

Персонализированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями

Л. Д. Хидирова, к.м.н., доцент кафедры¹
 Д. А. Яхонтов, д.м.н., проф. кафедры¹
 В. Л. Лукинов, к.ф.-м.н., с.н.с.²

¹Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск
²ФГБУН «Институт вычислительной математики и математической геофизики» Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

Personalized algorithm for formation of risk groups for progression and development of complications of atrial fibrillation in hypertension in combination with extracardial diseases

L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov, V. L. Lukinov

Novosibirsk State Medical University, Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель. Разработать персонализированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. **Методы.** В наблюдательном когортном исследовании наблюдалось 308 мужчин 45–60 лет с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет (СД; n = 40); диффузный токсический зоб (ПЗ; n = 42); гипотиреоз (ГТ; n = 59); абдоминальное ожирение (АО; n = 64); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; n = 47). Группу сравнения составили 56 больных без экстракардиальной патологии. В работе оценивались клинические, лабораторные, антропометрические данные, результаты суточного мониторирования ЭКГ и эхокардиографии. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio. **Результаты.** Установлены значимые предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий: показатели ремоделирования – галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,0030 (1,0006; 1,0050) раза (p = 0,016); ЛП (p < 0,001), с увеличением 1 см риск увеличивается в 2,67 (1,58; 4,65) раза; КДР (p = 0,025), с увеличением на 1 см уменьшает шансы рецидива ФП в 0,13 (0,02; 0,65) и ИММЛЖ, где увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раза; также показателя воспаления – с увеличением IL-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раза, и маркера сосудистой жесткости MMP-9 – увеличение на 1 нг/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раза. Определено, что экстренная госпитализация по поводу прогрессирования ХСН в течение года у больных с наличием фибрилляции предсердий оказалась значимо чаще во всех клинических группах, кроме группы больных с гипотиреозом. Выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: увеличение размера ЛП на 1 см увеличивает риск развития ХСН в 5,04 (1,8; 16,1) раза; увеличение NT-proBNP на 1 пг/л увеличивает риск развития ХСН в 1,01 (1,00; 1,02) раза. Сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии в этих группах хоть и не показала статистически значимой разницы, но в процентном отношении оказалась выше у больных фибрилляцией предсердий – 11,2 против 6,0% у больных без наличия фибрилляции предсердий, относительный риск доверительного интервала – 3,736 (0,500; 26,900). **Заключение.** Разработанный персонализированный алгоритм может служить в оценке прогноза прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коморбидные заболевания, персонализированная оценка.

Summary

Aim. To develop a personalized algorithm for predicting the progression of atrial fibrillation and its complications in hypertension in combination with extracardial diseases. **Methods.** The observational cohort study observed 308 men aged 45–60 years with AF and AH in combination with extracardial pathology: diabetes mellitus (DM; n = 40), diffuse toxic goiter (TG; n = 42); hypothyroidism (GT; n = 59), abdominal obesity (AO; n = 64) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD; n = 47). The comparison group consisted of 56 patients without extracardial pathology. **Clinical, laboratory, anthropometric data, results of daily ECG monitoring and echocardiography were evaluated.** All statistical calculations were performed in Rstudio program. **Results.** Found significant predictors of progression of atrial fibrillation: indicators of remodeling: galectin-3, which increase by 1 ng/l increases the risk of progression to 1.0030 (1.0006; 1.0050) times (p = 0.016); PL (p < 0.001), with an increase of 1 cm, the risk increases to 2.67 (1.58; 4.65) times; KDR (p = 0.025), with the increase of 1 cm decrease the chance of atrial fibrillation recurrence in 0.13 (0.02; 0.65) and LVMWI, where the increase LVMWI 1 g/m² increases the risk of progression of AF at 0.9 times; also, the inflammation index – with an increase in IL-6 by 1 pg/l, the risk increases by 0.6 times, and the vascular stiffness marker MMP-9 – an increase by 1 ng/ml increases the risk of progression by 0.16 times. It was determined that emergency hospitalization for the progression of CHF during the year in patients with atrial fibrillation was significantly more common in all clinical groups, except for patients with hypothyroidism. **Statistically significant predictors of hospitalization for CHF progression were revealed:** increase of LP size by 1 cm increases CHF risk by 5.04 (1.80; 16.10) times; an increase in NT-proBNP by 1 pg/l increases the risk of CHF by 1.01 (1.00; 1.02) times. **The comparative assessment of the incidence of cardioembolism in these groups, although not showed a statistically significant difference, but in percentage terms was higher in patients with atrial fibrillation – 11.2 vs. 6.0% in patients without atrial fibrillation, the relative risk of confidence interval – 3.736 (0.500; 26.900).** **Conclusion.** The developed personalized algorithm can be used to assess the prognosis of progression of atrial fibrillation and the development of its complications in hypertension in combination with extracardial diseases

Key words: atrial fibrillation, comorbid diseases, personified assessment.

