

Фазовый анализ функции левого предсердия у пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий: гендерные особенности связи с диастолической дисфункцией и параметрами центрального давления

Елизавета Васильевна Кохан*, Елена Меджидовна Озова,
Вера Анатольевна Романова, Гайрат Калусевич Киякбаев,
Жанна Давидовна Кобалава

Российский университет дружбы народов
Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель. Изучить гендерные особенности функции левого предсердия (ЛП) в разные фазы и его структурного ремоделирования во взаимосвязи с параметрами диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и центрального артериального давления (цАД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. В одномоментное сравнительное исследование были включены 67 пациентов – 30 мужчин и 37 женщин с неклапанной рецидивирующей ФП, АГ и гипертрофией ЛЖ. При эхокардиографии у всех пациентов помимо стандартных параметров оценивали объем ЛП в три фазы, фракцию опорожнения (ФО) ЛП, а также активную и пассивную фракцию выброса (ФВ) ЛП. Параметры цАД оценивали при помощи метода апplanationной тонометрии.

Результаты. При сопоставимых параметрах структурного ремоделирования ЛП и ЛЖ у женщин ФО ЛП была значимо меньше (39 [28;50] против 50 [42;55]%; $p=0,02$), а значение E'/E'_{cp} больше (9,7 [7,8;12] против 7,1 [5,6;8,6]; $p=0,001$), чем у мужчин. Активная ФВ ЛП оказывалась больше у женщин (31 [21;42] против 24 [19;31]%; $p=0,04$), а пассивная – у мужчин (12 [10;14] против 33 [23;38]%, соответственно; $p<0,001$). Мужчины и женщины имели сопоставимые значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) центрального и периферического систолического и диастолического АД, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), однако у женщин были выше значения индекса аугментации (ИА) (33 [28;39] против 23 [21;28]%; $p<0,001$), в том числе, нормализованного по ЧСС (ИА₇₅) (34 [27;39] против 26 [20;29]%; $p<0,001$). Только у мужчин СРПВ слабо коррелировала с ИА₇₅ ($r=0,44$; $p=0,02$ против $r=-0,11$; $p=0,51$, соответственно, для мужчин и женщин; межгрупповые различия: $z=2,26$; $p=0,012$). При многофакторном регрессионном анализе у мужчин ФО ЛП была связана с ростом, массой тела, E'_{cp} , E'/E'_{cp} и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), тогда как у женщин – с E'_{cp} и ИА₇₅.

Заключение. Больные разного пола с рецидивирующей ФП на фоне АГ имеют сопоставимые значения структурного ремоделирования ЛП, однако женщины характеризуются более выраженным снижением его функциональных параметров и нарушением диастолической функции ЛЖ, чем мужчины. У женщин, в отличие от мужчин, наполнение ЛЖ осуществляется преимущественно за счет систолы ЛП. Показателями, независимо связанными с ФО ЛП, у женщин являются ИА₇₅ и E'_{cp} , тогда как у мужчин – рост, масса тела, СКФ, E'_{cp} , E'/E'_{cp} .

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, функция левого предсердия, диастолическая дисфункция, центральное давление.

Для цитирования: Кохан Е.В., Озова Е.М., Романова В.А., Киякбаев Г.К., Кобалава Ж.Д. Фазовый анализ функции левого предсердия у пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий: гендерные особенности связи с диастолической дисфункцией и параметрами центрального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):622-633. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-622-633

Left Atrial Phasic Function in Patients with Hypertension and Recurrent Atrial Fibrillation: Gender Differences of the Relationship with Diastolic Dysfunction and Central Aortic Pressure

Elizaveta V. Kokhan*, Elena M. Ozova, Vera A. Romanova, Gayrat K. Kiyakbaev, Zhanna D. Kobalava
Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To evaluate gender-related differences of left atrial (LA) phasic function and structural remodeling in conjunction with the parameters of left ventricular (LV) diastolic dysfunction and central aortic pressure in patients with hypertension and recurrent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The comparative study included 30 men and 37 women with non-valvular AF, hypertension and LV hypertrophy. Conventional echocardiographic measures were extended with LA measures, including its volume in three phases, LA emptying fraction (LAEF), passive and active ejection fraction. The parameters of central aortic pressure were estimated by applanation tonometry method.

Results. No difference was observed between LA and LV structural parameters in men and women. However, in women LAEF (39 [28;50] vs 50 [42;55]%; $p=0,02$) and E'/E'_{cp} (9.7 [7.8;12] vs 7.1 [5.6;8.6]; $p=0,001$) were worse than in men. Active LA ejection fraction was higher in women (31 [21;42] vs 24 [19;31]%; $p=0,04$), whereas passive one – in men (12 [10;14] vs 33 [23;38]%; $p<0,001$), respectively. Men and women had comparable heart rate (HR), central and peripheral systolic and diastolic pressure, pulse wave velocity (PWV), but women had higher augmentation index (AI) values [33 [28;39] vs 23 [21;28]%; $p<0,001$], even adjusted by HR (AI₇₅) (34 [27;39] vs 26 [20;29]%; $p<0,001$). Only in men PWV weakly correlated with AI₇₅ ($r=0,44$; $p=0,02$ versus $r=-0,11$; $p=0,51$, respectively for men and women; intergroup differences: $z=2,26$; $p=0,012$). In a multivariate regression analysis in men LAEF was significantly associated with height, weight, E' , E'/E' and glomerular filtration rate (GFR), whereas in women – with E' and AI₇₅.

Conclusion. Patients of different genders with recurrent AF and hypertension have comparable LA structural remodeling. However, women characterized by a more pronounced decrease in LAEF and impaired LV diastolic function than men. In women as distinct from men LV filling is predominantly due to LA systole. In a multivariate regression analysis in men LAEF was significantly associated with height, weight, E' , E'/E' and GFR, whereas in women – with E' and AI₇₅.

Keywords: atrial fibrillation, left atrial function, diastolic dysfunction, central aortic pressure.

For citation: Kokhan E.V., Ozova E.M., Romanova V.A., Kiyakbaev G.K., Kobalava Z.D. Left Atrial Phasic Function in Patients with Hypertension and Recurrent Atrial Fibrillation: Gender Differences of the Relationship with Diastolic Dysfunction and Central Aortic Pressure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):622-633. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-622-633

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kokhhan@gmail.com

Received / Поступила: 05.07.2019

Accepted / Принята в печать: 25.07.2019

Основным субстратом фибрилляции предсердий (ФП) является структурно-функциональная перестройка левого предсердия (ЛП), выраженность которой прямо связана как с утяжелением клинического варианта течения аритмии [1], так и с развитием ее осложнений – инсульта [2,3], хронической сердечной недостаточности [4] и смерти [3,5]. Поэтому особенностям ремоделирования ЛП в различных клинических ситуациях и факторам, приводящим к его развитию, уделяется особое внимание [6]. Возможно, в этой же плоскости находятся гендерные различия в риске тромбоэмболических осложнений, прямо связанных с выраженностью морфо-функциональных изменений ЛП [7,8].

