



КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, НЕ СВЯЗАННОЙ С КЛАПАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СЕРДЦА

О. В. Соловьев ¹, И. Ю. Лукьянова ^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Россия, 191015 г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

✉ Соловьев Олег Валерьевич – solovevleg09@yandex.ru

Фибрилляция предсердий является одним из самых частых нарушений ритма современности и может привести к серьезным осложнениям, таким как ишемический инсульт, острая и хроническая сердечная недостаточность. Своевременная диагностика фибрилляции предсердий в ряде случаев затруднена, поскольку возможно пароксизмальное и бессимптомное течение. Поэтому изучение клинических состояний, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, является актуальной задачей современной медицины. Существуют как хорошо изученные к настоящему времени ассоциации (с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью), так и взаимосвязи, требующие дальнейших исследований (в частности, с хронической обструктивной болезнью легких и синдромом обструктивного апноэ сна). Углубление понимания соответствующих механизмов и их клинического значения будет способствовать своевременной диагностике фибрилляции предсердий и повышению эффективности профилактики ее осложнений. В настоящем обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии фибрилляции предсердий и основные механизмы взаимосвязи неклапанной фибрилляции предсердий с ассоциированными патологическими состояниями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, возраст, пол, расовая принадлежность, курение, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, гипертиреоз, хроническая обструктивная болезнь легких, синдром обструктивного апноэ сна, хроническая болезнь почек.

CLINICAL FACTORS ASSOCIATED WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

O. V. Solovlev ¹, I. Yu. Loukianova ^{1,2}

¹ Saint Petersburg State University
7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
41 Kirochnaya St., 191015 Saint Petersburg, Russia

✉ Solovlev Oleg – solovevleg09@yandex.ru

Atrial fibrillation is the most common type of heart arrhythmia that can lead to serious complications, such as ischemic stroke and acute heart failure. Timely diagnosis is problematic in cases of paroxysmal and asymptomatic atrial fibrillation. Therefore, studying of clinical conditions associated with atrial fibrillation represents a relevant scientific problem. There are some well-studied associations including those with arterial hypertension and chronic heart failure. Meanwhile, interconnections with chronic obstructive pulmonary disease, sleep apnea, and other conditions are not so clear and require further investigation. Deep understanding of the above mechanisms will facilitate prompt diagnosis of atrial fibrillation and prevention of its complications. In this review, the epidemiology of atrial fibrillation and major mechanisms underlying relationships between non-valvular atrial fibrillation and associated conditions are highlighted.

Keywords: atrial fibrillation, age, gender, race, smoking, arterial hypertension, chronic heart disease, coronary heart disease, diabetes, hyperthyroidism, obesity, sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney diseases.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) является крайне распространенным нарушением ритма. Частота ФП составляет 1-2% в общей популяции. По Санкт-Петербургу за 2017 год в структуре вызовов к пациентам с аритмиями ФП занимает ведущее место и составляет примерно 75,6%. Из этого числа еще 76,7% составляют пациенты с пароксизмальной формой ФП [3]. Фибрилляция предсердий может долго оставаться не диагностированной (бессимптомная ФП) [46], а многих больных с ФП никогда не госпитализируют в стационар [47]. Согласно исследованиям, в Европе ФП зарегистрирована более чем у 6 млн человек, и в течение следующих 50 лет эта цифра, как минимум, удвоится [40]. По мнению ряда авторов, к 2030 году распространенность ФП в странах, входящих в Европейский союз, может составить примерно 14-17 млн пациентов [23, 41, 66]. По данным о распространении ФП в мировой популяции

за 2010 год, она зарегистрирована у 33,5 млн человек (20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин) [22, 23].

Одним из самых значимых осложнений является ишемический инсульт. Для кардиоэмболического инсульта ФП, наравне с трепетанием предсердий, является наиболее важным фактором риска [10]. Для предупреждения наступления серьезных осложнений необходимо иметь представления о различных клинических состояниях, ассоциированных с ФП, при которых мы можем подозревать наличие ФП у пациентов и, тем самым, определить круг лиц для углубленного обследования с целью выявления ФП.