Фибрилляция предсердий (ФП) и гипертоническая болезнь – два наиболее распространенных, зачастую сочетающихся заболевания сердечно-сосудистой системы. Частота возникновения

данных заболеваний увеличивается с возрастом, они приводят к многочисленным осложнениям и высокому уровню смертности [1–3]. Лечение артериальной гипертонии является далеко

не новым подходом в коррекции ФП. В настоящее время артериальная гипертония рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП [4].

Роль артериальной гипертонии в развитии ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях: STOP-2, CAPPP, ADVANCE [5–7].

ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний – пороках сердца, ишемической болезни сердца, тромбоэмболии, кардиомиопатии, сахарном диабете, абдоминальном ожирении, хронической обструктивной болезни легких, заболеваниях эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хронической болезни почек, хроническом алкоголизме, опухолях сердца [8]. Выявление комплекса факторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития ФП и особенно ее течения, необходимо для проведения своевременных и эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию ранней диагностики и лечения больных с коморбидной патологией [9].

Персонализация лечения является одной из самых актуальных проблем медицинской практики. Под персонализацией терапевтического лечения следует понимать назначение лучше других подходящего пациенту лекарственного препарата или метода лечения, основанного на современной научной медицинской информации [10].

Персонализированный (персонализированный, индивидуализированный) подход широко используется в различных областях медицины. Он постулируется как основной при переливании крови, трансплантации органов и тканей, клеточной терапии, так как обеспечивает безопасность этих медицинских технологий. Однако в сложившейся терапевтической практике преимущественно используется патогенетический принцип назначения лекарственных средств и физических методов лечения, учитывающий особенности течения патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы [11, 12].

При сочетанной патологии, широко представленной в клинике внутренних болезней, такую методологию лечения нельзя признать адекватной, так как она требует назначения разных фармакологических препаратов и физических методов при ограниченной возможности учета вариантов их взаимодействия. Кроме того, в условиях полипрагмазии

теряется принцип персонализированного лечения и реабилитации [13].

Современные подходы к персонализации терапии связаны также с выбором тактики лечения в зависимости от сопутствующей патологии, о чем свидетельствуют данные шестого доклада экспертов Объединенного национального комитета США по артериальной гипертензии. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний диктует необходимость выбора одних групп лекарственных препаратов и отказа от других [14, 15].

Цель работы: разработать персонализированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 мужчин 45–60 лет с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет (СД; $n = 40$); диффузный токсический зоб (ТТЗ; $n = 42$); гипотиреоз (ГТ; $n = 59$); абдоминальное ожирение (АО; $n = 64$); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; $n = 47$).

Группу сравнения составили 56 больных без экстракардиальной патологии. В работе оценивались клинические, лабораторные, антропометрические данные, результаты суточного мониторирования ЭКГ и эхокардиографии. Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Определение концентрации мозгового натрийуретического белка (NT-proBNP) и цитокинов проводилось с использованием набора реагентов «NT-proBNP – ИФА – Бест». Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка и Шапиро-Франка. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах для сравнения, использовались непараметрические критерии. Для выявления значимых предикторов прогрессирования ФП использовался коэффициент корреляции

Пирсона. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, то есть различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio 0.99.879.

