

Н.Е. Григориади², Л.М. Василец¹, А.В. Туев¹, Е.А. Ратанова¹, О.В. Хлынова¹, А.В. Агафонов¹

¹ Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, Российская Федерация

² Пермская краевая клиническая больница, Российская Федерация

Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

Цель: исследовать параметры структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), определить их прогностическую значимость в отношении риска возникновения фибрилляции предсердий (ФП). **Пациенты и методы.** В исследовании участвовали 72 человека: пациенты с АГ и ФП, с изолированной АГ и практически здоровые лица. Всем им выполнялись эхокардиография, мониторинг артериального давления и электрокардиограммы. **Результаты.** Выявлены признаки дилатации левого предсердия (ЛП): у пациентов с фибрилляцией предсердий и АГ наблюдаются наиболее выраженные изменения камеры ЛП. У пациентов с АГ без аритмии и в сочетании с фибрилляцией предсердий имеет место выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Систолическая функция ЛЖ в группах сохранена, но у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне АГ фракция выброса значимо ниже. В отношении риска возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с АГ предикторной ценностью обладают только значения возраста, индекса объема ЛП к площади поверхности тела и фракция выброса левого желудочка. **Выводы.** Риск возникновения фибрилляции предсердий при АГ возникает в возрасте старше 55 лет и с каждым последующим годом возрастает в 1,2 раза; также он увеличивается при значении индекса объема ЛП к площади поверхности тела свыше 29 мл/м² и при снижении фракции выброса левого желудочка менее 58%.

26

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, масса миокарда левого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка, прогнозирование, логистическая модель.

(Вестник РАМН. 2013; 11: 26–29)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма сердца (НРС), встречаемость которого достигает масштабов эпидемии и продолжает неуклонно расти [1]. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2% и увеличивается от 0,5% в возрасте 40–50 до 5–15% в возрасте 80 лет [2].

Существуют различные причины, предрасполагающие к развитию ФП, но артериальную гипертензию (АГ) ввиду ее высокой распространенности признают основным фактором риска [3]. Необходимо отметить, что большинство исследований направлено на прогнозирование риска осложнений ФП [4], тогда как вопросы

ее первичной и вторичной профилактики остаются нерешенными [5].

Согласно современным представлениям, для возникновения аритмии необходимы определенные взаимоотношения между триггерами, субстратом и модулирующими факторами [6]. При этом именно структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) определено в качестве ключевого механизма [7]. Именно расширение ЛП — важный шаг в прогрессировании гипертензии к ФП [8, 9]. Именно поэтому в настоящее время является актуальным поиск предикторов возникновения, рецидивирования и хронизации аритмии с целью своевременного воздействия на возможные факторы риска и выбора определенной терапевтической стратегии,

N.E. Grigoriadi², L.M. Vasilets¹, A.V. Tuev¹, E.A. Ratanova¹, O.V. Khlynova¹, A.V. Agafonov¹

¹ Perm State Medical Academy n.a. E.A. Wagner, Russian Federation

² Perm Regional Clinical Hospital, Russian Federation

The Prediction of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension

Aim. To study the parameters of the structural and functional state of the myocardium in patients with hypertension, to determine their prognostic value on the risk of atrial fibrillation (AF). **Patients and methods:** the study involved 72 people: patients with hypertension and AF, with isolated hypertension and apparently healthy individuals. All of them performed echocardiography, blood pressure monitoring and monitoring of cardiogram. **Results:** the dilatation of left atrial was founded: patients with the atrial fibrillation on the background of hypertension observed the most pronounced changes in the left atrial. In patients with hypertension without arrhythmias and in combination with atrial fibrillation severe left ventricular hypertrophy was observed. Left ventricle systolic function in groups has been stored but in patients with atrial fibrillation on the background of hypertension was significantly lower. The risk of atrial fibrillation in patients with hypertension prognostic value are the only values of the age, the volume index of the left atrial to the body surface area and left ventricular ejection fraction. **Conclusions.** The risk of AF in hypertension occurs over the age of 55 and each subsequent year increases it in 1,2 times, it increases with an index value of the left atrial to the body surface over 29 ml/m² and with a decrease in left ventricular ejection fraction less than 58%.

Key words: atrial fibrillation, hypertension, left ventricular mass, index of left ventricular mass, prediction, logistic model.
(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 26–29)

а также возможности прогнозирования возникновения ФП у конкретного пациента.

