками, которые относятся к той группе органов, которые реагируют на снижение концентрации кислорода в циркулирующей крови в первую очередь. И увеличение уровня гормонов в крови может быть связано со снижением их утилизации в условиях анемии и более длительной циркуляцией их в периферической крови.

Таким образом, у больных с сердечно-сосудистой патологией сочетание фибрилляции предсердий и анемии ассоциируется с повышенной активностью щитовидной железы и отдельными признаками тиреоидита.

### **6.3 Изменение тиреоидного статуса у пациентов с ИБС в зависимости от наличия ФП и признаков гемоконцентрации**

Анализируя показатели, характеризующие функцию щитовидной железы у пациентов, имеющих гемоконцентрацию, отмечена тенденция к снижению ТТГ как при наличии ФП, так и при ее отсутствии ( $p > 0,05$ ). Уровень Т4<sub>св</sub> был достоверно ниже у пациентов с ФП в комбинации со «сгущением» крови в отличие от пациентов с ФП без признаков гемоконцентрации. Показатели Т3<sub>св</sub> существенно не отличались у пациентов всех подгрупп. Особого внимания заслуживают выявленные изменения анти ТПО, самый высокий уровень которого отмечен у пациентов с ФП. Однако при сочетании ФП с гемоконцентрацией имеется значительное снижение показателя Анти ТПО

( $p < 0,05$ ). У больных ИБС, имеющих синусовый ритм, напротив гемоконцентрация сопровождается увеличением показателей АнтиТПО (табл. 6.3).

Таблица 6.3

Показатели, отражающие функцию щитовидной железы и воспаление, в зависимости от наличия мерцательной аритмии и гемоконцентрации;  $M \pm SD$

Исследуемые показатели	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий		Достоверность зависимости от факторов		
	Нет ГК	ГК	Нет ГК	ГК	ФП	ГК	ФП+ ГК
Количество пациентов	n=22	n=22	n=20	n=66	p	p	p
Показатель							
ТТГ, мМЕ/л	2,29±1,68	1,47±0,96	2,46±2,67	2,17±1,57	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Т4св, пмоль/л	15,28±2,41	15,38±2,41	22,02±13,69	16,78±2,28	< 0,05	> 0,05	> 0,05
Т3св, пмоль/л	4,55±0,73	4,46±0,62	5,07±2,29	4,42±0,82	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Антитела к ТПО, МЕ/мл	72,55±121,50	101,8±195,77	159,51±283,60	10,94±6,65	> 0,05	> 0,05	< 0,05
С-РБ, мг/л	9,55±10,74	2,96±2,28	6,98±6,32	6,33±7,97	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,78±1,75	6,84±1,83	7,21±1,88	7,06±1,99	> 0,05	> 0,05	> 0,05

\*Примечание к табл. 6.3: ФП – зависимость показателя от наличия фибрилляции предсердий; ГК – зависимость показателя от наличия гемоконцентрации; ФП+ГК – зависимость показателя от сочетанного влияния факторов фибрилляции предсердий и гемоконцентрации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в случае сочетания нарушения ритма и гемоконцентрации имеются признаки снижения функциональной активности щитовидной железы. Известная способность тиреоидных гормонов усиливать синтез эритропоэтина позволяет предположить первичное развитие гемоконцентрации, что по механизму обратной связи привело к подавлению активности щитовидной железы с уменьшением выработки гормонов. Тенденция к снижению показателей ТТГ при снижении уровня Т3, Т4, может свидетельствовать о возможной автономности щитовидной железы.

Поскольку относительно сниженная активность щитовидной железы в подгруппе больных с ФП и гемоконцентрацией ассоциировалась с уменьшением уровня Анти ТПО, то можно предположить, некоторое подавление иммунных механизмов гемоконцентрацией.

Таким образом, при сочетании ФП и гемоконцентрации отмечается относительное снижение функциональной активности щитовидной железы, что, вероятнее всего, является следствием механизма обратной связи, который запускается наличием «сгущения» крови.

#### **6.4 Резюме**

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ФП у пациентов отмечается относительно повышенная активность щитовидной железы.??? Данный факт является закономерным и объясняет частое развитие нарушений ритма на фоне тенденции к гипертиреозу.

При наличии изменений показателей красной крови функция щитовидной железы меняется закономерным образом (согласно способности тиреоидных гормонов усиливать эритропоэз [204]) по механизму обратной связи. То есть, при анемическом синдроме отмечаются признаки относительно повышенной функциональной активности щитовидной железы при гемоконцентрации наблюдается относительное ее снижение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца на сегодняшний день лидирует как в распространенности, так и в структуре смертности и достигает максимума у лиц пожилого возраста [44; 213]. Существенно влияет на клиническую картину, течение и прогноз ИБС наличие коморбидных состояний, количество которых с увеличением возраста возрастает [62]. В частности это касается состояний, способных усугубить имеющуюся ишемию миокарда. При этом целесообразно выделить патологические изменения со стороны красной крови, как представителей группы внесердечных факторов, усиливающих ишемию миокарда [102]. Не менее важной проблемой является нарушение ритма, в частности фибрилляция предсердий (ФП), что также значительно отягощает течение и прогноз кардиальной патологии, является независимым фактором риска смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной ХСН [92; 188]. Среди пациентов кардиологического профиля достаточно часто встречаются больные с сочетанием ФП и изменениями показателей красной крови. В настоящее время взаимосвязь и взаимовлияние механизмов развития этих состояний изучена недостаточно. В том числе это касается и такого важного фактора развития ФП как нарушение функции щитовидной железы. Известно, что эндокринная система играет важную роль в регуляции эритропоэза. Исходя из высокой распространенности сочетания кардиоваскулярных заболеваний, в частности ИБС, ХСН, ФП и изменений показателей красной крови, а также существенную вероятность их взаимного влияния, выбрано направление исследования, цель которого установить клиничко – диагностическое значение изменений показателей красной крови у пациентов при сочетании ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий. На основании полученных результатов разработать рекомендации по ведению данной категории пациентов.