Частота встречаемости и степень выраженности диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ), с которой связано ремоделирование ЛП [9-15], выше у женщин как в общей популяции [16,17], так и среди больных АГ [18]. Возможно, это связано с тем, что при сопоставимом периферическом артериальном давлении (АД) женщины имеют более высокие значения параметров центрального АД (цАД) [19-23]. Из этого можно предположить, что подобное «маскированное» повышение постнагрузки у женщин является потенциально модифицируемым фактором ремоделирования ЛП и развития ФП.

Однако связь параметров цАД с ремоделированием ЛП при ФП практически не изучалась. Важность такой оценки определяется еще и тем, что большинство больных с ФП получают препараты, обладающие пульсурежающими свойствами (бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов или антиаритмические препараты III класса), с которыми может быть связано дополнительное повышение давления в аорте [24-27].

Целью нашего исследования явилось определение гендерных особенностей функции ЛП в разные фазы и его структурного ремоделирования во взаимосвязи с параметрами диастолической функции ЛЖ и цАД у пациентов с АГ и рецидивирующей ФП.

Материал и методы

В одномоментное сравнительное исследование были включены 67 пациентов – 30 мужчин и 37 женщин с неклапанной рецидивирующей ФП (не требую-

щей профилактического приема антиаритмических препаратов), контролируемой АГ и гипертрофией ЛЖ.

Рецидивирующая ФП верифицировалась на основании хотя бы одного неспровоцированного документированного эпизода ФП в предшествующие 3 мес и указания на наличие пароксизмов в более ранний период (длительностью >6 мес). Все пациенты в момент выполнения обследований имели АД <140 и 90 мм рт.ст. и синусовый ритм.

Критерии исключения: радиочастотная абляция в анамнезе, клинический вариант течения ФП, соответствующий EHRA 2b и выше, прием антиаритмических препаратов, верифицированная ишемическая болезнь сердца, фракция выброса (ФВ) на момент обследования <50%, или указание на такое снижение ФВ в анамнезе.

Всем пациентам помимо клинического обследования проводили запись электрокардиографии (ЭКГ) в покое, эхокардиографию и апplanationную тонометрию.

Двухмерная эхокардиография выполнялась на аппарате Vivid 7 (GE, США). Оценивали передне-задний размер ЛП (ПЗРЛП) и объем ЛП по биплановому методу «площадь-длина». Объем ЛП оценивался в три фазы (рис. 1) (максимальный – в конце зубца Т на ЭКГ, перед открытием митрального клапана; минимальный – в конце комплекса QRS ЭКГ, после закрытия митрального клапана, объем ЛП перед его сокращением – в начале зубца Р на ЭКГ), индексировался к площади поверхности тела ($IO_{\max} \text{ ЛП}$; $IO_{\min} \text{ ЛП}$; $IO_{\text{prep}} \text{ ЛП}$). Нормальными считали значения ПЗРЛП ≤ 40 мм у мужчин и ≤ 38 мм у женщин, и $IO_{\max} \text{ ЛП} \leq 34$ мл/м². На основании измерения объема ЛП в разные фазы рассчитывались следующие показатели:

$$\text{фракция опорожнения (ФО) ЛП} = \frac{\text{максимальный объем ЛП} - \text{минимальный объем ЛП}}{\text{максимальный объем ЛП}};$$

$$\text{индекс растяжимости (ИР) ЛП} = \frac{\text{максимальный объем ЛП} - \text{минимальный объем ЛП}}{\text{минимальный объем ЛП}};$$

$$\text{активная фракция выброса (ФВ) ЛП} = \frac{\text{объем ЛП перед его сокращением} - \text{минимальный объем ЛП}}{\text{объем ЛП перед его сокращением}};$$

$$\text{пассивная фракция выброса (ФВ) ЛП} = \frac{\text{максимальный объем ЛП} - \text{объем ЛП перед его сокращением}}{\text{максимальный объем ЛП}};$$

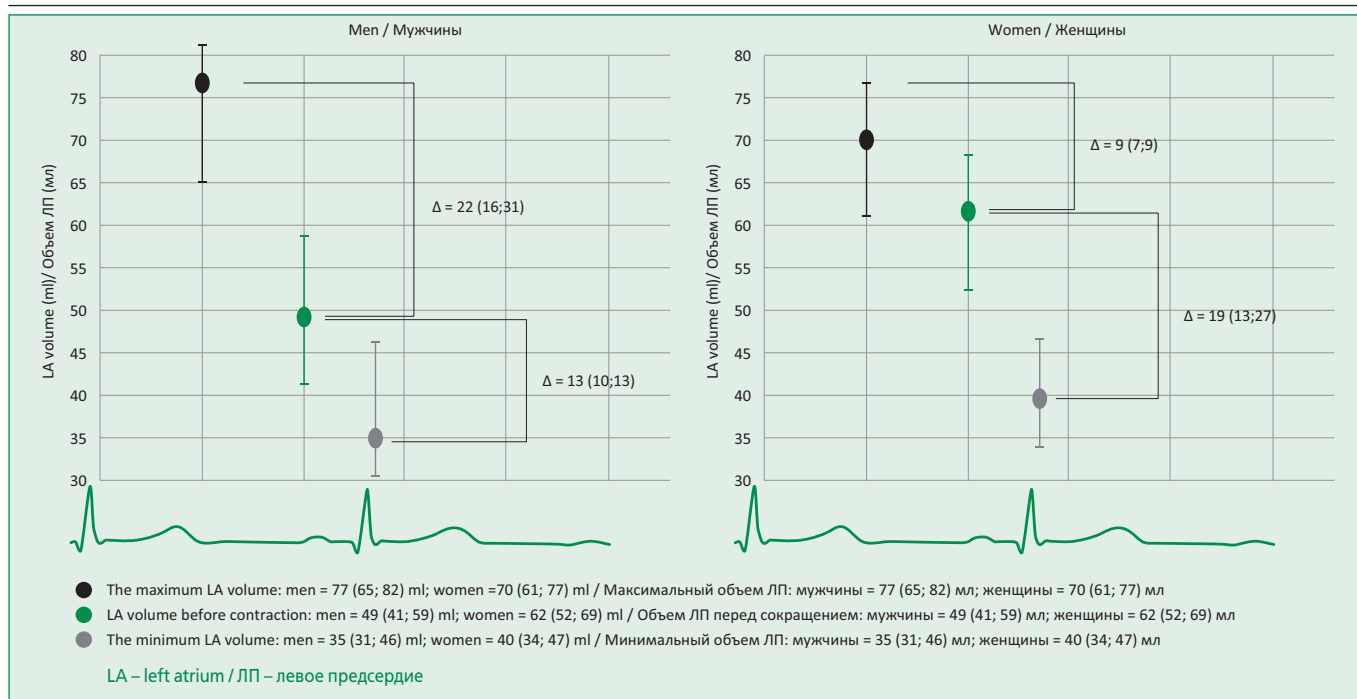


Figure 1. The volume of the left atrium in different phases in men and women
Рисунок 1. Объем левого предсердия в разные фазы у мужчин и женщин

Снижением ФО ЛП считали значения $<45\%$ [28]. ФВ ЛЖ рассчитывали по методу Simpson, массу миокарда ЛЖ – по формуле R. Devereux, и индексировали к площади поверхности тела. Для анализа диастолической функции ЛЖ применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме, а также анализ движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплеровской визуализации.