Демографические характеристики. Известна взаимосвязь ФП с возрастом, полом и расовой принадлежностью. В эпидемиологических исследованиях показано, что распространенность ФП у лиц моложе 50 лет составляет менее 1% [59], повышается примерно в 2 раза с каждым последующим десятилетием жизни [43] и превышает 17% у лиц

85 лет и старше [33]. ФП чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин [33]. Отмечена высокая распространенность ФП среди представителей европеоидной расы, проживающих в Северной Америке и Западной Европе. Установлено, что у афроамериканцев, а также у испаноязычных американцев регистрируется более низкая распространенность данного нарушения ритма [13, 50].

Курение. С целью выявления связи между курением и эпизодами ФП были проведены многочисленные когортные исследования. По результатам некоторых исследований было обнаружено, что у лиц, продолжающих табакокурение, распространенность ФП увеличивается от 32% до 50% и более, а у бывших курильщиков в промежутке от 32% до 49% [16, 32, 37, 38]. В то же время, анализ результатов исследования ARIC показал, что в настоящее время доля курящих среди лиц, страдающих ФП, невелика и составляет около 10% [37]. Показано наличие дозозависимой взаимосвязи между курением и ФП: у пациентов с наиболее длительным анамнезом курения, а также пациентов с наибольшим количеством выкуриваемых сигарет в день, наблюдался наиболее высокий риск развития ФП [16, 32].

Артериальная гипертензия. Наиболее частым, хорошо изученным заболеванием, ведущим к развитию ФП, является артериальная гипертензия (АГ). У лиц с артериальной гипертензией в 30% случаев диагностируется ФП [55]. По данным Фрамингемского исследования был установлен факт повышения риска ФП при АГ в 2 раза [12]. По данным Manitoba Follow Up, риск возникновения ФП у пациентов с АГ повышается в 1,42 раза [38]. При этом существует закономерность, которая заключается в том, что при повышении степени АГ и амплитуды пульсового давления риск развития ФП увеличивается [45].

Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) также является одним из ассоциированных с ФП состояний. По некоторым данным, ежегодно в среднем у 6-8% пациентов с ХСН наблюдается развитие ФП, причем частота развития находится в прямой зависимости от тяжести течения ХСН [5, 6]. По результатам многофакторного анализа Cardiovascular Health Study было выявлено, что наличие ХСН у пациентов повышает вероятность развития ФП в 3 раза [49]. В то же время в некоторых ситуациях ХСН может быть следствием ФП. Одна из таких ситуаций – это появление симптомов ХСН при появлении пароксизма ФП или развитие тахикардической кардиомиопатии при длительном персистировании аритмии с высокой частотой желудочковых сокращений [18, 19].

Ишемическая болезнь сердца. В качестве еще одной из частых причин развития ФП рассматривают ишемическую болезнь сердца (ИБС) [7], однако, до сегодняшнего времени роль ишемии миокарда как причины ФП не доказана. При ИБС, подтвержденной данными коронарографии, у пациентов без ХСН (средний возраст пациентов 71 год), вероятность обнаружения ФП составляет 0,2-0,8% [21, 48], что сопоставимо с распространенностью ФП в общей популяции моложе 50 лет [59]. Аналогичные данные получены в исследовании Coronary Artery Surgical study при обследовании 1800 лиц, страдающих ИБС (средний возраст 71 год). В этом исследовании диагноз ФП был установлен у 0,6% пациентов. При этом также было отмечено, что в абсолютном большинстве случаев регистрировалась пароксизмальная форма ФП [21, 48].

У больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в остром периоде ФП выявляется в 6-10% случаев и оказы-

вает негативное влияние на прогноз [55]. Galvao Braga С. и соавт. в 2014 году в своем исследовании показали, что пожилой возраст, сниженная фракция выброса левого желудочка (менее 40%), а также увеличение размера ЛП являются предикторами дебюта ФП у пациентов с ОИМ [29].

Гипертиреоз. Пациенты с тиреотоксикозом имеют повышенный риск развития и прогрессирования ФП [65]. Показано, что среди 40628 пациентов с клиническим гипертиреозом у 8,3% наблюдалась ФП или трепетание предсердий [28]. Повышенный бета-адренергический тонус играет решающую роль в развитии ФП при тиреотоксикозе, часто это сочетается с быстрым желудочковым ответом. В то же время, гипертиреоз увеличивает вероятность возникновения ФП в экспериментальных моделях даже при условии блокирования бета-адренорецепторов и ветвей блуждающего нерва [11]. Патофизиология ФП в данном случае остаётся не вполне понятной. Некоторые авторы объясняют ее возникновение повышением автоматической активности кардиомиоцитов, расположенных в области устьев легочных вен [17]. Повышение риска развития ФП отмечается и у пациентов с субклиническим гипертиреозом [54].