Цель исследования: изучить параметры структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с АГ и определить их прогностическую значимость в отношении риска возникновения ФП.

Пациенты и методы

Участники исследования

В исследовании участвовали 72 пациента. Из них 30 человек — основная группа — имели ФП на фоне АГ; 42 пациента вошли в группу сравнения (пациенты с изолированной АГ — 30 человек и практически здоровые — 12). Среди больных с ФП 21 пациент имел персистирующую форму, 9 — хроническую. Средний возраст пациентов основной группы составил $54,5 \pm 5,6$ года, наблюдались 19 (42%) женщин и 26 (58%) мужчин. В группе сравнения было 18 (43%) женщин и 24 (57%) мужчины, средний возраст которых составил $52,2 \pm 6,7$ года. Все группы были сопоставимы по полу (критерий Фишера; $p = 0,56$) и возрасту (U -критерий Манна–Уитни; $p = 0,16$).

Критерии исключения: возраст старше 70 лет, заболевания печени, хроническая болезнь почек, пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани, пациенты с имплантированным кардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, клапанный порок сердца, острый миокардит, перикардит, нарушения функции щитовидной железы, а также пациенты с имплантированным кардиостимулятором / кардиовертером-дефибриллятором, больные с недостаточностью кровообращения более II функционального класса по NYHA (IIA стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 1935) и фракцией выброса левого желудочка менее 45%. Кроме того, к числу заболеваний, исключают участие в исследовании, отнесены сахарный диабет, острые или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до начала исследования.

Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование, эхокардиография с расширенной оценкой параметров левого предсердия, холтеровское мониторирование электрокардиограммы с оценкой вариабельности сердечного ритма, длительное мониторирование артериального давления.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате Hewlett-Packard / Sonos 4500 (США) в модальном и двухмерном режиме.

Статистическая обработка данных

Полученные результаты обрабатывали при помощи программы Statistica v. 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), с распределением отличным от нормального — в виде медианы и интерквартильного размаха Me [25; 75]. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с применением критерия Спирмена для количественных значений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Далее была построена модель прогнозирования риска возникновения ФП у пациентов с АГ.

Результаты

При изучении и сравнении эхокардиографических параметров у обследуемых были обнаружены признаки дилатации ЛП в обеих группах с патологией по сравнению с практически здоровыми индивидуумами. Дополнительно изучали параметры объема ЛП и индексированные показатели: индекс объема левого предсердия к площади поверхности тела (ЛП к ППТ) и индекс переднезаднего размера ЛП к ППТ.

У всех пациентов с АГ имелись признаки дилатации ЛП, но более выражены они были при АГ в сочетании с ФП. Так, при АГ без НРС большинство линейных размеров свидетельствовало о незначительной дилатации ЛП (переднезадний размер $4,4$ [4,1; 4,9] см и медиально-латеральный $4,3$ [4,0; 4,7] см), а объем ЛП ($53,9$ [44,9; 58,4] мл) и его индекс к ППТ ($26,6$ [22,7; 29,4] мл/м²) укладывались в нормальные значения. Параметры ЛП у пациентов с ФП на фоне АГ говорили об умеренной, а по некоторым показателям — даже выраженной дилатации ЛП: переднезадний размер ЛП $4,6$ [4,1; 5,4] см, медиально-латеральный — $5,2$ [4,5; 5,7] см, верхненижний — $5,5$ [5,1; 6,3] см; объем ЛП — $68,9$ [50,2; 85,4] мл, а индекс объема ЛП к ППТ — $33,2$ [27,7; 42,9] мл/м². Интерес к значимости ремоделирования ЛП при АГ в качестве мощного предиктора неблагоприятных исходов нарастает на протяжении последних лет. Более выраженные признаки ремоделирования ЛП при ФП на фоне АГ подтверждают тот факт, что АГ способствует возникновению и поддержанию ФП именно через предсердное ремоделирование [10]. В настоящее время установлено, что размер ЛП может служить признаком диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и говорит о тяжести и давности АГ [4].

При оценке параметров ЛП в зависимости от формы ФП у пациентов основной группы установлены достоверные отличия. При постоянной ФП значения объема ЛП и его индекса к ППТ были выше (объем ЛП $103,2$ [91,4; 109] мл, индекс объема ЛП к ППТ $49,5$ [44,2; 54,2] мл/м²), чем при рецидивирующей ФП (58 [49; 75] мл и $30,3$ [27; 36] мл/м², соответственно). При этом у пациентов с перманентной формой заболевания показатели объема соответствовали выраженной дилатации ЛП, а при рецидивирующей форме ФП находились на границе нормы и незначительной степени дилатации.