Оценка параметров цАД и артериальной жесткости проводилась с помощью метода аппланационной тонометрии (SphygmoCor AtCor Medical, Sydney, Australia). Измерения считались валидными при значении параметра operator index ≥ 80 . Автоматически рассчитывались: центральное систолическое АД (цСАД); центральное диастолическое АД (цДАД); центральное пульсовое АД (цПАД); амплификация пульсового АД; давление аугментации; индекс аугментации (ИА), индекс аугментации, нормализованный по ЧСС 75 уд/мин (ИА₇₅). Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) определялась на каротидно-феморальном сегменте.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 24. Для описания количественных производных с учетом малого размера выборки использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й процентиля (межквартильный интервал – МИ). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна-Уитни и критерию Фишера. Для

определения взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки статистической значимости различий между корреляциями в двух группах использовали Z-преобразование Фишера для независимых коэффициентов корреляции. С целью определения параметров, независимо ассоциированных с ФО ЛП у мужчин и женщин, проводился многофакторный линейный регрессионный анализ с включением в модель СРПВ, ИА₇₅, E', E/E' и потенциальных кофакторов: скорости клубочковой фильтрации (СКФ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), курения, возраста, роста и веса. В случае, если значение коэффициента интеркорреляции для любых двух независимых переменных превышало 0,7, предполагалось исключение из модели одной из коррелирующих переменных на основании предположения о существовании зависимости между ними. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Женщины и мужчины были сопоставимы по большинству клинико-демографических характеристик (табл. 1). Среди мужчин ожидаемо оказалось несколько больше курильщиков, тогда как женщины имели более высокие значения индекса CHA₂DS₂VASc, обусловленные дополнительным баллом, связанным с половой принадлежностью. Мужчины и женщины принимали сходную антигипертензивную терапию. Так, все пациенты получали бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатели	Мужчины (n=30)	Женщины (n=37)	p
Возраст, годы	64(61; 70)	66(62; 70)	0,34
ИМТ, кг/м ²	28,6(27,5; 32,8)	28,7(27,1; 32,3)	0,58
Ожирение, n (%)	13(43)	17(46)	1
Курение, n (%)	13(43)	6(16)	0,03
Длительность АГ, мес	72(38; 96)	72(36; 108)	0,99
Анамнез ФП, мес	37(24; 60)	36(20; 48)	0,09
Форма ФП: пароксизмальная, n (%)	14(47)	20(54)	0,63
персистирующая, n (%)	16(53)	17(46)	
Инфаркт головного мозга, n (%)	4(13,3)	5(13,5)	1
Сахарный диабет, n (%)	7(23,3)	7(18,9)	0,77
CHA ₂ DS ₂ VASc, баллы	2(1; 2)	3(3; 3)	<0,001
CHADS ₂ , баллы	1(1; 2)	1(1; 1)	0,78
СКФ _{СКД-EPi} , мл/мин/1,73 м ²	61(51; 79)	59(49; 68)	0,45

Данные представлены в виде Ме (25%; 75%), если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

или блокаторы рецепторов ангиотензина II, 7 мужчин и 8 женщин ($p=1$) также принимали дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Отсутствовали межгрупповые отличия как по анамнезу ФП, так и по ее клиническому варианту, что в совокупности свидетельствовало о сопоставимом характере течения аритмии.

В ходе сравнительного анализа морфо-функциональных характеристик миокарда ЛП (табл. 2) было установлено, что группы мужчин и женщин характеризовались сходными показателями его структурного ремоделирования (ПЗРЛП и IO_{max} ЛП). Около половины пациентов в обеих группах имели увеличение ПЗРЛП, тогда как повышенный IO_{max} ЛП встречался в 2/3 случаев. Анализ функциональной сохранности ЛП показал, что при сопоставимой частоте встречаемости снижения ФО ЛП медиана ее значений и ИР ЛП оказались статистически значимо меньше у женщин. При этом, если FB_a ЛП оказывалась больше у женщин, то FB_n ЛП – у мужчин. Однако как IO_{min} ЛП, так и IO_{per} ЛП оказались значимо больше у женщин. У подавляющего большинства женщин ($n=33$) разница между объемом ЛП перед его сокращением и минимальным объемом превышала таковую между максимальным объемом ЛП и объемом ЛП перед его сокращением (рис. 1), тогда как среди мужчин подобный профиль наблюдался лишь у 2 пациентов ($p<0,001$).

При сопоставимых индексированных конечном диастолическом и систолическом объемах ЛЖ, а также ИММЛЖ медиана относительной толщины стенок была статистически значимо больше у женщин. Анализ функциональной сохранности ЛЖ не выявил значимых различий в FB ЛЖ. Однако признаки ДД ЛЖ имели

место у всех включенных в исследование пациентов, при этом по параметрам диастолической функции подгруппы мужчин и женщин отличались только по значениям E/E'_{cp} .

Гендерные особенности центрального и периферического контуров пульсовой волны и их связь с параметрами диастолической функции левого желудочка

Сравнительный анализ параметров центрального и периферического АД (табл. 3) показал, что при сопоставимых значениях ЧСС, САД, ДАД, цСАД, цДАД, цПД женщины характеризовались более высокими значениями амплификации пульсового АД, а также давления и ИА, в том числе, нормализованного по частоте сердечных сокращений. Более высокие значения IA_{75} у женщин сохранялись и после его индексации к росту (0,21 [0,17; 0,24] против 0,14 [0,12; 0,18]; $p<0,001$). СРПВ оказалась сопоставимой в обеих группах, а количество пациентов с ее значениями более 10 – паритетным.

Корреляционный анализ между СРПВ и IA_{75} (рис. 2) выявил статистически значимую слабую корреляцию у мужчин, тогда как у женщин обозначенной ассоциации обнаружено не было (межгрупповые отличия: $z=2,26$; $p=0,012$).

В ходе корреляционного анализа СРПВ и IA_{75} с параметрами диастолической функции ЛЖ (E'_{cp} и E/E'_{cp}) только у женщин были выявлены статистически значимые ассоциации между IA_{75} и E'_{cp} , E/E'_{cp} , тогда как у мужчин статистически значимая корреляция выявлялась между СРПВ и E'_{cp} (табл. 4).