Задачами исследования стали анализ встречаемости изменений показателей красной крови у больных в зависимости от наличия ФП, уточнение возможных причин для развития выявленных изменений, а также изучение лабораторных показателей, характеризующих уровень регуляции функционирования щитовидной железы и количества тиреоидных гормонов в зависимости от выявленных изменений параметров красной крови, а также их взаимосвязи с лабораторно – инструментальными показателями, характеризующими степень выраженности кардиальной патологии.

В работе проводилось комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ИБС, АГ и ХСН. Исследование проводилось на базе факультетской терапевтической клиники Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ.

В рамках данной работы обследован 231 пациент, проходивших лечение в условиях стационара. После анализа критериев исключения в исследование вошли 160 больных: 103 человек с ФП и 57 пациентов без нарушений ритма. В исследовании учитывались любые формы ФП: пароксизмальная, персистирующая и постоянная. Наличие ФП у пациентов подтверждалось данными ЭКГ. В исследование включались пациенты 50 лет и старше, имеющие совместное наличие ИБС, АГ и ХСН. Диагноз ИБС устанавливался на основании типичной клинической картины заболевания и при необходимости подтверждался данными ЭКГ, результатами Холтеровского мониторирования или ЭхоКГ. ХСН фиксировалась при наличии характерных симптомов (одышка, утомляемость и ограничение физической активности, наличие отеков н/конечностей), оценивалась по классификации NYHA, функциональный класс уточнялся с помощью пробы с 6-минутной ходьбой. Из исследования исключались пациенты у которых заболевания с высокой вероятностью могли привести к анемии.

Обследование больных включало: общеклинический анализ крови, некоторые гуморальные маркеры, характеризующие выраженность сердечно-сосудистой патологии (NT-proBNP, С-РБвч), трансторакальную ЭхоКГ, УЗИ ЩЖ и лабораторный анализ крови на определение функции щитовидной железы (ТТГ, Т4св, Т3св), антитиреоидные антитела (АТ к ТПО). Лабораторные и инструментальные исследования проводились по стандартной методике, интерпретация результатов осуществлялась по общепринятым нормативам.

Возраст пациентов в исследовании колебался от 50 до 85 лет и в среднем составил 67,9 ( $\pm 8,4$ ) лет. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту. Длительность ИБС, АГ среди больных обеих групп существенно не различалась. Две трети пациентов вне зависимости от наличия у них ФП имели ХСН III и IV функциональных классов. Никаких отличий по ее длительности также обнаружено не было.

При анализе встречаемости изменений параметров красной крови у пациентов, ИБС достаточно часто сопровождается признаками гемоконцентрации, а наличие нарушений ритма увеличивает эту распространенность в 1,7 раза. Необходимо отметить, что причиной высокого уровня эритроцитов в данном случае вряд ли может быть потеря жидкости в ответ, например, на диуретическую терапию, поскольку, во-первых, группы были сопоставимы по принимаемой терапии, во-вторых, отсутствует соответствующее повышение концентрации других форменных элементов крови. Таким образом, имеется вторичный абсолютный эритроцитоз. Непосредственная причина данного типа эритроцитоза — повышенное образование эритропоэтина и/или повышение чувствительности к нему эритроидных клеток. Наиболее часто это наблюдается при хронической гипоксии любого генеза, что в данном случае обусловлено наличием ФП и ХСН. Анемия выявлена у 23% больных с синусовым ритмом. При сочетании ИБС и нарушения ритма снижение количества эритроцитов и уровня



гемоглобина встречаются в 17% случаев, что вполне соответствует описанному в современной литературе распространению анемии у пациентов с ИБС, которое составляет от 10% до 30%.

При оценке взаимосвязи изменений показателей красной крови с клиническими особенностями основного заболевания, а также коморбидных состояний пациентов статистически значимой зависимости изменений ОАК от пола, наличия патологии щитовидной железы, ХСН и стенокардии выявлено не было. Единственным параметром, значительно влияющим на встречаемость отклонений показателей красной крови, является наличие инфаркта миокарда в анамнезе. Отмечено, что у пациентов с отсутствием инфаркта миокарда гемоконцентрация встречается чаще, чем у пациентов без такового.

При определении возможных механизмов развития отклонений параметров ОАК у пациентов исследовались одни из основных показателей, участвующих в эритропоэзе. Уровень ферритина, ФК, и вит В12 у пациентов с анемией на фоне ИБС и ФП оказались в пределах нормы, что исключает «дефицитную» природу анемического синдрома у этой категории больных. Количество лейкоцитов и тромбоцитов у данной категории больных существенно не изменяется. Напротив, при сочетании ФП с анемией имеется относительное их увеличение, что позволяет исключить гемодилюцию как причину развития анемического синдрома. Отмеченная тенденция к повышению уровня С-реактивного белка высокой чувствительности у пациентов с анемическим синдромом как в сочетании с ФП, так и при синусовом ритме дает возможность предположить иммуноопосредованный механизм анемии.

Статистически значимого различия по уровню ферритина, вит В12 и ФК у пациентов с гемоконцентрацией и с нормальными показателями красной крови не выявлено. Это свидетельствует о том, что причиной увеличенного количества эритроцитов, уровня гемоглобина и как следствие, повышения

уровня гематокрита не является повышение уровня элементов, непосредственно участвующих в эритропоэзе, что подтверждает влияние гемической гипоксии на уровень эритроцитов.

Для установления ассоциации анемии и гемоконцентрации с параметрами сердечно-сосудистого риска исследовались уровень общего холестерина, С-РБ высокой чувствительности и NT-proBNP. Средний уровень мозгового натрийуретического пептида превышал норму во всех исследуемых группах. Минимальный уровень повышения NT-proBNP был получен у пациентов с синусовым ритмом и неизменными показателями красной крови. Наличие анемического синдрома у пациентов без нарушения ритма увеличивало среднюю концентрацию пептида в три раза. Выявленные максимальные значения NT-proBNP (в 40 раз выше верхнего референсного значения) у пациентов с анемией и ФП являются индикатором более выраженной миокардиальной дисфункции, что значительно ухудшает прогноз данной категории пациентов.