При анализе эхокардиографических параметров левого желудочка отмечено, что у пациентов с АГ без НРС и в сочетании с ФП наблюдалась гипертрофия ЛЖ. Средние значения конечного систолического размера (КСР), конечного диастолического размера (КДР), конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) во всех группах находились в пределах установленных нормативов, несмотря на некоторые различия между группами. Так, значения КДО превышали показатели практически здоровых у пациентов с ФП на фоне АГ ($p = 0,04$) и АГ без НРС ($p = 0,004$), хотя между группами с патологией различий не было. КСР ЛЖ был практически одинаков у пациентов с ФП на фоне АГ и АГ без НРС ($p = 0,31$). При оценке толщины стенок ЛЖ у пациентов с АГ без НРС и АГ в сочетании с ФП наблюдалось умеренное утолщение КДР задней стенки ЛЖ ($1,35$ [1,2; 1,4] и $1,3$ [1,1; 1,3] см, соответственно; $p = 0,06$) и КДР межжелудочковой перегородки ($1,3$ [1,2; 1,5] и $1,3$ [1,2; 1,4] см, соответственно; $p = 0,14$), что достоверно отличалось от этих же значений у практически здоровых лиц ($p < 0,017$).

При оценке систолической функции ЛЖ отмечено, что в среднем фракция выброса (ФВ) находилась

в пределах нормы во всех группах. При этом наблюдали достоверно более низкие показатели ФВ у пациентов с ФП на фоне АГ 56 [53; 60]% по сравнению с другими группами: 63,5 [61; 65,5]% — у практически здоровых ($p=0,001$); 62 [56; 65]% — при АГ без НРС ($p=0,001$).

Для более точной оценки степени гипертрофии миокарда ЛЖ рассчитали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Только у пациентов с АГ без НРС и в сочетании с ФП зарегистрирована гипертрофия ЛЖ без значимых отличий между ними по ММЛЖ (318 [273; 353] и 302 [244; 357] г, соответственно; $p=0,41$) и ИММЛЖ (159 [143; 180] и 156 [129; 182] г/м², соответственно; $p=0,53$). Таким образом, признаки ремоделирования ЛЖ имели место у всех пациентов с АГ: в виде выраженной гипертрофии стенок, увеличения ММЛЖ и ИММЛЖ (табл. 1).

Наличие основного заболевания при ФП (в нашем исследовании это наличие АГ) является одной из основных причин процесса ремоделирования у таких пациентов и вносит существенный вклад в развитие структурных изменений. В связи с этим была построена модель логистической регрессии отдельно для 30 пациентов с АГ и ФП.

Для построения модели в анализ включали стаж АГ, возраст, параметры эхокардиограммы, вариабельности сердечного ритма и артериального давления, но в итоге оказалось, что прогностической значимостью для вероятности возникновения аритмии у пациентов с АГ обладают возраст и эхокардиографические параметры: индекс объема ЛП к ППТ и фракция выброса. Все остальные показатели утратили предикторную ценность (табл. 2).

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{Logit}(p) = -4,53 + 0,16 \times X_1 + 0,19 \times X_2 - 0,16 \times X_3,$$

где: *Logit* (p) — логит вероятности (p) наступления события (в данном случае — риск возникновения ФП при АГ); -4,53 — константный показатель; X_1 — возраст в годах; X_2 — индекс объема ЛП к ППТ в мл/м²; X_3 — ФВ ЛЖ в %.

Доказательствами пригодности данной модели являются следующие ее характеристики: общая статистическая значимость — $p < 0,0001$ (т.е. используемые в модели переменные вносят значимый вклад в исход); процент правильно классифицируемых случаев составляет 83,33%;

по данным ROC-анализа, AUC (площадь под кривой) для такой модели составляет 0,892 (95% ДИ 0,785–0,958).