Table 2. Morphological and functional characteristics of the myocardium in men and women
Таблица 2. Морфо-функциональная характеристика миокарда мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n=30)	Женщины (n=37)	p
ПЗРЛП, см	40(38; 43)	39(36; 41)	0,26
Увеличение ПЗРЛП, n (%)	12(40)	20(54)	0,33
ИО _{max} ЛП, мл/м ²	36,6(30,6; 39,8)	36,1(32; 39,4)	0,86
ИО _{max} ЛП > 34 мл/м ² , n (%)	20(67)	24(65)	1
ИО _{min} ЛП, мл/м ²	16,6(15,2; 23,5)	21,1(17,6; 25,9)	0,03
ИО _{рег} ЛП, мл/м ²	23,4(20,3; 28,5)	31,3(28,2; 35,8)	<0,001
ФО ЛП, %	50(42; 55)	39(28; 50)	0,02
ФО ЛП < 45%, n (%)	11(37)	20(54)	0,22
ИР ЛП, %	98(72; 123)	64(40; 99)	0,02
ФВ _a ЛП, %	24(19; 31)	31(21; 42)	0,04
ФВ _p ЛП, %	33(23; 38)	12(10; 14)	<0,001
индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	55(46; 60)	54(49; 59)	0,18
индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	20(16; 22)	21(20; 26)	0,59
ИММЛЖ, г/м ²	124(120; 131)	123(110; 131)	0,17
ОТС	0,49(0,42; 0,53)	0,59(0,49; 0,61)	<0,001
ФВ ЛЖ, %	59(56; 62)	60(56; 64)	0,49
E, см/с	57(46; 73)	65(50; 83)	0,16
A, см/с	60(50; 68)	59(47; 68)	0,94
E/A	1,08(0,83; 1,30)	1,23(0,9; 1,45)	0,11
E' _{cp} , см/с	8,4(6,7; 9,4)	7,2(5,5; 9,4)	0,26
E/E' _{cp}	7,1(5,6; 8,6)	9,7(7,8; 12)	0,001

ПЗРЛП – передне-задний размер левого предсердия, ИО_{max}ЛП – индекс максимального объема левого предсердия, ИО_{min}ЛП – индекс минимального объема левого предсердия, ИО_{рег}ЛП – индекс объема левого предсердия перед его сокращением, ФО ЛП – фракция опорожнения левого предсердия, ФВ_a ЛП – активная фракция выброса левого предсердия, ФВ_p ЛП – пассивная фракция выброса левого предсердия, КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка, E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (при сокращении предсердий), E/A – отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, E'_{cp} – средняя скорость движения фиброзного кольца митрального в раннюю диастолу, E/E'_{cp} – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана

Table 3. Parameters of central and peripheral blood pressure of men and women
Таблица 3. Параметры центрального и периферического артериального давления мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n=30)	Женщины (n=37)	p
ЧСС в покое, уд/мин	77(74; 79)	78(76; 80)	0,40
САД, мм рт.ст.	133(128; 134)	130(124; 136)	0,32
ДАД, мм рт.ст.	80(75; 82)	77(72; 82)	0,16
цСАД, мм рт.ст.	119(114; 120)	117(112; 126)	0,47
цДАД, мм рт.ст.	81(76; 83)	78(74; 83)	0,19
цПД, мм рт.ст.	37(35; 39)	38(34; 44)	0,36
Амплификация пульсового АД, %	142(135; 145)	133(127; 139)	0,002
Давление аугментации, мм рт.ст.	9(8; 11)	13(9; 16)	<0,001
ИА, %	23(21; 28)	33(28; 39)	<0,001
ИА ₇₅ , %	26(20; 29)	34(27; 39)	<0,001
СРПВ, м/с	9,9(8,2; 10,9)	9,4(8,2; 11,2)	0,79
СРПВ > 10 м/с, n (%)	13(43)	15(41)	1

ЧСС – частота сердечных сокращений, цСАД – центральное систолическое артериальное давление, цДАД – центральное диастолическое артериальное давление, цПД – центральное пульсовое артериальное давление, ИА – индекс аугментации, ИА₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

Left Atrial Phasic Function Фазовый анализ функции левого предсердия



Figure 2. Relationship between pulse wave velocity and augmentation index normalized by heart rate in men and women
Рисунок 2. Взаимосвязь скорости распространения пульсовой волны и индекса аугментации, нормализованного по частоте сердечных сокращений у мужчин и женщин

Сравнительный анализ структурно-функциональных и гемодинамических параметров при различной сохранности функции левого предсердия

В ходе сравнительного анализа гемодинамических характеристик и морфофункциональных параметров ЛП и ЛЖ в зависимости от сохранности ФО ЛП было установлено, что как у мужчин, так и у женщин значения ЧСС и АД в подгруппах с нормальными и сниженными значениями ФО ЛП были сопоставимы:

- ЧСС: 75 (73; 80) против 77 (76; 79); $p=0,25$ и 77 (76; 79) против 78 (75; 82); $p=0,73$;
- САД: 133 (130; 134) против 129 (124; 137); $p=0,77$ и 131 (122; 136) против 129 (125; 134); $p=0,96$;

- ДАД: 80 (75; 82) против 79 (74; 83); $p=0,74$ и 75 (72; 82) против 78 (74; 82); $p=0,28$;
- цСАД: 118 (114; 120) против 119 (114; 122); $p=0,81$ и 122 (109; 126) против 116 (113; 124); $p=0,75$;
- цДАД: 81 (76; 83) против 80 (75; 84); $p=0,86$ и 76 (73; 83) против 79 (75; 83); $p=0,27$, соответственно.

Как видно из табл. 5, в обеих группах снижение функции ЛП было сопряжено с большим ИО_{min} ЛП, снижением ФВ_a ЛП и более высокими значениями отношений Е/А и Е/Е_{ср}. У женщин оставшиеся параметры структурно-функционального ремоделирования ЛП (ПЗР ЛП, ИО_{max} ЛП, ИО_{pre} АЛП, ФВ_n ЛП) были сопоста-

Table 4. Correlation analysis of the relationship between the parameters of diastolic function and the characteristics of central pressure in men and women
Таблица 4. Корреляционный анализ связи параметров диастолической функции с характеристиками центрального давления у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=30)		Женщины (n=37)		p'
	r	p	r	p	
E/E'cp:					
IA75, %	-0,26	0,17	0,49	0,002	0,001
СРПВ, м/с	0,21	0,27	0,28	0,10	0,33
E'cp:					
IA75, %	-0,08	0,67	-0,47	0,003	0,048
СРПВ, м/с	-0,45	0,01	0,13	0,46	0,008

p' – статистическая значимость различий между корреляциями в группах мужчин и женщин, E'cp – средняя скорость движения фиброзного кольца митрального в раннюю диастолу, E/E'cp – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, IA75 – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

Table 5. Comparison of the structural and functional parameters of the left atrium, left ventricle and central pressure indices depending on the preservation of the function of the left atrium in men and women