Средний уровень С-РБ у исследуемых пациентов не превышал норму. Однако, в рамках референсного диапазона прослеживается зависимость данного показателя от наличия анемии. В группе пациентов как с синусовым ритмом, так и с ФП при сочетании с анемическим синдромом наблюдается увеличение уровня С-РБ в 2 раза по сравнению с исходным. Что вероятнее всего отражает патогенез анемии у данной категории пациентов.

Наличие гемоконцентрации у пациентов без нарушения ритма ассоциировалось со снижением уровня NT-proBNP в 2 раза в сравнении с пациентами с нормальными показателями ОАК. При наличии ФП уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с эритроцитозом и без него достоверно не отличался.

Таким образом, миокардиальная дисфункция наиболее выражена при ФП, и степень ее выраженности существенно возрастает при сочетании с

анемическим синдромом. Наличие гемоконцентрации не сопровождалось изменением данной функции. У пациентов без нарушения ритма с увеличением уровня гематокрита выявлено уменьшение степени выраженности сердечной недостаточности.

При наличии гемоконцентрации, независимо от нарушения ритма, выраженность воспалительного ответа значительно ниже, чем при анемии, в совокупности с динамикой показателей NT-proBNP у данной категории пациентов, что косвенно может свидетельствовать о положительном влиянии эритроцитоза на кардиоваскулярный риск.

Для оценки тиреоидного статуса у пациентов использовались Т3св, Т4св и ТТГ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ФП у пациентов отмечается относительно повышенная активность щитовидной железы. Однако, при сочетании анемического синдрома и фибрилляции предсердий, судя по уровню гормонов, активность железы становится еще выше. Известная способность тиреоидных гормонов усиливать синтез эритропоэтина позволяет с некоторой степенью вероятности исключить вторичность анемии. Вероятнее всего первоначальное развитие анемии, и в последующем компенсаторное увеличение уровня ТТГ, Т4св и Т3св. То есть, повышение уровня гормонов, которое можно рассматривать как закономерный ответ на наличие анемического синдрома.

Тенденция к росту уровня ТТГ на фоне роста уровня Т3св, Т4св у пациентов с ФП и анемией также может свидетельствовать о возможной автономности щитовидной железы, что в свою очередь, является неблагоприятным фактором в прогностическом отношении, так как неконтролируемое повышение уровня гормонов щитовидной железы может привести к прогрессирующему ухудшению имеющейся сердечнососудистой патологии у пациентов. Уровень СРБ у данной подгруппы пациентов существенно не отличался от среднего уровня пациентов других подгрупп.

Таким образом, предположение, что у пациентов с сочетанием ФП и анемического синдрома воспалительные изменения в щитовидной железе более выражены, не получило веских доказательств. Повышение уровня антител к ТПО могло быть связано как раз с более высокой реакцией аутоиммунных механизмов на повышенную активность щитовидной железы.

При сочетании ФП и гемоконцентрации отмечается относительное снижение функциональной активности щитовидной железы, что вероятнее всего является следствием механизма обратной связи, который запускается наличием «сгущения» крови.

В целом проведенное исследование показало высокую встречаемость тиреоидной патологии среди пациентов с ИБС и АГ старших возрастных групп, особенно при наличии ФП. Было выявлено относительное повышение функциональной активности ЩЖ среди кардиоваскулярных больных с ФП, что также ассоциировалось с изменением лабораторно-инструментальных показателей, характеризующих степень выраженности кардиальной патологии.

Таким образом, была показана клиническая значимость изменений основных показателей красной крови, которые оказывают влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний и способны менять степень кардиоваскулярного риска. В связи с этим важным практическим аспектом проведенного исследования является значимость своевременного выявления у пациентов кардиологического профиля отклонений показателей красной крови для определения необходимости и возможностей коррекции. Использование полученных результатов может улучшить клинические характеристики и прогноз данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий гемоконцентрация за счет эритроцитоза встречается в 1,7 раза чаще, чем у больных без нарушений ритма ( $p < 0,05$ ); по встречаемости анемии подобных особенностей не отмечено.

2. Выявленный анемический синдром у пациентов с ИБС без сопутствующих заболеваний, приводящих к патологии крови, и вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий соответствует критериям анемии хронических заболеваний, а гемоконцентрация обусловлена вторичным абсолютным эритроцитозом.

3. У пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий наличие анемии ассоциировано с более высоким уровнем показателей кардиоваскулярного риска, в частности, С-реактивного белка высокой чувствительности и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида.

4. Наличие гемоконцентрации у пациентов с ИБС независимо от нарушения ритма связано со снижением уровня С-реактивного белка и N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида.

5. У больных с ИБС наличие фибрилляции предсердий и анемии сочетается с повышенной активностью щитовидной железы и отдельными признаками тиреоидита в отличие от пациентов, имеющих гемоконцентрацию и нарушение ритма.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявляемый умеренный эритроцитоз у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий ассоциируется со снижением показателей, характеризующих сердечно-сосудистый риск и, очевидно, не требует коррекции.

2. Наличие анемии у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий ассоциировано с повышением уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида и относительным повышением С-реактивного белка высокой чувствительности, что целесообразно учитывать при оценке сердечно-сосудистого риска и миокардиальной дисфункции у данной категории больных.

3. Анемический синдром у пациентов с ИБС без сопутствующих заболеваний, приводящих к патологии крови, и вне зависимости от наличия фибрилляции предсердий чаще соответствует критериям анемии хронических заболеваний, что целесообразно учитывать при его коррекции.