Сахарный диабет. Как было показано в нескольких исследованиях, сахарный диабет и нарушение толерантности к глюкозе являются значимыми факторами риска возникновения ФП [35, 37]. Данные исследования ARIC продемонстрировали, что сахарный диабет и плохой контроль гликемии, диагностированный по повышенному уровню гликированного гемоглобина, были независимо друг от друга связаны с повышенным риском возникновения ФП [35]. Однако многофакторный анализ данных обследования пациентов из той же когорты показал, что только в 3% случаев развитие ФП можно связать с наличием сахарного диабета как фактора риска [37]. Аналогичные данные об относительно небольшом вкладе сахарного диабета были получены и в наблюдательном исследовании WHI, осуществлявшем поиск факторов риска ФП у женщин в постменопаузе [51]. По данным одного из мета-анализов, у пациентов с сахарным диабетом риск развития ФП на 39% выше, чем у людей без данного заболевания в анамнезе [36]. Также было установлено, что ФП у пациентов с сахарным диабетом ассоциирована с повышением риска смерти на 61% [24]. Патофизиологические механизмы, способствующие развитию ФП у лиц с сахарным диабетом, без сомнения, являются многофакторными и включают вегетативное, электрическое, электромеханическое и структурное ремоделирование левого предсердия, а также окислительный стресс [31].

Ожирение. Влияние ожирения на развитие ФП тесно взаимосвязано с эффектами АГ, сахарного диабета и других сердечно-сосудистых факторов риска. Под действием совокупности этих факторов происходит структурное ремоделирование предсердий, развитие фиброза и нарушений ритма по механизму *micro re-entry*, в частности, ФП [53, 63]. Важно отметить, что некоторые из механизмов, которые приводят к ФП в этих условиях, являются общими для различных факторов риска [53, 63]. Например, АГ вызывает такие гемодинамические изменения как повышение давления наполнения и развитие ригидности миокарда левого желудочка левого желудочка, которые также наблюдаются при ожирении [63]. Кроме того, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обычно выявляемая у пациентов с гипертонической болезнью, также наблюдается при ожирении [53]. В случае сахарного диабета персистиру-

ющая гипергликемия связана с накоплением конечных продуктов гликирования, которые могут проникать в миокард, что способствует развитию фиброза и гипертрофии, и, соответственно, создает субстрат для прогрессирования ФП [14,24]. Также при ожирении развивается диастолическая дисфункция, которая, в свою очередь, повышает риск ФП [31].

Синдром обструктивного апноэ сна. В последние годы все больше внимания исследователей привлекают такие факторы риска как синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и синдром Пиквика, часто объединяемые в группу расстройств дыхания, связанных со сном. Нарушения дыхания, связанные со сном, широко распространены. Так, в исследовании, в котором рассматривались пациенты, подвергнутые бариатрической операции, было выявлено, что нарушения дыхания, связанные со сном, присутствовали у 88% пациентов [27]. Исследование Sleep Heart Health Study показало, что у пациентов с нарушениями дыхания, связанными со сном, риск развития ФП был в четыре раза выше [44]. Согласно другим данным, у 49% пациентов с СОАС регистрировалась ФП [30]. При СОАС наблюдается увеличение давления в предсердиях и изменение активности вегетативной нервной системы, что может приводить к развитию данного нарушения ритма [30].

Хроническая обструктивная болезнь легких. В ряде исследований было установлено, что для хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которая регистрируется у 10-15% пациентов, характерно наличие зависимости между выраженностью бронхиальной обструкции и появлением ФП [2]. Данная аритмия возникала в 2 раза чаще у пациентов с показателем объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) менее 60% [15]. Также было установлено, что ОФВ1 является независимым фактором риска развития ФП [57].