Таблица 5. Сравнение структурно-функциональных параметров левого предсердия, левого желудочка и показателей центрального давления в зависимости от сохранности функции левого предсердия у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=30)		p	Женщины (n=37)		p
	ФО ЛП ≥45% (n=19)	ФО ЛП <45% (n=11)		ФО ЛП ≥45% (n=17)	ФО ЛП <45% (n=20)	
ФО ЛП, %	55(50; 56)	35(33; 43)	<0,001	50(48; 56)	31(25; 36)	<0,001
ПЗР ЛП, мм	39(34; 40)	44(42; 47)	<0,001	39(37; 41)	39(36; 41)	0,62
ИО _{max} ЛП, мл/м ²	35,2(30,3; 38,8)	40,4(36,6; 42,4)	0,01	35,4(32; 38,9)	38,2(32,2; 42,2)	0,26
ИО _{min} ЛП, мл/м ²	15,9(14; 16,7)	25,6(22; 29,3)	<0,001	17(14,8; 19,3)	25,9(22,6; 29)	<0,001
ИО _{пред} ЛП, мл/м ²	21,1(19,2; 24,2)	31,6(26,5; 34,6)	<0,001	31,2(28,2; 34,5)	33,7(27,7; 38,3)	0,28
ФВ _a ЛП, %	29(24; 32)	17(15; 21)	<0,001	44(40; 47)	22(14,5; 26)	<0,001
ФВ _p ЛП, %	37(33; 39)	22(18; 25)	<0,001	12(10; 14)	12,5(10; 13,5)	0,99
ИММЛЖ, г/м ²	125(120; 135)	123(119; 131)	0,73	115(106; 123)	129(115; 136)	0,02
Е, см/с	53(42,6; 73,3)	60(52,6; 96,7)	0,16	64,9(49,5; 83,2)	67,2(52,9; 83,4)	0,94
А, см/с	60,5(50,4; 70,3)	55,7(41,4; 60,5)	0,37	67,8(60,8; 70,9)	48,9(41,9; 56,1)	<0,001
Е/А	0,87(0,75; 1,21)	1,3(1,05; 1,56)	0,02	0,93(0,81; 1,23)	1,45(1,16; 1,73)	0,003
Е' _{ср} , см/с	8,8(6,7; 10)	7,2(6,7; 8,4)	0,18	9,4(8,2; 10,4)	5,7(4,7; 7,8)	<0,001
Е/Е' _{ср}	6,5(5,4; 7,6)	8,7(7,2; 12)	0,001	7,9(6,6; 9,4)	12(9,8; 13,3)	<0,001
ИА _{сc75} , %	26(20; 31)	26(22; 29)	0,85	27(25; 32)	39(34; 43)	0,002
СРПВ, м/с	8,9(7,8; 10,2)	10,4(9,9; 12,4)	0,009	8,7(8,1; 10,1)	10,1(8,3; 12,1)	0,15

ПЗР ЛП – передне-задний размер левого предсердия, ИО_{max} ЛП – индекс максимального объема левого предсердия, ИО_{min} ЛП – индекс минимального объема левого предсердия, ИО_{пред} ЛП – индекс объема левого предсердия перед его сокращением, ФО ЛП – фракция опорожнения левого предсердия, ФВ_a ЛП – активная фракция выброса левого предсердия, ФВ_p ЛП – пассивная фракция выброса левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (при сокращении предсердий), Е/А – отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка, Е'_{ср} – средняя скорость движения фиброзного кольца митрального в раннюю диастолу, Е/Е'_{ср} – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, ИА₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

вимы в подгруппах с нормальной и сниженной ФО ЛП, тогда как у мужчин их значения оказывались статистически значимо больше в подгруппе со сниженными значениями ФО ЛП, за исключением ФВ_p ЛП, которая была больше в подгруппе сравнения. У женщин при сопоставимой систолической функции ЛЖ значения ИММЛЖ оказывались больше в подгруппе со сниженной ФО ЛП, тогда как у мужчин подобной зависимости обнаружено не было. Из показателей диастолической функции ЛЖ как у мужчин, так и у женщин снижение ФО ЛП ассоциировалось с более высокими значениями Е/Е'_{ср} и Е/А, а у женщин, кроме того, со снижением Е' и А. Из параметров артериальной жесткости подгруппы со сниженной и нормальной ФО ЛП у мужчин значимо различались по СРПВ, а у женщин – по ИА₇₅.

Многофакторный регрессионный анализ связи ФО ЛП с наиболее значимыми параметрами диастолической функции и артериальной жесткости, а также включением в модель потенциальных кофакторов показал, что у женщин с ФО ЛП независимо ассоциировались Е'_{ср} и ИА₇₅, тогда как у мужчин – рост, масса тела, Е'_{ср}, Е/Е'_{ср} и СКФ (табл. 6).

Обсуждение

Возникновение ФП в подавляющем большинстве случаев – исход структурно-функционального ремоделирования ЛП, являющегося следствием АГ, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, а также других состояний, прямо или косвенно воздействующих на миокард [29,30].

Нормальное функционирование ЛП обеспечивает оптимальный ударный объем ЛЖ [31], в то же время нарушение работы последнего сопряжено с повышением давления наполнения и гемодинамической перегрузкой ЛП [9-14]. Ранее было показано, что специфика изменений функциональной сохранности ЛЖ, а также тесно связанных с ней параметров цАД может иметь некоторые отличия в зависимости от пола пациентов [16,18,22,23,32], поэтому можно предполагать, что существуют и гендерные особенности предсердно-желудочкового-артериального ремоделирования.

Однако вне зависимости от пола пациентов связь между параметрами цАД как потенциально модифицируемого фактора и ремоделированием ЛП остается практически неизученной, а гендерным особенностям

Table 6. Multivariate regression analysis. Left atrial emptying fraction is a dependent variable

Таблица 6. Многофакторный регрессионный анализ. Зависимая переменная – фракция опорожнения левого предсердия

Показатели	Beta	t	p	Beta	t	p
	Женщины:			Мужчины:		
Возраст	-0,16	-1,42	0,17	0,19	1,20	0,24
Курение	0,02	0,24	0,81	-0,06	-0,42	0,68
Рост	0,14	1,24	0,23	-0,35	-2,21	0,04
Масса тела	0,08	0,81	0,43	0,41	2,35	0,03
ИММЛЖ	-0,04	-0,31	0,76	0,07	0,35	0,73
E' _{ср}	0,27	2,49	0,02	0,74	4,16	<0,001
E/E' _{ср}	-0,19	-1,46	0,16	-0,68	-3,57	0,002
ИА ₇₅	-0,30	-2,57	0,02	-0,29	-1,48	0,16
СРПВ	-0,09	-0,95	0,35	0,12	0,49	0,63
СКФ	0,19	1,68	0,11	0,50	3,31	0,004
Скорректированное значение R ² =0,73			Скорректированное значение R ² =0,58			
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, E' _{ср} – средняя скорость движения фиброзного кольца митрального в раннюю диастолу, E/E' _{ср} – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к средней скорости движения фиброзного кольца митрального клапана, ИА ₇₅ – индекс аугментации, нормализованный по частоте сердечных сокращений 75 уд/мин, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны						

ремоделирования ЛП посвящено небольшое число исследований [33,34], интерпретация которых в аспекте обсуждения факторов, ассоциированных с ремоделированием ЛП, затруднительна в связи с неоднородностью включавшихся в них пациентов.

В нашем исследовании пациенты разного пола были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам, включая возраст, продолжительность АГ и анамнез ФП. Ввиду нечастых и хорошо переносимых рецидивов аритмии всем участникам назначались только бета-адреноблокаторы. Кроме этого, все пациенты имели гипертрофию ЛЖ и нарушение его диастолической функции. Все это позволило минимизировать межгрупповые отличия по механизмам, способным влиять на ремоделирование сердца, и в основном сосредоточиться на значимости гемодинамических факторов, связанных с перегрузкой давлением.

Ранее было показано, что вне зависимости от антикоагулянтной терапии риск инсульта [35,36], а также вероятность его более тяжелого течения [37] выше у женщин. При этом известно, что параметры, характеризующие структурно-функциональную сохранность ЛП, имеют важное прогностическое значение относительно риска развития инсульта [38], в связи с чем можно предполагать, что одним из факторов, обуславливающих большую вероятность инсульта у женщин, могут быть свойственные им особенности ремоделирования ЛП, проявляющиеся его худшей структурной и функциональной сохранностью [7,8].