Результаты и обсуждение

Под термином «прогнозирование» понимается процесс предсказания будущего, основанного на некоторых данных из прошлого, то есть изучается развитие интересующего действия или явления в зависимости от времени. Однако в медицине рассматриваются и другие виды прогноза [15]. Прогнозируются диагноз, диагностическая ценность нового теста, изменение одного фактора под действием другого и т. д. Так и мы сочли необходимым изучение прогнозирования развития и прогрессирования ФП у больных с ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Для выявления значимых предикторов прогрессирования ФП использовался коэффициент корреляции Пирсона. Выявлено, что группы больных ГТ, СД и АО имеют корреляционную связь с прогрессированием ФП. По данным корреляции Пирсона, ФК (NYHA) ХСН является одним из главных предикторов, который связан с биохимическими показателями – ОХС, ЛПНП и полиморфизмом rs1378942 гена *CSK*. А при оценке предикторов ФП в моделях логистической регрессии установлены следующие факторы, которые могут влиять на прогрессирование ФП: ХСН ФК (NYHA), ИММЛЖ, ЛП, КДР, ОХС и галектин-3.

Установлены несвязанные предикторы прогрессирования, которые включались в полную модель логистической регрессии для установления наиболее значимых показателей и включения их в оптимальную модель. Так, в полной многофакторной модели выявлены следующие статистически значимые

Таблица 1
Оптимальная модель логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий (156 случаев, n = 308)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Оптимальная многофакторная модель		
ХСН (НУНА)	1,40 [0,93; 2,13]	0,013*
ИММЛЖ	1,99 [0,97; 1,00]	0,014*
ЛП	3,07 [1,74; 5,63]	< 0,001*
КДР	7,85 [2,39; 35,88]	0,002*
Галектин-3	1,002 [0,760; 1,004]	0,009*

Примечание: * – статистически значимые предикторы.

Таблица 2
Модели логистической регрессии для оценки предикторов ХСН

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	P	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная		Оптимальная	
ЛП	5,04 [1,8; 16,18]	0,004*	0 [0; Inf]	0,989	+∞ [0; +∞]	0,943
NT-proBNP	1,01 [1,00; 1,02]	0,041*	0 [0; Inf]	0,996	0	0
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,110	0 [0; Inf]	0,999	0	0
ЛПНП	0,74 [0,50; 1,11]	0,126	0 [0; Inf]	0,995	0	0
КДР	1,70 [0,76; 4,04]	0,213	0 [0; Inf]	0,990	0 [0; +∞]	0,943
Галектин-3	1,00 [1,00; 1,00]	0,060	–	–	–	–

Примечание: * – статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа больше 1000 000.

предикторы прогрессирования ФП (при расчете Ед соответствует одной единице измерения показателя): ХСН (НУНА) ФК (p = 0,002) – увеличение ХСН (НУНА) ФК на 1 Ед повышает прогрессирование ФП в 25,49 (5,05; 377,32) раза; КДР (p = 0,025) – увеличение КДР на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раза; ФВ (p = 0,027) – увеличение ФВ на 1 Ед уменьшает прогрессирование ФП в 0,87 (0,76; 0,97) раза; глюкоза (p = 0,017) – увеличение глюкозы на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,29 (0,09; 0,71) раза; СРБ (p = 0,009) – увеличение СРБ на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,41 (0,19; 0,74) раза.

Для установления факторов, которые влияют на развитие прогрессирования ФП, проводился регрессионный анализ. Так, путем построения моделей однофакторной и многофакторной регрессии установили предикторы прогрессирования ФП. Оценивались: стадия ХСН и ФК по НУНА, данные ЭХО-КГ, биохимические маркеры ремоделирования галектин-3 и NT-proBNP, а также показатели гемодинамики ЧСС, САД и ДАД; биохимические показатели СРБ, цитокины, ММП-9, мочевая кислота, СКФ, фибриноген.

Из однофакторной модели для всех возможных предикторов отбились модели с достигнутым уровнем

значимости p < 0,2, а для устранения негативного влияния коллинеарности предикторов связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана, по модулю большие 0,35, указывают на наличие связи между предикторами. Из групп связанных предикторов в модели многофакторных линейных регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели линейных регрессий строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного критерия Акаике (AIC). Таким образом, выявлены отдельные статистически значимые предикторы прогрессирования ФП: ХСН ФК (p = 0,035) – с увеличением на 1 ФК риск прогрессирования ФП повышается в 1,36 (1,03; 1,82) раза. При построении многофакторной модели логистической регрессии в полную модель включались коварианты с коэффициентами корреляции по модулю меньшими 0,5. Установлено наличие связанных, действующих мультипликативно, статистически значимых предикторов прогрессирования ФП. Это показатели ремоделирования: галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает

риск прогрессирования в 1,003 (1,0006; 1,0050) раза (p = 0,016); ЛП (p < 0,001) – с увеличением 1 см риск увеличивается в 2,670 (1,580; 4,650) раза; КДР (p = 0,025) – с увеличением на 1 уменьшает шансы рецидива ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раза, и ИММЛЖ, где увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раза; также показателя воспаления – с увеличением ИЛ-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раза, и маркера сосудистой жесткости ММП-9 – увеличение на 1 нг/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раза. В таблицу выведены статистически значимые показатели: ХСН (НУНА), ИММЛЖ, ЛП, КДР и галектин-3 (табл. 1).