Патофизиологические механизмы взаимосвязи ХОБЛ и ФП связывают с гипоксией и гиперкапнией. Однако, результаты исследований на животных по гипоксии дают противоречивые результаты. Экспериментальные модели Krause et al. и Stevenson et al. не дали данных за электрофизиологическое воздействие глубокой гипоксии на предсердие и увеличение случаев возникновения ФП [39, 60]. В другом исследовании, в модели Lammers et al. отмечалась более высокая уязвимость предсердий к воздействию гиперкапнии [42].

Гиперкапния также играет роль в возникновении ФП при ХОБЛ. На модели Stevenson et al. (овцах, подвергнутых гипоксии и гиперкапнии) продемонстрировано заметное и равномерное увеличение рефрактерности предсердий и замедление проводимости [18]. Быстрое возвращение уровня CO₂ к нормальным показателям приводит к возврату исходного уровня рефрактерности, но не к восстановлению проводимости, нарушение которой может создавать субстрат для развития ФП даже после коррекции гиперкапнии [18]. Также стоит учесть то, что гиперкапния и гипоксемия приводят к сужению легочных артериол, что может повлечь за собой легочную гипертензию, которая приводит к расширению правого предсердия и, как следствие, к развитию аритмий [61]. При обострении ХОБЛ наблюдается увеличение частоты пароксизмов ФП у пациентов с более высоким уровнем парциального давления CO₂ и более высокими показателями систолического давления в легочной артерии [61].

Влияние лекарственных средств при ХОБЛ. С развитием ФП связано применение лекарственных средств, ис-

пользуемых при лечении ХОБЛ. Впервые использованные у пациентов препараты коротких и длительных бета-агонистов повышают риск развития ФП при ХОБЛ [64]. Препараты бета-агонистов могут оказывать аритмогенный эффект из-за воздействия на хронотропную функцию сердца, деполаризацию, реполяризацию и ток калия, опосредованный влиянием на бета-адренергические рецепторы [52].

Антихолинергические препараты подавляют парасимпатический контроль над сердечным ритмом, что приводит к повышению частоты тахикардий [58]. Исследование The Lung Health Study выявило повышение риска госпитализации по поводу наджелудочковой тахикардии в 4,5 раза (95% ДИ: 0,97–20,8), при использовании ингаляционного холинолитика короткого действия ипратропия бромида по сравнению с плацебо [9].

Препараты из группы метилксантинов (теофиллин и аминофиллин) также могут спровоцировать ФП [34]. Теофиллин оказывает целый ряд эффектов на электрофизиологические свойства миокарда, вызывая значительное уменьшение интервалов проводимости через синусовый узел и пучок Гиса, времени проводимости синусового канала, скорректированного времени восстановления синусового узла и эффективного предсердного рефрактерного периода [26].

Пероральный прием глюкокортикоидов ассоциирован с почти двукратным повышением риска развития ФП [20]. Имеются данные о нескольких механизмах, задействованных в развитии ФП, у пациентов, получающих кортикостероиды. Длительное использование глюкокортикоидов ассоциировано с повышением вероятности появления основных факторов риска развития ФП, например, АГ [20]. Также было установлено, что высокие дозы кортикостероидов посредством прямого воздействия на клеточную мембрану способствуют оттоку калия, что может вызвать аритмию [62]. Повышение риска ФП у пациентов, которым впервые были назначены высокие дозы глюкокортикоидов, позволяет предполагать, что кортикостероиды могут оказывать прямой аритмогенный эффект [62].

Хроническая болезнь почек. Примерно у 15% пациентов, которые имеют ФП, выявляется хроническая болезнь почек (ХБП). Среди пациентов в терминальной стадии ХБП распространенность ФП составляет 27% [1, 56]. Исследование ARIC показало, что ХБП увеличивает риск развития ФП в 3 раза, при этом частота появления ФП имеет прямую взаимосвязь со снижением скорости клубочковой фильтрации [8]. Исследование Soul Study продемонстрировало, что ХБП повышает риск развития ФП [4]. Вместе с тем, стоит отметить, что между этими двумя патологическими состояниями имеется и обратная взаимосвязь. Не только развитие ХБП приводит к увеличению риска возникновения ФП, но и аритмия способствует развитию и прогрессированию ХБП вплоть до терминальных стадий, что, в конечном итоге, приводит к формированию порочного круга, в котором ФП и ХБП, влияя друг на друга, повышают риск тромбозов и смертельного исхода [41].