Сравнительный анализ общепринятых структурных параметров ЛП (ПЗРЛП и ИО_{max} ЛП) в нашем исследо-

вании не выявил значимых различий в подгруппах больных разного пола. Вместе с тем сравнение более чувствительных к воздействию неблагоприятных факторов в виде гемодинамической перегрузки и фиброобразования [39] – функциональных параметров ЛП – показало, что женщины характеризовались худшими параметрами его сохранности, а именно более низкими значениями ФО ЛП и ИР ЛП. Закономерным следствием межгрупповых отличий по ФО ЛП стали статистически значимо большие значения ИО_{min} ЛП у женщин, которые, как полагают, обладают наибольшей предсказательной ценностью в отношении развития ФП [40,41]. Одним из объяснений этому является их более прочная связь с параметрами диастолической функции и, следовательно, давлением наполнения ЛЖ [42,43]. Действительно, в нашем исследовании при сопоставимом ИММЛЖ, но большей относительной толщине стенок женщины имели также и значимо большее значение E/E' _{ср}. Таким образом, наши данные перекликаются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что концентрический тип ремоделирования миокарда, свойственный женщинам [44], сопряжен с более значительной ДД ЛЖ [45,46]. В то же время развитие последней нельзя объяснить только опосредованными АГ увеличением массы и толщины стенок ЛЖ [15]. Поэтому можно полагать, что существуют и гендерные особенности других процессов, способствующих нарушению релаксации ЛЖ, в том числе, его фиброобразования [47].

Обращало на себя внимание, что у подавляющего большинства женщин, в отличие от мужчин, напол-

нение ЛЖ происходило преимущественно в фазу активного сокращения ЛП, о чем свидетельствовало преобладание разницы между объемом ЛП перед его сокращением и минимальным объемом над таковой между максимальным объемом ЛП и объемом ЛП перед его сокращением. Кроме этого, значимые разнонаправленные отличия между мужчинами и женщинами наблюдались в $ФВ_a$ и $ФВ_n$ ЛП, что подтверждает более энергозатратную работу ЛП у женщин. Стоит отметить, что в норме вклад систолы ЛП в ударный объем ЛЖ не превышает 20-30% [31]. По мере же нарушения релаксации ЛЖ снижается градиент давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу, а роль активного сокращения ЛП в поддержании общей ФО ЛП возрастает. Однако дальнейшее усугубление ДД ЛЖ и ремоделирование ЛП в конечном итоге нарушают активную функцию последнего, что приводит к его декомпенсации и снижению ФО ЛП [48]. Подобная закономерность наблюдалась у женщин и в нашем исследовании. Так, при сопоставимых относительно низких значениях $ФВ_n$ ЛП в подгруппе пациенток с нормальной и сниженной ФО ЛП у последних, кроме того, отмечалось значимое снижение $ФВ_a$ ЛП. Таким образом, сохранность ФО ЛП у женщин в основном обеспечивалась его более активным сокращением во вторую фазу наполнения ЛЖ, что косвенно подтверждают значимые отличия по скорости волны А между подгруппами с нормальной и сниженной ФО ЛП у женщин. Указанные различия были сопряжены с более выраженной ДД ЛЖ в подгруппе пациенток со сниженной ФО ЛП (<45%). При этом у мужчин подобного преобладания систолы ЛП среди пациентов с нормальной ФО ЛП обнаружено не было, что, возможно, связано с относительно невысокими усредненными значениями E/E'_{cp} . Вместе с тем у мужчин подгруппы пациентов с нормальной и сниженной ФО ЛП значимо отличались по всем структурно-функциональным параметрам ЛП, что, вероятно, свидетельствует о пропорциональном снижении $ФВ_a$ и $ФВ_n$ ЛП в подгруппе с ФО ЛП <45%. Только у женщин подгруппы пациенток с нормальной и сниженной ФО ЛП отличались по ИММЛЖ, что, возможно, обусловлено большим вкладом увеличения массы миокарда ЛЖ в повышение давления его наполнения среди них.

Таким образом, одним из наиболее существенных факторов, определяющих особенности структурно-функционального ремоделирования ЛП, является ДД ЛЖ, однако причины большей распространенности и более выраженных нарушений ДД ЛЖ у женщин остаются не до конца понятными. Известно, что одна из ведущих ролей в ремоделировании ЛЖ и, прежде всего, в замедлении его релаксации, принадлежит позднесистолической перегрузке ЛЖ, связанной с особенностями ЦАД [19-21], в связи с чем нами был про-

веден анализ параметров центральной гемодинамики. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, так, при сопоставимых значениях ЧСС, периферического и центрального САД и ДАД женщины характеризовались более высокими значениями параметров отраженной волны – давления и индекса аугментации, в том числе, нормализованного по ЧСС [22,23]. В качестве одной из причин более высоких значений $ИА_{75}$ у женщин обсуждается их меньший рост, и, следовательно, меньшее расстояние до точек отражения, чем у мужчин. Однако в нашем исследовании, как и в большинстве других работ [22,49-51], даже после индексации по росту значения $ИА_{75}$ оставались статистически значимо выше у женщин. Учитывая отсутствие межгрупповых различий по СРПВ, можно предполагать, что большая величина $ИА_{75}$ у женщин обусловлена свойственными им особенностями артерий мелкого и среднего калибра, заключающихся в их меньшем суммарном диаметре и, возможно, большей жесткости [51], а также большими амплитудой и продолжительностью антероградной волны [52]. Косвенно подтверждает это и выполненный с целью определения вклада СРПВ в величину ИА корреляционный анализ, выявивший статистически значимую взаимосвязь между двумя показателями только у мужчин. В то же время в работе Yasmin и соавт. [53] как у мужчин, так и у женщин значения СРПВ были статистически значимо ассоциированы с ИА. Однако популяция, представленная в этом исследовании, существенно отличается от нашей – средний возраст пациентов составлял 39 лет, при этом только 6% принимали антигипертензивные препараты, тогда как в нашем исследовании все пациенты принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы. При этом известно, что последние при положительном влиянии на СРПВ увеличивают ИА. Механизм этого увеличения, как было показано ранее [54], при сопоставимом урежении ЧСС также может иметь гендерные отличия, связанные с более существенным неблагоприятным влиянием бета-адреноблокаторов на периферическое артериальное русло у женщин, что также может быть одной из причин больших значений ИА и отсутствия его связи с СРПВ среди них.

С целью определения вклада параметров ЦАД в формирование ДД ЛЖ нами был выполнен корреляционный анализ, выявивший значимые ассоциации параметров ДД с СРПВ у мужчин и ИА у женщин. Подобные закономерности изучались и другими авторами, а основным результатом выполненных исследований явился вывод о более прочной связи диастолической функции ЛЖ с параметрами, характеризующими пульсатильную нагрузку на ЛЖ [22,23] и ЧСС [23,55] у женщин.