Представленные риски упрощенно можно просчитать с помощью математической формулы. Формула многофакторной регрессии для предсказания развития ФП в группе

$$P(\text{прогрессирование ФП}) = \frac{e^z}{1 + e^z},$$

где z = -1,480 + 0,330 · ХСН ФК (НУНА) – 0,010 ИММЛЖ + 1,120 · ЛП + 2,080 · 0,002 · галектин + 0,160 · СРБ – 0,030 · ЧСС;

P (прогрессирование ФП) – вероятность развития ФП;

e^z – функция экспоненты в степени z.

Эта формула была использована и для предсказания повторной госпитализации в когорте больных с ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Из однофакторных моделей логистической регрессии выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: ЛП (p = 0,004) – увеличение ЛП на 1 см увеличивает риск развития ХСН в 5,04 [1,8; 16,18] раза; NT-proBNP (p = 0,041) – увеличение NT-proBNP на 1 пг/л увеличивает риск развития ХСН в 1,01 [1,00; 1,02] раза (табл. 2).

В полной оптимальной многофакторной модели связанные статистически значимые предикторы не были выявлены.

Известно, что СД – один из главных факторов риска развития ишемического инсульта [16], что нашло подтверждение и в настоящем исследовании. Оценка развития кардиоэмболии (ишемического инсульта) у больных с ФП при ГБ, среди всех

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	P	ОШ [95% ДИ]	p	ОШ [95% ДИ]	p
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
ОХС	0,72 [0,55; 0,92]	0,012*	0,71 [0,54; 0,93]	0,015*	0,68 [0,52; 0,88]	0,004*
ТГ	1,20 [0,97; 1,48]	0,081	1,22 [0,97; 1,52]	0,083	1,27 [1,02; 1,59]	0,029*
Мочевая кислота	1,00 [1,00; 1,00]	0,140	0,997 [0,995; 1]	0,054	0,998 [0,995; 1,00]	0,078
КДР	1,38 [0,81; 2,32]	0,231	1,28 [0,73; 2,22]	0,382	–	–
NT-proBNP	1,00 [0,99; 1,00]	0,233	1,00 [0,99; 1,00]	0,210	0,997 [0,99; 1,00]	0,188
ХСН ФК	1,07 [0,78; 1,47]	0,684	1,04 [0,86; 1,26]	0,688	–	–
ИММЛЖ	1,00 [0,99; 1,01]	0,797	1,00 [0,99; 1,01]	0,746	–	–
Галектин-3	1,00 [1,00; 1,00]	0,842	1,06 [0,64; 1,81]	0,819	–	–
ХСН стадия	0,99 [0,66; 1,47]	0,973	1,00 [1,00; 1,00]	0,462	–	–

Примечание: * – статистически значимые предикторы, символ ∞ обозначает числа больше 1000 000.

экстракардиальных заболеваний, установлена статистически значимое раз-
витие кардиоэмболии у больных СД.

При оценке предикторов развития кардиоэмболии установлено, что в однофакторной модели логистической регрессии статистически значимым предиктором является ОХС ($p = 0,012$). С увеличением ОХС на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии увеличивается в 0,72 (0,55; 0,92) раза. А в полной оптимальной многофакторной модели выявлены связанные статистически значимые предикторы: ОХС ($p = 0,004$) – с увеличением ОХС на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии повышается в 0,68 (0,52; 0,88) раза; ТГ ($p = 0,029$) – с увеличением ТГ на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии повышается в 1,27 (1,02; 1,59) раза (табл. 3).