Таким образом, в современной медицинской литературе имеются данные о различных факторах риска развития ФП и клинических состояниях, ассоциированных с ФП. В клинической практике важно учитывать их наличие при определении группы пациентов, требующих осторожности со стороны врача в отношении потенциального риска наличия скрытой ФП или возможности развития ФП в ближайшем или отдаленном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Искендеров Б.Г., Сисина О.Н., Мамедов М.Н. Эффективность коронарного шунтирования и радиочастотной абляции у больных фибрилляции предсердий, страдающих хронической болезнью почек // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. **2015**. № 14(6). С. 36-41. [Iskenderov BG, Sisina ON, Mamedov MN. Efficacy of coronary bypass and radiofrequency ablation in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Cardiovascular Therapy and Prevention. **2015**;14(6):36-41. (In Russ).] Doi: 10.15829/1728-8800-2015-6-36-41.
2. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задионченко В.С и соавт. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. **2014**. № 10(3). С. 328-333. [Leonova EI, Shehan GG, Zadiionchenko VS, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ration Pharmacother Cardiol. **2014**;10(3):328-333. (In Russ).]
3. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М. Медикаментозная кардиоверсия у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе // Consilium Medicum. **2017**. № 19(12). С. 38-41 [Loukianova IYu, Kuznetsov AV, Komarnitzky VM. Medication for pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation at the prehospital stage. Consilium Medicum. **2017**;19(12):38-41. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/2075-1753_19.12.38-41.
4. Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов В.В. и соавт. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума // Терапевтический архив. **2016**. № 88(6). С. 4-8. [Mukhin NA, Glybochko PV, Svistunov AA, et al. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. Therapeutic archive. **2016**;88(6):4-8. (In Russ).] Doi: 10.17116/terarkh20168864-8.
5. Стрижаков Л.А. Прогноз у больных ХСН: роль эналаприла // Врач. **2012**. № 5. С. 57-60. [Strizhakov L. Prognosis in patients with chronic heart failure: the role of enalapril. Vrach. **2012**;(5):57-60. (In Russ).]
6. Терещенко С.Н., Жиров И.В., Романова Н.В. и соавт. Первый Российский регистр больных ХСН и фибрилляцией предсердий (РИФ-ХСН): дизайн исследования // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. **2015**. № 11(6). С. 577-581. [Tereshchenko SN, Zhiron IV, Romanova NV, et al. The first Russian register of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation (RIF-CHF): study design. Ration Pharmacother Cardiol. **2015**;11(6):577-581. (In Russ).] Doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-577-581.
7. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. **2012**. №9(2). С. 5-13. [Filatov AG, Tarashvili EG. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly aritmologii. **2012**;9(2):5-13. (In Russ).]
8. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. **2011**;123(25):2946-2953. Doi: 10.1161/circulationaha.111.020982.
9. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the lung health study. Am J Respir Crit Care Med. **2002**;166(3):333-339. Doi: 10.1164/rccm.2110093.
10. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. World Journal of Clinical Cases. **2015**;3(5):418-429. Doi: 10.12998/wjcc.v3.i5.418.
11. Arnsdorf MF, Childers RW. Atrial electrophysiology in experimental hyperthyroidism in rabbits. Circ Res. **1970**;26:575-581. Doi: 10.1161/01.RES.26.5.575.
12. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation. **1998**;40(9):946-952. Doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.
13. Borzecki AM, Bridgers DK, Liebschutz JM, et al. Racial differences in the prevalence of atrial fibrillation among males. Natl Med. Assoc. **2008**;100(2):237-245. Doi: 10.1016/s0027-9684(15)31212-8.
14. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. Rev Endocr Metab Disord. **2010**;11(1):31-39. Doi: 10.1007/s11154-010-9131-7.
15. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur Resp J. **2003**;21(6):1012-1016. Doi: 10.1183/09031936.03.00051502.
16. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Heart Rhythm. **2011**;8(8):1160-1166. Doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038.
17. Chen YC, Chen SA, Chen YJ, et al. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. J Am Coll Cardiol. **2002**;39(2):366-372. Doi: 10.1016/s0735-1097(01)01731-4.
18. Chou CC, Nguyen BL, Tan AY, et al. Intracellular calcium dynamics and acetylcholine-induced triggered activity in the pulmonary veins of dogs with pacing-induced heart failure. Heart Rhythm. **2008**;5(8):1170-1177. Doi: 10.1016/j.hrthm.2008.04.009.
19. Chou CC, Chen PS. New concepts in atrial fibrillation: neural mechanisms and calcium dynamics. Cardiol Clin. **2009**;27(1):35-43. Doi: 10.1016/j.ccl.2008.09.003.
20. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, et al. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. Arch Intern Med. **2009**;169(18):1677-1683. Doi: 10.1001/archinternmed.2009.297.
21. Chua SK, Shyu KG, Lu MJ. Renal dysfunction and the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: role beyond the CHA2DS2-VASc score. Europace. **2015**;17(9):1363-1370. Doi: 10.1093/europace/euu360.
22. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. Circulation. **2014**;129(8):837-847. Doi: 10.1161/circulationaha.113.005119.
23. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. The American Journal of Cardiology. **2013**;112(8):1142-1147. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.063.
24. De Sensi F, De Potter TM, Cresti A, et al. Atrial fibrillation in patients with diabetes: molecular mechanisms and therapeutic perspectives. Cardiovasc Diagn Ther. **2015**;5(5):364-73. Doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.06.03.
25. Du X, Ninomiya T, de Galan B, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. Eur Heart J. **2009**; 30:1128-1135. Doi:10.1093/eurheartj/ehp055.
26. Eiriksson Jr CE, Writer SL, Vestal RE. Theophylline-induced alterations in cardiac electrophysiology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. **1987**;135(2):322-326. Doi: 10.1164/arrd.1987.135.2.322.
27. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep-related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. Obes Surg. **2003**;13:676-83. Doi: 10.1381/096089203322509228.

28. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. *Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study*. Arch Intern Med. **2004**;164(15):1675-1678. Doi: 10.1001/archinte.164.15.1675.
29. Galvão Braga C, Ramos V, Viera C, et al. *New-onset atrial fibrillation during acute coronary syndromes: predictors and prognosis*. Rev Port Cardiol. **2014**;33(5):281-287. Doi: 10.1016/j.repc.2013.10.017.
30. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. *Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation*. J Am Coll Cardiol. **2007**;49(5):565-571. Doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060.
31. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. *Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies*. Int J Cardiol. **2015**;184:617-22. Doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.052.
32. Heeringa J, Kors JA, Hofman A, et al. *Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study*. Am Heart J. **2008**;156(6):1163-1169. Doi: 10.1016/j.ahj.2008.08.003.
33. Heeringa J., Van Der Kuip DA., Hofman A. *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study*. Eur. Heart J. **2006**;27(8):949-953. Doi: 10.1093/eurheartj/ehi825.
34. Huerta C, Lanes SF, Garcia Rodriguez LA. *Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias*. Epidemiology. **2005**;16(3):360-366. Doi: 10.1097/01.ede.0000158743.90664.a7.
35. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, et al. *Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Heart. **2012**;98(2):133-138. Doi: 10.1136/heartjnl-2011-300503.
36. Huxley RR, Filion KB, Konety S, et al. *Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation*. Am J Cardiol. **2011**;108(1):56-62. Doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004; PMID: 21529739.
37. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. *Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Circulation. **2011**;123(14):1501-1508. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009035.
38. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB. *The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study*. Am J Med. **1995**;98(5):476-484. Doi: 10.1016/S0002-9343(99)80348-9.
39. Krause PC, Inoue H, Zipes DP. *Electrophysiologic alterations produced by hypoxia in the canine heart*. Am Heart J. **1989**;117(3):550-561. Doi: 10.1016/0002-8703(89)90728-x.
40. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. *Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060*. European Heart Journal. **2013**;34(35):2746-2751. Doi: 10.1093/eurheartj/eh280.
41. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. *Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke*. Neurology. **2012**;78(24):1909-1915. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318259e110.
42. Lammers WJ, Kirchhof C, Bonke FI, et al. *Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength*. Am J Physiol. **1992**;262(1 Pt 2):47-55. Doi: 10.1152/ajpheart.1992.262.1.H47.
43. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP. *Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study*. Circulation. **2004**;110(9):1042-1046. Doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
44. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. *Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study*. Am J Respir Crit Care Med. **2006**;173(8):910-916. Doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC.
45. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al. *Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation*. JAMA. **2007**;297(7):709-715. Doi: 10.1001/jama.297.7.709.
46. Marshall D, Levy A, Vidailh H, et al. *AFFIRM and CORE Investigators. Cost-effectiveness of rhythm versus rate control in atrial fibrillation*. Ann. Intern. Med. **2004**;141(9):653-661. Doi: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00005.
47. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh BJ, et al. *Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence*. Circulation. **2006**;114(2):119-125. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