И, наконец, с целью более полной характеристики патогенетической цепочки цАД – ДДЛЖ – ремоделирование ЛП нами проведено определение факторов, независимо ассоциированных с ФО ЛП в подгруппах больных разного пола. Так, если у женщин функция ЛП была значимо связана с IA_{75} и E'_{cp} , что в целом согласуется с наметившейся тенденцией к более прочной ассоциации параметров отраженной волны, релаксации ЛЖ с ремоделированием ЛП среди них, то у мужчин показателями, связанными с ФО ЛП, оказались рост, масса тела, СКФ и параметры диастолической функции ЛЖ. Таким образом, можно предполагать, что вклад параметров цАД в ремоделирование ЛП у мужчин менее значим. При этом, учитывая менее выраженные изменения параметров ДД ЛЖ у мужчин, статистически значимая связь ФО ЛП с E'_{cp} и E/E'_{cp} отчасти может объяснять лучшую функциональную сохранность ЛП среди них.

Обсуждая прикладное значение полученных данных, следует остановиться на следующем. Известно, что одним из наиболее сильных факторов, влияющих на центральный контур пульсовой волны, преимущественно, увеличение ИА, является ЧСС [56]. Для контингента больных, представленного в нашем исследовании, не имеющего выраженных клинических симптомов аритмии, текущие рекомендации по ведению больных с ФП предусматривают назначение пульсурежающих препаратов [57]. Вместе с тем целевые значения ЧСС для пациентов с рецидивирующей ФП и АГ до сих пор остаются не определенными. Однако известно, что назначение бета-адреноблокаторов, помимо снижения ЧСС, может способствовать умеренной периферической вазоконстрикции [27]. Это приводит к отрицательному лузитропному эффекту [58], т.е. замедлению релаксации ЛЖ. Конечно-диастолическое давление в нем повышается, что увеличивает нагрузку на ЛП и способствует его ремоделированию [59]. Результаты, полученные в нашем исследовании, косвенно свидетельствуют о том, что подобные негативные эффекты бета-адреноблокаторов и урежения ЧСС могут быть более выражены у женщин, в связи с чем можно предполагать, что при определении целевого уровня ЧСС, сбалансированного по целесообраз-

ности и негативным последствиям, важное значение может иметь и пол пациента.

Ограничения

Во-первых, существенным ограничением этого исследования в отношении характеристики патогенетической цепочки цАД-ДД-ремоделирование ЛП является поперечный дизайн, не позволяющий судить о причинно-следственных отношениях обнаруженных нами ассоциаций. Во-вторых, все включенные в исследование пациенты принимали антигипертензивную терапию, которая может оказывать непосредственное влияние на параметры цАД. Однако мы предполагаем, что возможные эффекты терапии отчасти были минимизированы ее сопоставимым характером в подгруппах больных разного пола и целевым АД на момент проведения исследований у всех пациентов.

Заключение

Больные разного пола с рецидивирующей формой ФП на фоне АГ со схожим клинико-демографическим профилем и сохраненной ФВ имеют сопоставимые значения IO_{max} ЛП, однако женщины характеризуются более выраженным снижением его функциональных параметров и нарушением диастолической функции ЛЖ, чем мужчины. У женщин, в отличие от мужчин, наполнение ЛЖ осуществляется преимущественно за счет систолы ЛП, причем снижение ее активности ассоциировано с нарушением ФО ЛП.

При сопоставимых значениях ЧСС, цСАД, цДАД мужчины характеризуются меньшими значениями параметров позднесистолической нагрузки на ЛЖ (IA , IA_{75}), чем женщины, причем только у последних их значения (IA_{75}) ассоциированы с параметрами ДД ЛЖ. У женщин показателями, независимо связанными с ФО ЛП, являются IA_{75} и E'_{cp} , тогда как у мужчин – рост, масса тела, СКФ, E'_{cp} , E/E'_{cp} .