С целью оценки диагностической эффективности и определения пороговых значений был проведен ROC-анализ и построены ROC-кривые. ROC-кривая графически отображает зависимость числа верно классифицированных истинно положительных результатов от количества ложноотрицательных, а также позволяет визуально оценить эффективность модели. Так, чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели, и наоборот: чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем модель менее эффективна. Диагональная линия соответствует полной неразличимости двух изучаемых классов. В данном случае для построения графика мы использовали в качестве классифицируемой переменной наличие ФП у пациентов с АГ, а в качестве независимых переменных — значения возраста, индекса объема ЛП к ППТ и ФВ ЛЖ. ROC-кривые строятся для каждого показателя в отдельности (рис.).

Согласно модели, ОШ для возраста составляет 1,2 (95% ДИ 1,0201–1,3390; $p=0,02$), для индекса объема ЛП к ППТ — 1,2 (95% ДИ 1,0509–1,3862; $p=0,007$), для ФВ ЛЖ — 0,85 (95% ДИ 0,7404–0,9741; $p=0,01$).

Были определены пороговые значения показателей и установлено, что риск возникновения ФП при АГ (чувствительность, Se 60%, специфичность, Sp 67%) увеличивается в возрасте старше 55 лет (и возрастает с каждым последующим годом в 1,2 раза), а также при значении индекса объема ЛП к ППТ (Se 70%, Sp 77%) свыше 29 мл/м² (возрастает в 1,2 раза при каждом последующем увеличении значения на 1 мл/м²) и при снижении ФВ ЛЖ (Se 63%, Sp 63%) менее 58% (возрастает в 0,85 раза при каждом последующем снижении ФВ на 1%).

Пример

Пациент с АГ в возрасте 57 лет, индекс объема ЛП к ППТ 31,3 мл/м², ФВ ЛЖ 54%. Уравнение логистической регрессии для него будет выглядеть следующим образом:

$$\text{Logit}(p) = -4,53 + 0,16 \times 57 + 0,19 \times 31,3 - 0,16 \times 54 = 1,42.$$

Далее для нахождения значения p — вероятности наступления события (его значения находятся в диапазоне

28

Таблица 1. Показатели массы и индекса массы миокарда левого желудочка в группах с артериальной гипертензией

Показатель	АГ без нарушения ритма сердца (n=30)		Фибрилляция предсердий на фоне АГ (n=30)	
	Муж. (n=18) Me [25; 75]	Жен. (n=12) Me [25; 75]	Муж. (n=15) Me [25; 75]	Жен. (n=15) Me [25; 75]
Масса миокарда левого желудочка, г Норма: муж. — 88–224 жен. — 67–162	337 [290; 168]	289 [271; 340]	335 [293; 408]	285 [219; 303]
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² Норма: муж. — 49–115 жен. — 43–95	165 [135; 190]	152 [144; 168]	177 [147; 185]	150 [120; 159]

Таблица 2. Коэффициенты для переменных логистического уравнения

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	p
Константа	-4,53	-	-
Фракция выброса левого желудочка, %	-0,16	0,07	0,01
Индекс объема левого предсердия к площади поверхности тела, мл/м ²	0,19	0,07	0,007
Возраст, годы	0,16	0,07	0,02

от 0 до 1) используем таблицу для преобразования *Logit* (*p*). Согласно данным таблицы, при *Logit* (*p*) = 1,42 *p* = 0,81, т.е. вероятность возникновения ФП составляет 81%. Таким образом, для данного пациента риск возникновения ФП очень высок.

Заключение

По данным различных эхокардиографических параметров, обнаружены признаки дилатации ЛП: у пациентов с ФП на фоне АГ наблюдаются наиболее выраженные изменения камеры ЛП, соответствующие умеренной, а по ряду параметров — даже выраженной дилатации ЛП.

У пациентов с АГ без аритмии и в сочетании с ФП имеет место выраженная гипертрофия ЛЖ. Систолическая функция ЛЖ в группах сохранена, но у пациентов с ФП на фоне АГ значения ФВ значимо ниже.

В отношении риска возникновения ФП у пациентов с АГ предикторной ценностью обладают только значения возраста, индекса объема ЛП к ППТ и ФВ ЛЖ. Риск возникновения ФП при АГ увеличивается в возрасте старше 55 лет (и с каждым последующим годом жизни возрастает в 1,2 раза), а также при значении индекса объема ЛП к ППТ свыше 29 мл/м² (возрастает в 1,2 раза при каждом последующем увеличении значения на 1 мл/м²) и при снижении ФВ ЛЖ менее 58% (возрастает в 0,85 раза при каждом последующем снижении ФВ на 1%).