Исходя из оптимальной модели риск развития кардиоэмболии у представленной когорты можно рассчитать по следующей формуле:

$$P(\text{кардиоэмболии}) = \frac{e^z}{1 + e^z},$$

где $z = 0,65 - 0,39 \cdot \text{ОХС} - 1,72 + 0,24 \cdot \text{ТГ} + 0,69 \cdot 0,002 \cdot \text{мочевая кислота} - 0,002 \cdot \text{NT-proBNP}$;

e^z – функция экспоненты в степени z .

Выводы

1. Установлены значимые предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий: показатели ремоделирования – галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,0030 (1,0006; 1,0050) раза ($p = 0,016$); ЛП ($p < 0,001$) – с увеличением 1 см риск увеличивается в 2,67 (1,58; 4,65) раза; КДР ($p = 0,025$) – с увеличением на 1 уменьшает шансы рецидива ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раза и ИММЛЖ, где увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раза; также показателя воспаления – с увеличением IL-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раза, и маркера сосудистой жесткости ММП-9 – увеличение на 1 нг/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раза.
2. Определено, что экстренная госпитализация по поводу про-

грессирования ХСН в течение года у больных с наличием фибрилляции предсердий оказалась значимо чаще во всех клинических группах, кроме группы больных с гипотиреозом.

3. Выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: увеличение размера ЛП на 1 см увеличивает риск развития ХСН в 5,04 (1,8; 16,1) раза; рост NT-proBNP на 1 пг/л увеличивает риск развития ХСН в 1,01 (1,00; 1,02) раза. Сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии в этих группах хоть и не показала статистически значимой разницы, но в процентном отношении оказалась выше у больных фибрилляцией предсердий – 11,2 против 1,6% у больных без наличия фибрилляции предсердий, относительный риск доверительного интервала – 3,736 (0,500; 26,900).

Заключение

Разработанный персонифицированный алгоритм может служить в оценке прогноза прогрессирования фибрилляции предсердий и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Авторы не получали финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка / Ж.Д. Кобалава [и др.] Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 4: 541–549.
2. A consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) council on hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulaci on Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). Gregory Y.H. Lip [et al.]. Europace. 2017; 19 (6): 891–911.
3. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Оганов Р.Г. и др. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.
4. Прогностическая модель развития артериальной гипертензии. В.Н. Сорокина и др. Медицинский журнал. 2016; 2: 115–118.
5. ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension were presented at the 28th scientific meeting of the European Society of hypertension in Barcelona. 2018. Bryan Williams [et al.]. Journal of Hypertension. 2018; (36): 1953–2041.
6. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. L. Danson [et al.]. Lancet. 1999. 353 (9153): 611–616.
7. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. A. Patel [et al.]. Lancet. 2007; 370 (9590): 829–840.
8. Шальнова С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». С.А. Шальнова. Российский кардиологический журнал. 2012 (5): 6–11.
9. Коваль С.Н., Снегурская И.А. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики. Артериальная гипертензия. 2016 (4): 16–26.
10. Jain K.K. Personalized Medicine. Trends Mol. Med. 2002; 4 (6): 548–558.
11. Крысюк О. Б., Обрезан А. Г., Паномаренко Г. Н. Проблемы персонифицированной медицины в клинике внутренних болезней. Вестник Санкт-Петербургского университета 2006; 11 (1): 16–21.
12. Herrmann S.M., Paul M. Studying genotype-phenotype relationships: cardiovascular disease as an example. J. Mol. Med. 2002; 123: 1673–1671.
13. Ginsburg G.S., McCarthy I.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care. Trends Biotechnol. 2001; 19: 491–496.
14. Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. Nat. Rev. Drug Discov. 2002. Vol. 1. P. 463–469.
15. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719765/> BMJ Open. 2019; 9(8): e025579. Published online 2019 Aug 30. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025579 Predicting the risk of stroke among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of C-statistics. Mohammad Ziaul Islam Chowdhury, Fahmida Yeasmin, Doreen M Rabi, Paul E Ronskley, and Tanvir C Turin.

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Лукинов В.Л. Персонифицированный алгоритм формирования групп риска прогрессирования и развития осложненной фибрилляции предсердий при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Медицинский алфавит. 2020 (13): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-16-19>.

For citation: Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Lukinov V.L. Personalized algorithm for formation of risk groups for progression and development of complications of atrial fibrillation in hypertension in combination with extracardiac diseases. Medical alphabet. 2020 (13): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-13-16-19>.