48. Miyasaka Y, Barnes M, Gersh BJ, et al. *Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: Risk and survival*. Am J Med. **2007**;120(4):357-63. Doi: 10.1016/j.amjmed.2006.06.042.
49. Mont L, Guach E. *Atrial fibrillation progression: How sick is the atrium?* Heart Rhythm. **2017**;14(6):1547-1571. Doi: 10.1016/j.hrthm.2017.02.027.
50. Novaro GM, Asher CR, Bhatt DL, et al. *Meta-analysis comparing reported frequency of atrial fibrillation after acute coronary syndromes in Asians versus whites*. Am J Cardiol. **2008**;101(4):506-509. Doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.098.
51. Perez MV, Wang PJ, Larson JC, et al. *Risk factors for atrial fibrillation and their population burden in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study*. Heart. **2013**;99(16):1173-1178. Doi: 10.1136/heartjnl-2013-303798.
52. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. *Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis*. Chest. **2004**;125(6):2309-2321. Doi: 10.1378/chest.11-1597.
53. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, et al. *Renin-angiotensin system, natriuretic peptides, obesity, metabolic syndrome, and hypertension: an integrated view in humans*. J Hypertens. **2008**;26(5):831-843. Doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f624a0.
54. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. *Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons*. N Engl J Med. **1994**;331(19):1249-1252. Doi: 10.1056/NEJM199411103311901.
55. Schmitt J, Duray G, Gersh B, et al. *Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: A systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications*. Eur Heart J. **2009**;30:1038-1045. Doi: 10.1093/eurheartj/ehn579.
56. Sciarretta S, Pontremoli R, Rosei EA, et al. *Independent association of ECG abnormalities with microalbuminuria and renal damage in hypertensive patients without overt cardiovascular disease: data from Italy-Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study*. J Hypertens. **2009**;27(2):410-417. Doi: 10.1097/HJH.0b013e32831bc764.
57. Shibata Y. *Impairment of Pulmonary Function is an Independent Risk Factor for Atrial Fibrillation: The Takahata Study*. Int J Med Sci. **2011**;8(7):514-522. Doi: 10.7150/ijms.8.514.
58. Singh S, Loke YK, Enright P, et al. *Republished: Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications*. Postgraduate Medical Journal. **2014**;90:205-207. Doi: 10.1136/postgradmedj-2011-201275rep.
59. Smith JG, Platonov PG, Hedblad B, et al. *Atrial fibrillation in the Malmo Diet and Cancer study: a study of occurrence, risk factors and diagnostic validity*. Eur J Epidemiol. **2010**;25(2):95-102. Doi: 10.1007/s10654-009-9404-1.

60. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, et al. *Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea*. Heart Rhythm. **2010**;7(9):1263-1270. Doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.020.
61. Terzano C, Romani S, Conti V, et al. *Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. **2014**;18:2908-2917.
62. van der Hoof CS, Heeringa J, Brusselle GG. *Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation*. Arch Intern Med. **2006**;166(9):1016-1020. Doi: 10.1001/archinte.166.9.1016.
63. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. *Hypertension and atrial fibrillation: doubts and certainties from basic and Clinical Studies*. Circ Res. **2018**;122(2):352-368. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311402.
64. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, et al. *Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: Part 2: reassessment in the larger Quebec cohort*. Chest **2012**;142(2):305-311. Doi: 10.1378/chest.11-1597.
65. Woeber KA. *Thyrotoxicosis and the heart*. N Engl J Med. **1992**;327(2):94-98 Doi: 10.1056/NEJM199207093270206.
66. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. *Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective*. Journal of Clinical Epidemiology. **2014**;6:213-20. Doi: 10.2147/CLEP.S47385.

Поступила в редакцию 27.05.2019

После доработки 07.06.2019