4. Целенаправленный контроль тиреоидного статуса у больных ИБС с фибрилляцией предсердий на фоне анемии может быть рекомендован для мониторинга клинического статуса больных и оценки как индивидуальных механизмов реакции на анемию, так и патогенеза аритмии.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Амосова Е. Н. Клиническая кардиология: в 2 т. Киев: Изд-во Здоровье, 2002. Т.2. 992 с.
2. Андреевко, Г.В., Шелковина О.В., Подорольская Л.В. Изменение системы гемостаза и фибринолиза у крыс при экспериментальной почечной гипертензии // Кардиология. 1987. № 7. С. 95 -99.
3. Анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью: роль дефицита железа и его коррекция / О.А. Этингер, О.В.Усова, Г.Е. Гендлин [и др.] // Consilium Medicum. 2011. №13(5). С. 121–127.
4. Анемия хронических заболеваний / Л. Козловская [и др.] // Врач. 2006. № 6. С. 17–20.
5. Аритмии сердца: механизмы, диагностика, лечение: в 3т / под ред. В.Дж. Мандела. Т. 1. М.: Медицина, 1996. С. 509.
6. Арутюнов Г. П. Анемия у больных с ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. № 4. С. 224 – 228.
7. Арутюнов Г.П., Костюкевич О. И. Питание больных хронической сердечной недостаточностью // Международный Медицинский Журнал. 2006. №4. С. 48-53.
8. Белялов, Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности // Клиническая медицина. 2009. № 12. С. 69-71.
9. Бойцов, С. А., Подлесов А. М. Постоянная форма фибрилляции предсердий // Сердце. 2002. Т. 1. № 2. С. 76-82.
10. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной' диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий // Клинико-лабораторный консилиум. 2008. №2. С. 37-48
11. Выдыборец, С.В. Симптоматические эритроцитозы // Врачеб. дело. 1989. №12. С. 31-34

12. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А.А. Левина [и др.] // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 1. С. 67–74.
13. Демидова, А. В. Вторичные эритроцитозы //Терапевт. арх.-1985. №7. С.49-54.
14. Дзяк, Г. В., А. А. Ханюхов, Дзяк В. Г. Современные представления об этиологии, патогенезе, классификации и принципах лечения фибрилляции предсердий // Medicus amicus. 2004. № 2.
15. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца: общие принципы: Учебное пособие / Н.А. Новикова, М.Ю. Гиляров, М.Г. Полтавская, А.Л. Сыркин. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 72 с.
16. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012. // ВНОК. 2012. 112 с.
17. Диагностическая значимость NT-проBNP у кардиологических больных / И.Н. Федотова и [др.] // Трудный пациент. 2013 №7.
18. Еременко Е.Ю., Егорова Е.А., Соколова Л.А. Гипертоническое ремоделирование миокарда как фактор риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. 2011. № 64. С. 38-42.
19. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Механизмы развития болезней и синдромов // СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2002. 507 с.).
20. Затейщиков Д. А. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях // 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во «Практика», 2011. 296 с.
21. Земцовский, Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца / СПб. : Изд-во ТОО «Политекс-Норд-Вест», 2000. 115 с.
22. Избранные лекции по кардиологии / под ред. д.м.н. проф. О. П. Алексеевой. Нижний Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2005. 280 с.



23. Изменения желчного пузыря у больных с недостаточностью кровообращения. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. №5. С. 100.
24. Кадурина, Т. И. Наследственные коллагенопатии (Клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) / СПб. : Изд-во «Невский диалект», 2000 . 201 с.
25. Калюта Т.Ю., Суворова С. А., Шварц Ю.Г. Анемический синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 4. С. 831–837.
26. Калюта Т.Ю., Шварц Ю.Г., Галбура Н.Н. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с нестабильной стенокардией и анемией // Кардиология. 2005. С. 98
27. Кардиальная патология и функция билиарного тракта / Казюлин А.Н., Маммаев С.Н // Тезисы «V съезд научного общества гастроэнтерологов России и XXXII сессия Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии». М, 2005. С. 623 - 624.
28. Кардиальные и эндокринные аспекты применения амиодарона в современной практике лечения нарушений ритма сердца / Е. И . Чазов [и др.] // М. : Изд-во ТП «Прототип», 2005. 80 с.
29. Кардиология: Руководство для врачей в 2-х т. / под ред. Н. Б. Перепеча, С. И. Рябова. – СПб. : Изд-во СпецЛит, 2008. Т. 1. 607 с.
30. К вопросу лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / А. А. Рыков [и др.] // Здоровье Украины. 2006. № 14/1. С. 12-14
31. Киричук, В. Ф., Иванов А.Н. Регуляция функций организма: учебное пособие / Саратов : Изд-во Сарат. мед. ун-та, 2008. Ч. 2: Гуморальная регуляция. 99 с.

32. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ФП / Л. А. Бокерия [и др.] // Вестник аритмологии. 2010. №3. С. 53-77.
33. Копылов Ф. Ю., Щекочихин Д. Ю. Анемии в кардиологической практике // Трудный пациент. 2011. №4. С. 56-66.
34. Коули А.Д. Эпидемиология и этиологические факторы сердечной недостаточности // Международное руководство по сердечной недостаточности, второе издание / Под общей ред. С.Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, ГС. Френсиса. М.: «Медиа сфера», 1998. С. 15–19.
35. Кузин, М. И. Хирургические болезни: Учебник / под ред. М.И. Кузина. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. 784 с.
36. Кунцевич Н.В., Шевченко О.П. Гепсидин – гормон, регулирующий обмен железа // Лаборатория. 2010. № 3. С. 8–10.
37. Кушаковский, М. С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение) / Издание 2-е, дополненное, расширенное и частично переработанное. СПб. : ИКФ «Фолиант», 1999. 640 с.
38. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения / М., 2009. 177 с.
39. Леонова Е.В., Чантурия А.В., Висмонт Ф.И. Патологическая физиология системы крови. Учебно-методическое пособие / под ред. члена-корр. НАН Беларуси Ф.И. Висмонта. Мн.: БГМУ, 2005.
40. Маев И. В., Дичева Д. Т. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной системы у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008 № 2. С. 33–36.
41. Маколкин, В. И. Сердечно-сосудистый континуум. Выбор лекарственного препарата у пациентов, находящихся на разных этапах

континуума // Сайт для медицинских работников medi.ru. 2008 . URL: <http://medi.ru/doc/271502.htm>.

42. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации (разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов). Секция Дисплазии соединительной ткани / Л. Н. Аббакумова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 8. С. 8-40.

43. Окороков, А. Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний // М. : Мед. лит., 2003. 576 с.

44. Определение значения анемии в прогнозе рецидива острого инфаркта миокарда / Ю.Г. Шварц, Т.Ю. Калюта, Р.Н. Каримов [и др.] // Кардиоваскулярная практика. 2006. №4. С. 65-69.

45. Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М.. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2005. №3. С. 45-49.

46. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра Рекорд. А.Д. Эрлих [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2012. №5. С. 12-16.

47. Особенности системы гемостаза, липидного обмена и типа вегетативного обеспечения у мужчин с артериальной гипертонией, протекающей на фоне повышенного гемоглобина крови. / М.Л. Россовская [и др.] // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: Сб. матер, конф. ГУ НИИ мед. пробл. Севера, Красноярск, 2002. С. 172

48. Острые сердечно-сосудистые осложнения у мужчин с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией при различных

уровнях гемоглобина / М.Л. Россовская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. 2003. № 1. С. 114-116.

49. Официальная статистическая информация. Росстат. <http://www.gsk.ru>

50. Пархонюк Е.В., Шварц Ю.Г., Форстер О.В. Инфекционные факторы риска и маркеры системного воспаления у женщин, больных ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение). 2005. № 4. С.4.

51. Покровский, В. М. Механизмы экстракардиальной регуляции ритма сердца // Физиологический журнал им. Сеченова. 1988. № 2. С. 262 – 263.

52. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией / Джанашия П.Х., [и др.] // РКЖ. 2008. №6. С. 10-13.

53. Романенко В. В., Романенко З. В. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: стратегия и тактика лечения // Медицинские новости. 2008. № 11. С. 31-36.

54. Россовская МЛ, Поликарпов Л.С., Каспаров Э.В. Особенности системы гемостаза у мужчин с артериальной гипертонией при симптоматическом эритроцитозе // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: Сб. матер, конф. ГУ НИИ мед. пробл. Севера. Красноярск, 2003. С. 306.

55. Семененя И.Н., Петрова А.М. Клиническое значение вторичных эритроцитозов // Терапевт. арх. 1990. №7. С.140-143.

56. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе / Т. В. Быстрова [и др.] // Болезни сердца и сосудов. 2006. №3. С. 15-18.

57. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации / Москва, 2008.

58. Сыркин, А. Л. Неотложная кардиология / М.: Изд-во Медицинское информационное агентство, 2004. 520 с.
59. Терещенко С. Н. Некоторые нерешенные вопросы хронической сердечной недостаточности / М.: 2007. С. 224
60. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система / Л. А. Панченкова [и др.] // Российские медицинские вести. 2000. № 1. С. 18-25.
61. Трисветова, Е. Л., Юдина О. А. Анатомия малых аномалий сердца / Минск : Изд-во ООО «Белпринт», 2006. 104 с.
62. Трисветова, Е. Л., Бова А. А. Предпосылки и причинные факторы развития пролапса митрального клапана // Клин. мед. 2003. № 3. С. 4-8.
63. Ускач Т.М., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Клинико-статистический анализ распространенности анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. 2011. №1. С. 11–17.
64. Фадеев, В. В. Йод, эндемический зоб и йоддефицитные заболевания // Thyronet. URL: [http://www.rusmedserv.com/thyronet/th\\_pati/4.htm](http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_pati/4.htm).
65. Форстер, О. В., Шварц Ю. Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, «эмоциональным статусом» и фибрилляцией предсердий у больных с ишемической болезнью сердца? // Вестник аритмологии. 2003. №33. С. 18-21.
66. Шилов А. М., Мельник М. В. Анемии при сердечной недостаточности // Рос. мед. журн. 2003. №9. С. 545-548
67. Шиллер Н.Б. , Осипов М.А. Клиническая эхокардиография / М.: Практика, 2005. 344с.
68. Штрыголь С.Ю. Нитраты: побочное действие, его профилактика и коррекция // Провизор. 2003 №9. С. 45-48.
69. Электронный учебник по статистике StatSoft [Электронный ресурс] // Статистический портал StatSoft: [сайт]. [2001]. URL: <http://www.statistica.ru/home/textbook/default.htm>.

70. Яковлев, В. М., Карпов Р. С., Белан Ю. Б. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца / Омск: Изд-во «Агентство курьер», 2001. 160 с.

71. Activation of Electrical Triggers of Atrial Fibrillation in Hyperthyroidism / K. Wustmann [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 2104-2108

72. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association 2014. Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. January / CT, Wann LS, [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2014

73. An increase of BNP levels in massive pulmonary embolism and the reduction in response to the acute treatment / L. Altintop [et al.] // Resuscitation. 2005. Vol. 65. P. 225-229.

74. Anand I.S. Anemia and chronic heart failure: implications and treatment options // J Am Coll Cardiol. 2008. Vol. 52. P 501–11.

75. Anemia as a Risk Factor for Ischemic Heart Disease / Zeidman A. [et al.]// IMAJ. 2004. Vol. 6. P. 16–18.

76. Anemia as a risk factor for kidney function decline in individuals with heart failure / Bansal N. [et al.] // Am J Cardiol. 2007. Vol. 99. P. 1137–1142.

77. Anemia for Risk Assessment of Patients With Acute Coronary Syndromes /Meneveau N. [et al.] // Am J Cardiol. 2009. Vol. 103. P. 442– 447.

78. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon [et al.] // J. Biol. Chem. 2001. № 276. P. 7811–7819.

79. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke / G. W. Albers [et al.] // Chest. 2001. Vol. 119. P. 300-320.

80. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew. Paisley study / S. Stewart [et al.] // *Am. J. Med.* 2002. Vol. 113. P. 359-364.

81. A reevaluation of atrial fibrillation in thyrotoxicosis / T. Agner [et al.] // *Dan. Med. Bull.* 1984. Vol. 31. P. 157–159.

82. Armario, P., del Rey R.H., Sanchez P. Determinants of left ventricular mass in untreated mildly hypertensive subjects: hospital study in mild hypertension, // *Am. J. Hypertens.* 1999. V.12, № 11. P.1084 -1090.

83. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation / M. D. Gammage [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167, № 9. P. 928-934.

84. Association of Atrial Fibrillation and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentrations in Dyspneic Subjects With and Without Acute Heart Failure: Results From the PRIDE Study / A. Morello [et al.] // *American Heart Journal.* 2007. Vol. 153, № 1. P. 90-97.

85. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea / A. S. Gami [et al.] // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 364-367.

86. Atrial fibrillation and isolated suppression of the pituitary -thyroid axis: response to specific antithyroid therapy / J. C. Forfar [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 1981. Vol. 1. P. 43-48.

87. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation / D. M. Hodgson-Zingman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 158–165.

88. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation / D. M. Hodgson-Zingman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 158–165

89. Avasare RS, Appel GB, Bomback AS. Aldosterone blockade as an alternative renin-angiotensin-aldosterone system blocking agent in cases of treatment associated anemia // *Clin Nephrol.* 2012. Dec 4.

90. Bai, M., Yang J., Li Y. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide level and its clinical implications in patients with atrial fibrillation // Clin. Cardiol. 2009. Vol. 32, № 12. P. 1-5.
91. Bernadette Biondi. Heart failure and thyroid dysfunction // European Journal of Endocrinology. 2012. Vol. 167. P. 609–618
92. Boudoulas, H., Wooley C. F. Mitral Valve: Floppy Mitral Valve, Mitral Valve prolapse, Mitral Valve Regurgitation / NY : Futura Publishing Company, 2000. 753 p.
93. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide / M. Mukoyama [et al.] //J. Clin. Invest. 1991. Vol. 87. P. 1402-1412.
94. Campeu, L. Grading of angina pectoris // Circulation. 1976. Vol. 54. P.522-523.
95. Cardiovascular Disease and Thyroid Function/ Granata R. [et al.]// Cardiovascular Issues in Endocrinology. 2014. Vol. 43. P. 45–56.
96. Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology and management / J. Duggal et al. // J. Cardiometab. Syndr. 2007. Vol. 2, № 3. P. 198-206.
97. Carlsson, J., Neuzner J., Rosenberg Y. D. Therapy of atrial fibrillation: rhythm control vs. rate control // PACE (Pacing and Clinical Electrophysiology). 2000. Vol. 23. P. 891-903.
98. Causes of death 2008 [Электронный ресурс] / World Health Organization. Geneva, 2008. URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/cod\\_2008\\_sources\\_methods.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf). - Загл. с экрана.



99. Cirillo, M., Laurenzi M., Trevisan M. J. Hematocrit, blood pressure, and hypertension. The Gubbio Population Study // Hypertension. 1992. V.20, № 3. P.319 – 326.
100. Clinical significance of serum TSH in euthyroid patients with paroxysmal atrial fibrillation / H. M. Kwon [et al.] // Yonsei Med. J. 1995. Vol. 36. P. 448-456.
101. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias / C. I. Haffajee [et al.] // Circulation. 1983. Vol. 67. P. 1347–1355.
102. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey / Vincent M. van Deursen [et al.] // European Heart Journal. 2010. Vol. 31. P. 1872–1880.
103. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fraction / Abramov D. [et al.] // Am J Cardiol. 2008. Vol. 102. P. 1069–1072.
104. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1387–1397.
105. C-reactive protein associated with coronary artery disease in Iranian patients with angiographically defined coronary artery disease / S. M. [et al.] // Clin Lab. 2007. Vol. 53. P. 49-56.
106. C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score: Implications for Future Risk Assessment: Results From a Large Cohort Study in Southern Germany / W. Koenig [et al.] // Circulation. 2004. Vol. 109. P. 1349–1353
107. Dernellis, J., Panaretou M. Effects of C-reactive protein and the third and fourth components of complement (C3 and C4) on incidence of atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. P. 245–248.

108. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations / B. A. Groenning [et al.] // *Am. Heart. J.* 2002. Vol. 143. Vol. 5. P. 23-29.
109. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure / A. Luchner [et al.] // *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 274. P. 1684-1689.
110. Dillmann, W. H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart // *Am. J. Med.* 1990. Vol. 88. P. 626-630.
111. Detection of Chronic Kidney Disease in Patients With or at Increased Risk of Cardiovascular Disease / C. Frank [et al.] // *Circulation.* 2006. Vol. 114. P. 1083-1087.
112. Dillmann, W. H. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart // *Am. J. Med.* 1990. Vol. 88. P. 626-630.
113. Disautonomia in the joint hypermobility syndrome / Y. Gazit [et al.] // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 15. P. 33-40.
114. Donald S. Silverberg , Dov Wexler, Alberto Palazzuoli. The Anemia of Heart Failure // *Acta Haematol.* 2009. Vol. 122. P. 109–119.
115. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM. Anemia and heart failure: a community study // *Am J Med.* 2008. Vol. 121. P. 726.
116. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on hemoglobin levels / Adnan Ajmal [et al.] // *BMC Research Notes.* 2013. Vol. 6. P. 443.
117. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial / M. Christ-Crain [et al.] // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 166, № 2. P. 379-386.
118. Elevated Levels of Oxidized Low-Density Lipoprotein Correlate Positively with C-Reactive Protein in Patients with Acute Coronary Syndrome

[Электронный ресурс] / Y. C. Zhang [et al.] // Cell. Biochem Biophys. 2011. September, 2. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947962>.

119. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts // Blood Rev. 2006. Vol 20(4). P. 213-226.

120. Epidemiologic features of atrial fibrillation. The Framingham study / W. B. Kannel [et al.] // N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 306. P. 1018-1022.

121. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications / S. S. Chugh [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. Vol. 37. P. 371-378.

122. Eran Leshem-Rubinow, Arie Steinvil, David Zeltser. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy Initiation With a Reduction in Hemoglobin Levels in Patients Without Renal Failure // Mayo Clin Proc. 2012. Vol. 87(12). P. 1189-1195.

123. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: a possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis /Streja E. [et al.] // Am J Kidney Dis. 2008. Vol. 52. P.727–736.

124. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation 2012. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm [et al.] // European Heart Journal. 2012. Vol. 33. P. 2719–2747.

125. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation/ Zˇeljko Reiner [et al.] // European Heart Journal. 2011. Vol. 32. P. 1769–1818

126. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension2013. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society

of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, [et al.] // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.

127. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease 2013. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / Gilles Montalescot [et al.] // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P. 2949–3003.

128. Euthyroid Sick Syndrome [Электронный ресурс] / A. Sattar [et al.] // *Journal Of Pakistan Medical Association*. 2010. URL: [http://www.jpma.org.pk/full\\_article\\_text.php?article\\_id=189](http://www.jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=189).

129. Even mild changes in free thyroxine could influence the degree of heart failure measured by its biological surrogates / O. Jr. Mayer [et al.] // *Physiol. Res*. 2008. Vol. 57, № 4. P. 525-529.

130. Ford, H. C., Carter J. M. The haematology of hyperthyroidism: abnormalities of erythrocytes, leucocytes, thrombocytes and haemostasis // *Postgraduate Medical Journal*. 1988. Vol. 64. P. 735-742.

131. Fossum, E. Whole blood viscosity, blood pressure and cardiovascular risk factors in healthy blood donors // *Blood Press*. 1997. Vol. 6, № 3. P.161-165.

132. Ganz T., Olbina G., Girelli D. Immunoassay for human serum hepcidin // *Blood*. 2008. Vol. 112. P. 4292–4297.

133. Gubbio Study Research Group. Red blood cell count in short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study / P.E. Puddu [et al.] // *Acta. Cardiol*. 2002. Vol. 57, № 3. P.177- 185.

134. Helfand, M. Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med*. 2004. Vol. 140. P. 128-141.

135. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease-The Framingham Study: A 34-year follow-up/ David R. [et al.] // *American Heart Journal*. 1994. Vol. 127. P. 674 – 682.

136. Hemoconcentration-Guided Diuresis in Heart Failure. Vaduganathan M. [et al.] // *Am J Med.* 2014. Vol. 6.
137. Hemoconcentration is a good prognostic predictor for clinical outcomes in acute heart failure: data from the Korean Heart Failure (KorHF) Registry / Oh J. [et al.] // *Cardiol.* 2013. Vol. 168. P. 4739-43
138. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study / Go AS. [et al.] // *Circulation.* 2006. Vol. 113. P. 2713.
139. Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of functional consequences of erythrocytosis / Shibata J. [et al.] // *Blood.* 2001. Vol. 101(11). P. 4416-22.
140. Hecpidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver / C. H. Park [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. P. 7806–7810.
141. High-Normal Thyroid Function and Risk of Atrial Fibrillation: The Rotterdam Study / J. Heeringa [et al.] // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. P. 2219-2224
142. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation / R. Brugada [et al.] // *New Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336, № 13. P. 905–911.
143. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults / Bruce F. [et al.] // *Blood.* 2006. Vol. 107. P. 3841-3846.
144. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* 1998. Vol. 98. P. 946-952.
145. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 2009. Vol. 104. P. 1534–1539.
146. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation / R. J. Aviles [et al.] // *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 3006–3010.

147. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study/ Cristina Enjuanes [et al.] // *International Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 174. P. 268–275.
148. Iron deficiency: an emerging therapeutic target in heart failure/ Cohen-Solal A [et al.] // *Heart*. 2014. Vol. 6.
149. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure / Ewa A. [et al.] // *European Heart Journal*. 2010. Vol. 31. P. 1872–1880
150. Kannel W. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham study insights // *Eur. Heart J*. 1987. Vol. 8. P. 23-29.
151. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation / Y. H. Chen [et al.] // *Science*. 2003. Vol. 299. P. 251–254.
152. Kosiborod, M., Smith G.L., Radford M.J. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure // *Am. J. Med*. 2003. Vol.114, №2. P. 112- 119.
153. Laupacis A., Cuddy T. E. Prognosis of individuals with atrial fibrillation // *Can. J. Cardiol*. 1996. Vol. 12. P. 14-16.
154. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality / Erqou S. [et al.] // *JAMA* 2009. Vol. 302. P.412 – 423
155. Lipoprotein predictors of cardiovascular events in statin-treated patients with coronary heart disease. Insights from the Incremental Decrease in End-points through Aggressive Lipid-lowering Trial (IDEAL) / Holme I. [et al.] // *Ann Med*. 2008. Vol. 40. P. 456 –464.
156. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons / C. T. Sawin [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 1994. Vol. 331. P. 1249–1252.
157. Lubarsky, D.A.,. Gallagher C.J.,. Berend J.L. Secondary polycythemia does not increase the risk of perioperative hemorrhagic or thrombotic complications // *J. Clin. Anesth*. 1991. Vol. 3, №2. P. 99 –103.

158. Madjid, M. , Willerson J. T. Inflammatory markers in coronary heart disease [Электронный ресурс] // Br. Med. Bull. 2011. Vol. 10. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010105>.

159. Mendis, S., Puska P., Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Published by the World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization [Электронный ресурс] /WHO, 2011 URL: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/#](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/#).

160. Nee R, Fitzgerald M. Two cases of methaemoglobinaemia secondary to amyl nitrate use // Ir Med J. 2014. Vol. 107(2). P. 48 – 50.

161. Nemeth E. Hepcidin: the principal regulator of systemic iron metabolism // Hematology (EHA Educ. Program). 2006. № 2. P. 36-41.

162. Nordestgaard BG, Chapman J, Ray K. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. P. 2844 – 2853.

163. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study / J. L. Januzzi [et al.] // Eur. Heart. J. 2006. Vol. 27. P. 330-337.

164. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S. K. James [et al.] // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 275-281.

165. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure / R. S. Gardner [et al.] // Eur. Heart. J. 2003. Vol. 24, № 19. P. 1735-1743.

166. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults / C. Kistorp [et al.] // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 1609–1616.
167. N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Identifies Patients with Chest Pain at High Long-term Cardiovascular Risk / P. M. van der Zee [et al.] // Am. J. Med. 2011. Vol. 124, № 10. P. 961-969.
168. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in acute hyperthyroidism / M. Schultz [et al.] // Thyroid. 2007. Vol. 17, № 3. P. 237-241.
169. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor for the development of atrial fibrillation / K. K. Patton [et al.] // Circulation. 2009. Vol. 120. P. 1768-1774.
170. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation / T. J. Wang [et al.] // JAMA. 2004. Vol. 292. P. 2471-2477.
171. Office of Information Products and Data Analytics CfM&MS. CMS Administrative Claims Data, January 2011 - December 2011, from the Chronic Condition Warehouse. 2012;
172. Omland, T., Hagve T. A. Natriuretic peptides: physiologic and analytic considerations // Heart Fail. Clin. 2009. Vol. 5, № 4. P. 471-487.
173. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof [et al.] // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. P. 2803–2817.
174. Packard CJ. Small dense low-density lipoprotein and its role as an independent predictor of cardiovascular disease // Curr Opin Lipidol. 2006. Vol. 17. P. 412 –417.
175. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring / C. S. Fox [et al.] // JAMA. 2004. Vol. 291. P. 2851–2855.



176. Pearson, A ., Pasierski T., Labovitz A.J. Left ventricular hypertrophy: Diagnosis, prognosis and management // Amer. Heart J. 1991. Vol. 121. P. 148- 157.
177. Pearson, T. C. Apparent polycythaemia // Blood Rev. 1991.Vol. 5, №4. P. 205-213.
178. Pearson, T.C., Botterill C.A., Glass U.H. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in males with elevated venous PCV values // Scand. J. Haematol. 1984. V.33, № 1. P.68-74.
179. Pearson, T.C. Rheology of the absolute polycythaemias // Balliere's Clin. Haemat. 1987. Vol. 1. P. 637 - 664.
180. Plasma Brain Natriuretic Peptide Can be a Biological Marker to Distinguish Cardioembolic Stroke from Other Stroke Types in Acute Ischemic Stroke. / K. Shibazaki [et al.] // Internal Medicine. 2009. Vol. 48, № 5. P. 259-264.
181. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T. J. Wang [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 655–663.
182. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study / S. Stewart [et al.] // Heart. 2001. Vol. 86. P. 516-521.
183. Prevalence of CAD, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function / W. S. Aronow [et al.] // Am. J. Card. 2000. Vol. 86. P. 1142-1143.
184. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa [et al.] // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. P. 949–953.
185. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study / A. S. Go [et al.] // JAMA. 2001. Vol. 285. P. 2370–2375.
186. Prystowsky, E. N., Katz A. M. Atrial fibrillation. In: Topol, ES, editor // Textbook of Cardiovascular Medicin. 1998. Vol. 161. P. 1827- 1861.

187. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review / G. Thrall [et al.] // *Am. J. Med.* 2006. Vol. 119. P. 1-19.
188. Relative value of N-terminal probrain natriuretic peptide, TIMI risk score, ACC/AHA prognostic classification and other risk markers in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes / O. Bazzino [et al.] // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 859–866.
189. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on lipoprotein(a) and cardiovascular disease: recent advances and future / Marcovina SM. [et al.] // *Clin Chem.* 2003. Vol. 49. P. 1785 – 1796.
190. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka [et al.] // *Circulation.* 2006. Vol. 114. P. 119–125.
191. Shannon M. Dunlay, Susan A. Anemia and heart failure: a community study // *The American Journal of Medicine.* 2008. Vol. 121. P. 726-732.
192. Shimakawa T., Bild D.E. Relationship between hemoglobin and cardiovascular risk factors in young adults // *J. Clin. Epidemiol.* 1993. Vol. 46, № 11. P.1257- 1266.
193. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation / T. M. Olson [et al.] // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 447–454.
194. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators / R. G. Hart [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. P. 183-187.
195. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation / J. Auer [et al.] // *Am Heart J.* 2001. Vol. 142. P. 838-842.
196. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction / D. L. Packer [et al.] // *Am. J. Cardiol.* 1986. Vol. 57. P. 563–570.

197. Tang Y.-D., Katz S.D. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options // *Circulation*. 2006. Vol. 113/ P. 2454–2461.
198. Tenerz A., Forberg R., Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228. P. 229-233.
199. The Anemia of Heart Failure /Donald S. Silverberg [et al.] // *Acta Haematol.* 2009. Vol. 122. P. 109–119.
200. The association of hematocrit with blood pressure and left ventricular mass in subjects over 55 / Q. S. Gonzalez [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* 1999. Vol.194. P.202-207.
201. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities /J. A. Sgarbi [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 1672-1677.
202. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism [Электронный ресурс] / A. Bielecka-Dabrowa [et al.] // *Thyroid Research*. 2009. Vol. 2, Issue 4. URL: <http://www.thyroidresearchjournal.com/content/2/1/4>.
203. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / John J.V. McMurray [et al.] // *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 1787–1847.
204. Thyroid hormones and erythropoiesis: A complex relation?/ Roger K. [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. 2014. Vol. 25.
205. Thyroid Status, Cardiovascular Risk, and Mortality in Older Adults / A. R. Cappola [et al.] // *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 1033-1041.
206. Timing of Hemoconcentration during Treatment of Acute Decompensated Heart Failure and Subsequent Survival: Importance of sustained decongestion/ Jeffrey M. [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 62(6). P. 516–524.

207. Timing of Immunoreactive B-Type Natriuretic Peptide Levels and Treatment Delay in Acute Decompensated Heart Failure An ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) Analysis / Alan S. [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2008. Vol. 52.

208. Trends in hospital activity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996 / S. Stewart [et al.] // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. P. 693-701.

209. Usefulness of high-sensitivity CRP increases during circadian rhythm for prediction of long-term cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease / M. Koç [et al.] // Turk. Kardiyol. Dern. Ars. 2011. Vol. 39, № 7. P. 568-575.

210. Wang, C., Crapo L. M. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 1997. Vol. 26. P. 189-218.

211. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // New. Eng. J. Med. 2005. Vol 352. P. 1011—1023.

212. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease // Biochim Biophys Acta. 2009. Vol. 1790. P. 682–693.

213. Wolf, P.A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. 1991. Vol. 22. P. 983-988.

214. World Health Organization. Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization, 1968.

215. WHO Global InfoBase. URL: <http://www.infobase.who.int>.