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Gupta D.K., Shah A.M., Giugliano R.P., et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: EN-GAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J.* 2014;35(22):1457-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehf500.
2. Leung M., van Rosendaal P.J., Abou R., et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1416-25. DOI:10.1093/eurheartj/ehx736.
3. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J., et al. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death. *Circulation.* 1995;92(4):835-41. DOI:10.1161/01.cir.92.4.835.
4. Hsiao S.H., Chiou K.R. Diastolic Heart Failure Predicted by Left Atrial Expansion Index in Patients with Severe Diastolic Dysfunction. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162599. DOI:10.1371/journal.pone.0162599.
5. Gupta S., Matulevicius S.A., Ayers C.R., et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *Eur Heart J.* 2013;34(4):278-85. DOI:10.1093/eurheartj/ehs188.
6. Beltrami M., Palazzuoli A., Padeletti L., et al. The importance of integrated left atrial evaluation: From hypertension to heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Clin Pract.* 2018;72(2):e13050. DOI:10.1111/ijcp.13050.
7. Yu H.T., Lee J.S., Kim T., et al. Advanced Left Atrial Remodeling and Appendage Contractile Dysfunction in Women Than in Men Among the Patients With Atrial Fibrillation: Potential Mechanism for Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7):pii: e003361. DOI:10.1161/JAHA.116.003361.
8. Yoshida K., Obokata M., Kurosawa K., et al. Effect of Sex Differences on the Association Between Stroke Risk and Left Atrial Anatomy or Mechanics in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(10):pii: e004999. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.004999.
9. Dzeshka M., Shahid F., Shantsila A., Lip G. Hypertension and atrial fibrillation: an intimate association of epidemiology, pathophysiology, and outcomes. *Am J Hypertens.* 2017;30(8):733-55. DOI:10.1093/ajh/hpx013.
10. Rucker-Martin C., Milliez P., Tan S., et al. Chronic hemodynamic overload of the atria is an important factor for gap junction remodeling in human and rat hearts. *Cardiovasc Res.* 2006;72(1):69-79. DOI:10.1016/j.cardiores.2006.06.016.
11. De Jong A., Van Gelder I., Vreesswijk-Baudoin I., et al. Atrial remodeling is directly related to end-diastolic left ventricular pressure in a mouse model of ventricular pressure overload. *PLoS One.* 2013;8(9):e72651. DOI:10.1371/journal.pone.0072651.
12. Eshoo S., Ross D., Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:93-99. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.108.793190.
13. Cameli M., Mandoli G., Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017;22(1):123-31. DOI:10.1007/s10741-016-9589-9.
14. Matsuda M., Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol.* 1996;19(12):954-9. DOI:10.1002/clc.4960191211.
15. Bamaiyi A.J., Norton G.R., Peterson V., et al. Limited contribution of left ventricular mass and remodeling to the impact of blood pressure on diastolic function in a community sample. *J Hypertens.* 2019;37(6):1191-9. DOI:10.1097/HJH.0000000000002051.
16. Okura H., Takada Y., Yamabe A., et al. Age- and Gender-Specific Changes in the Left Ventricular Relaxation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):41-6. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.108.809087.
17. Kloch-Badelek M., Kuznetsova T., Sakiewicz W., et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10(1):10. DOI:10.1186/1476-7120-10-10.
18. Voors A.A., Terpsstra W.F., Smit A.J., et al. Gender-related differences in left ventricular structural and functional responses to hypertension. *J Hum Hypertens.* 2005;19(11):915-7. DOI:10.1038/sj.jhh.1001908.
19. Hashimoto J., Imai Y., O'Rourke M.F. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens.* 2007;20(4):378-84. DOI:10.1016/j.amjhyper.2006.09.019.
20. Kaji Y., Miyoshi T., Doi M., et al. Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Hypertens Res.* 2009;32(7):611-6. DOI:10.1038/hr.2009.62.
21. Chirinos J., Segers P., Rietzschel E., et al. Early and late systolic wall stress differentially relate to myocardial contraction and relaxation in middle-aged adults: the Asklepios study. *Hypertension.* 2013;61:296-303. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00530.
22. Shim C., Park S., Choi D., et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1226-33. DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.067.
23. Higashi H., Okayama H., Saito M., et al. Relationship between augmentation index and left ventricular diastolic function in healthy women and men. *Am J Hypertens.* 2013;26(11):1280-6. DOI:10.1093/ajh/hpt115.
24. Williams B., Lacy P., Thom S., et al. for the CAFE and ASCOT investigators. Differential impact of blood pressure lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation.* 2006;113:1213-25. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
25. London G., Asmar R., O'Rourke M., et al. Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:92-9. DOI:10.1016/j.jacc.2003.07.039.
26. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S. for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study. *Hypertension.* 2010;55:1314-22. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
27. Goupil R., Dupuis D., Troyanov S., et al. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters. *J Hypertens.* 2016;34(8):1535-43. DOI:10.1097/HJH.0000000000000978.
28. Aune E., Baekkevar M., Roislien J., et al. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(6):738-44. DOI:10.1093/ejehocardiography/jeo054.
29. Wyse D., Van Gelder I., Ellinor P., et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(17):1715-23. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.023.
30. Kobalava Z.D., Yeshniyazov N.V., Medovchikov V.V., Khasanova E.R. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologiya.* 2019;59(4):76-87. (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.В., Медовщikov В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология.* 2019;59(4):76-87]. DOI:10.18087/cardio.2019.4.10253.
31. Rosca M., Lancellotti P., Popescu B.A., Pierard L.A. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart.* 2011;97(23):1982-9. DOI:10.1136/heartjnl-2011-300069.
32. Ferreira R., Worthington A., Huang C., et al. Sex differences in the prevalence of diastolic dysfunction in cardiac surgical patients. *J Card Surg.* 2015;30(3):238-45. DOI:10.1111/jocs.12506.
33. Proietti M., Raparelli V., Basili S., et al. Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial. *Int J Cardiol.* 2016;207:258-63. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.01.169.
34. Rienstra M., Van Veldhuisen D.J., Hagens V.E., et al. Gender-Related Differences in Rhythm Control Treatment in Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1298-306. DOI:10.1016/j.jacc.2005.05.078.
35. Friberg J., Scharling H., Gadsbøll N., et al.; Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004;94(7):889-94. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.06.023.
36. Wagstaff A.J., Overvad T.F., Lip G.Y.H., Lane D.A. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2014;107(12):955-67. DOI:10.1093/qjmed/hcu054.
37. Martin R.C., Burgin W.S., Schabath M.B., et al. Gender-Specific Differences for Risk of Disability and Death in Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Am J Cardiol.* 2017;119(2):256-61. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.049.
38. Delgado V., Di Biase L., Leung M., et al. Structure and Function of the Left Atrium and Left Atrial Appendage. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3157-3172. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.063.
39. Thomas L., Abhayaratna W.P. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(1):65-77. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.11.003.
40. Fatema K., Barnes M.E., Bailey K.R., et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2008;10(2):282-6. DOI:10.1093/ejehocardiography/jeu235.
41. Olsen F.J., Møgelvang R., Jensen G.B., et al. Relationship Between Left Atrial Functional Measures and Incident Atrial Fibrillation in the General Population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(6):981-9. DOI:10.1016/j.jcmg.2017.12.016.
42. Huynh Q.L., Kalam K., Iannaccone A., et al. Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(12):1428-33. DOI:10.1016/j.echo.2015.07.028.
43. Russo C., Jin Z., Homma S., et al. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart.* 2012;98(10):813-20. DOI:10.1136/heartjnl-2011-301388.
44. Coutinho T., Pellikka P.A., Bailey K.R., et al. Sex Differences in the Associations of Hemodynamic Load With Left Ventricular Hypertrophy and Concentric Remodeling. *Am J Hypertens.* 2016;29(1):73-80. DOI:10.1093/ajh/hpv071.
45. Masugata H., Senda S., Inukai M., et al. Differences in Left Ventricular Diastolic Dysfunction between Eccentric and Concentric Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients with Preserved Systolic Function. *J Int Med Res.* 2011;39(3):772-9. DOI:10.1177/147323001103900309.
46. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function. *J Cardiol.* 2010;55(1):23-33. DOI:10.1016/j.jicc.2009.07.006.
47. Li Z., Wang Z., Yin Z., et al. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Oncotarget.* 2017;8(32):53714-29. DOI:10.18632/oncotarget.16342.
48. Thomas L., Marwick T.H., Popescu B.A., et al. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(15):1961-77. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.059.
49. Segers P., Rietzschel E.R., De Buyzere M.L., et al. Noninvasive (Input) Impedance, Pulse Wave Velocity, and Wave Reflection in Healthy Middle-Aged Men and Women. *Hypertension.* 2007;49(6):1248-55. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085480.
50. Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J., et al. Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women. *Hypertension.* 2004;43(6):1239-45. DOI:10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
51. Gatzka C.D., Kingwell B.A., Cameron J.D., et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *J Hypertens.* 2001;19(12):2197-203. DOI:10.1097/00004872-200112000-00013.
52. Torjesen A.A., Wang N., Larson M.G., et al. Forward and Backward Wave Morphology and Central Pressure Augmentation in Men and Women in the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2014;64(2):259-65. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03371.

53. Yasmin, Brown M.J. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM*. 1999;92(10):595-600. DOI:10.1093/qjmed/92.10.595.
54. Casey D.P., Curry T.B., Joyner M.J., et al. Acute β -Adrenergic Blockade Increases Aortic Wave Reflection in Young Men and Women. *Hypertension*. 2012;59(1):145-50. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182337.
55. Hoshida S., Shinoda Y., Ikeoka K., et al. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Hear Fail*. 2016;3(4):270-7. DOI:10.1002/ehf2.12097.
56. Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(1):263-70. DOI:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x.
57. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
58. Colin P, Ghaleh B, Hittinger L, et al. Differential effects of heart rate reduction and β -blockade on left ventricular relaxation during exercise. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2002;282(2):H672-H679. DOI:10.1152/ajpheart.00547.2001.
59. Sardana M., Syed A.A., Hashmath Z., et al. Beta-Blocker Use Is Associated With Impaired Left Atrial Function in Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(2):pii: e005163. DOI:10.1161/JAHA.116.005163.

About the Authors:

Elizaveta V. Kokhan – MD, Resident, Chair of Internal Medicine with Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Elena M. Ozova – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine with Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Vera A. Romanova – MD, PhD, Assistant, Chair of Internal Medicine with Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Gayrat K. Kiyakbaev – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine with Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Zhanna D. Kobalava – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Medicine with Subspecialty of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University

Сведения об авторах:

Кохан Елизавета Васильевна – клинический ординатор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Озова Елена Меджидовна – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Романова Вера Анатольевна – к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Киякбаев Гайрат Калыевич – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика В.С. Моисеева, РУДН