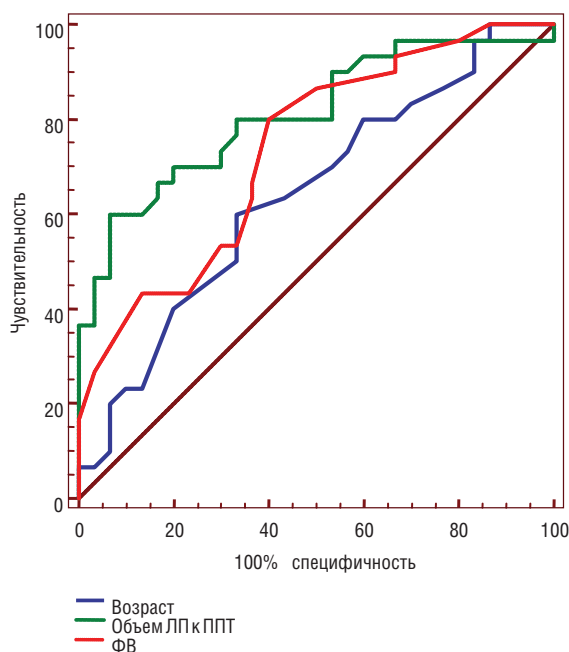


Рис. ROC-кривая для возраста, индекса объема левого предсердия к площади поверхности тела и фракции выброса левого желудочка.

REFERENCES

- Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2010; 381 (3): 1–13.
- Filatov A.G., Tarashvili E.G. *Ann. aritmolog. 2012; 2: 5–13.*
- Volkov V.E., Babaev F.Z., Khezheva F.M., Pshenitsyn A.I., Mazur N.A. *Vrach - The Doctor.* 2008; 3: 19–23.
- Pinto A., Tuttolomondo A., Casuccio A., Di Raimondo D., Di Sciacca R., Arnao V., Licata G. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf). *Clin. Sci. (London).* 2009; 116: 781–789.
- Schnabel R. Can we predict the occurrence of atrial fibrillation? *Clin. Cardiol.* 2012; 35 (Suppl. 1): 5–9.
- Tatarskii B.A., Vorob'ev I.V. *Vestn. aritmolog. - Bulletin of arrhythmology.* 2005; 41: 39–46.
- Aldhoon B., Melenovsky V., Peichl P., Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol. Res.* 2010; 59 (1): 1–12.
- Baranova E.I. *Arterial'naya gipertenziya - Arterial hypertension.* 2011; 17(4): 293–304.
- Healey J., Connolly S. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91 (10A): 9–14.
- Go O., Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. *Curr. Cardiol. Rep.* 2009; 11 (6): 430–435.

FOR CORRESPONDENCE

Grigoriadi Nataliya Evgen'evna, MD, cardiologist certificated by highest qualification grade of Cardiological Department of Perm Regional Clinical Hospital.

Address: office 215, 85, Pushkin Street, Perm, RF, 614080, tel.: (342) 239-29-08; **e-mail:** grigoriadinata@mail.ru

Tuev Aleksandr Vasil'evich, Honoured Scientist of Russian Federation, PhD, Head of the Department of Clinical Therapy № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical Academy.

Address: office 721, 85, Pushkin Street, Perm, RF, 614080, tel.: +7 (342) 239-31-97

Vasilets Lyubov' Mikhailovna, PhD, professor of the Department of Clinical Therapy № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical Academy.

Address: office 322, 85, Pushkin Street, Perm, RF, 614080, tel.: +7 (342) 239-29-08

Khlynova Ol'ga Vital'evna, PhD, professor of the Department of Clinical Therapy № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical Academy.

Address: office 728, 85, Pushkin Street, Perm, RF, 614080, tel.: +7 (342) 239-29-08; **e-mail:** olgakhlynova@mail.ru

Ratanova Elena Aleksandrovna, postgraduate of the Department of Clinical Therapy № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical Academy.

Address: office 216, 85, Pushkin Street, Perm, RF, 614080, tel.: +7 (342) 2392908; **e-mail:** lena.ratanova@mail.ru

Agafonov Aleksandr Valer'evich, PhD, professor of the Department of Clinical Therapy № 1 of E.A. Vagner Perm State Medical Academy.

Address: office 216, 85, Pushkin Street, Perm, RF, 614080, tel.: +7 (342) 2392908; **e-mail:** a.agafonov@list.ru