

Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией

В.И.Подзолков, А.И.Тарзиманова[✉]

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения фибрилляции предсердий (ФП): от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Прогрессия аритмии ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения данного нарушения сердечного ритма.

Цель – изучить предикторы прогрессирования ФП у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. В исследование включены 136 пациентов с эссенциальной АГ и пароксизмами ФП. Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов ФП; появление длительно персистирующих приступов или постоянной формы аритмии.

Результаты нашей работы позволяют сделать вывод, что предикторами прогрессирования ФП у пациентов с АГ с сохраненной систолической функцией левого желудочка являются: дисфункция эндотелия, повышение жесткости сосудистой стенки, гипертрофия левого желудочка и увеличение размеров левого предсердия.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, предикторы прогрессирования, артериальная гипертензия.

[✉]tarzimanova@mail.ru

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Предикторы прогрессирования фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (1): 11–14.

Predictors of progression of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension

V.I.Podzolkov, A.I.Tarzimanova[✉]

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Recently progress has been made in the study of the natural history of atrial fibrillation (AF) from the stage without clinical manifestations, to the final stage, represent an irreversible arrhythmia associated with the development of serious cardiovascular complications. The progression of the arrhythmia worsens the clinical status of patients and prognosis. Slowing down progression of AF should be considered as a priority treatment of this cardiac arrhythmia.

Aim. The study the predictors of AF progression in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. The study included 136 patients with essential hypertension and paroxysms of AF. Prospective observation of the patients was carried out from 2011 to 2015. The progression of the arrhythmia was considered: increased frequency of paroxysms of AF; the emergence of long-term persistent attacks or permanent form of arrhythmia.

The results of our work allow to conclude that the predictors of progression of AF in patients with hypertension and preserved systolic left ventricular function are: endothelial dysfunction, increased vascular wall stiffness, left ventricle hypertrophy and increased size of the left atrium.

Key words: atrial fibrillation, predictors of progression, arterial hypertension.

[✉]tarzimanova@mail.ru

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Predictors of progression of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (1): 11–14.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. В начале XXI в. ФП была отнесена мировым медицинским сообществом к числу социально значимых пандемий наряду с такими заболеваниями, как сахарный диабет (СД) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. ФП начинается с коротких и редких эпизодов, которые постепенно становятся более длительными и частыми. По оценкам ряда исследований, частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [1–4]. Прогрессия аритмии ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения данного нарушения сердечного ритма.

Первое место среди причин появления ФП занимает артериальная гипертензия (АГ), которая диагностируется

у 30% больных с различными формами аритмии. По данным Фремингемского исследования риск развития ФП у больных АГ выше в 1,9 раза при сравнении с пациентами, имеющими нормальный уровень артериального давления [5]. Возникновение ФП у больных АГ сопровождается ухудшением качества и уменьшением продолжительности их жизни, а также значительным ростом смертности. Последняя у больных АГ и ФП обусловлена высоким риском развития тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемического инсульта.

Ранняя диагностика факторов прогрессирования аритмии при АГ и проведение вторичной профилактики могут позволить снизить число тромбоэмболических осложнений и улучшить прогноз пациентов. Однако до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о механизмах аритмогенеза при АГ, а предикторы прогрессирования аритмии четко не определены.

Цель – изучить предикторы прогрессирования ФП у больных АГ.

Материалы и методы

В исследование включены 136 больных с эссенциальной АГ в возрасте от 42 до 67 лет (средний возраст 56,2±4,9 года).

Критерием включения пациентов было наличие документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторовании ЭКГ по Холтеру.

Критериями исключения стали: симптоматическая АГ; стенокардия напряжения I–IV функционального класса; инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; ХСН IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем. До начала исследования пациенты подписывали информированное согласие на участие в нем.

Все больные, включенные в исследование, имели аритмический анамнез от 1 года до 5 лет. Длительность существования аритмии составила в среднем $2,5 \pm 0,4$ года. Частота возникновения пароксизмов ФП колебалась от 2 раз в неделю до 1 раза в 3 мес (в среднем $1,7 \pm 1,2$ эпизода в месяц). Пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 65 (48%), персистирующая – у 71 (52%) больных.

В 1-е сутки после включения пациентов в исследование всем больным выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ), оценивалась жесткость сосудистой стенки и сосудодвигательная функция эндотелия. Для оценки параметров жесткости сосудистой стенки выполнялась объемная компьютерная осциллометрия плечевой артерии с помощью анализатора АПКО-8-РИЦ (ООО «Глобус», Россия). Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D.Celermajer (1992 г.) [6].

Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. (средняя продолжительность наблюдения составила $48,5 \pm 6,3$ мес) и включало каждые 3 мес телефонные контакты с пациентами, ежегодное проведение клинического и лабораторно-инструментального обследования: ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Эволюцию клинического течения ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес, а также по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Для не-

параметрических данных при сравнении групп использовался U-тест Манна–Уитни. Достоверным считали результаты статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты

За 4 года наблюдения прогрессирование ФП было отмечено у 32 (24%) пациентов из 136 (100%) включенных в исследование. Пациенты, у которых не отмечалось прогрессирования аритмии (1-я группа), были младше больных с прогрессированием ФП (2-я группа). Средний возраст в 1-й группе составил $54,1 \pm 5,3$ года и $60,6 \pm 2,1$ года – во 2-й ($p = 0,0001$). Пациенты 1 и 2-й групп были сопоставимы по полу. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Пациенты 2-й группы имели более тяжелую степень АГ при сравнении с больными 1-й группы. Третья степень АГ была диагностирована у 56 (41%) больных 1-й группы и 19 (59%) пациентов 2-й группы ($p = 0,0004$). При этом исследуемые группы были сопоставимы по длительности существования АГ. Средняя продолжительность АГ у всех пациентов была больше 10 лет и составила в 1-й группе $12,5 \pm 3,1$ года, во 2-й группе – $13,0 \pm 2,9$ года.

ХСН была диагностирована у 17 (16%) больных 1-й группы и 8 (25%) пациентов 2-й группы ($p = 0,003$). Число больных СД было сопоставимо в исследуемых группах. Индекс массы тела не имел достоверных отличий в 1 и 2-й группах.

По данным ЭхоКГ было обнаружено, что у пациентов с прогрессированием ФП наблюдалось достоверное увеличение размеров левого предсердия и индекса массы миокарда при сравнении с больными без прогрессирования аритмии. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и объемные показатели (конечно-систолический объем ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ) у всех больных, включенных в исследование, находились в пределах нормальных значений и не имели достоверных отличий. Результаты представлены в табл. 2.

При исследовании жесткости сосудистой стенки было выявлено достоверное увеличение показателей скорости пульсовой волны (СПВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) у пациентов с прогрессированием ФП при сравнении с больными без прогрессирования аритмии. Среднее значение показателя СПВ составило $902,7 \pm 201,3$ см/с в 1-й группе и $1036,5 \pm 187,2$ см/с – во 2-й ($p = 0,007$), ОПСС 1147 ± 354 дин \times с⁵/см и 1365 ± 219 дин \times с⁵/см соответственно ($p = 0,005$; табл. 3).

Снижение упруго-эластических свойств артерий при АГ нарушает их демпфирующую функцию, что приводит

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Клиническая характеристика	Все пациенты, включенные в исследование	Пациенты без прогрессирования ФП (1-я группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (2-я группа)	p
Число пациентов	136	104 (76%)	32 (24%)	
Средний возраст, лет	$56,2 \pm 4,9$	$54,1 \pm 5,3$	$60,6 \pm 2,1$	0,0001
Мужчины	56 (41%)	42 (40%)	14 (44%)	н/д
Женщины	80 (59%)	62 (60%)	18 (56%)	н/д
АГ				
1-я степень	20 (15%)	18 (17%)	2 (6%)	
2-я степень	41 (30%)	30 (29%)	11 (35%)	
3-я степень	75 (55%)	56 (41%)	19 (59%)	0,0004
Длительность АГ, годы	$12,8 \pm 2,3$	$12,5 \pm 3,1$	$13,0 \pm 2,9$	н/д
ХСН	25 (18%)	17 (16%)	8 (25%)	0,003
СД	20 (15%)	15 (14%)	5 (16%)	н/д
Индекс массы тела, кг/м ²	27 ± 4	27 ± 4	28 ± 4	н/д

Таблица 2. Параметры ЭхоКГ на момент включения пациентов в исследование

Показатель	Все пациенты, включенные в исследование	Пациенты без прогрессирования ФП (1-я группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (2-я группа)	p
ФВ ЛЖ, %	62,5±4,7	63,4±4,3	60,2±3,4	н/д
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	110,1±21	112,3±23	118,6±19	н/д
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	40±11	39±12	42±13	н/д
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	114±23	102±21	164±24	0,003
Переднезадний размер левого предсердия, мм	43±8	43±8	53±7	0,0002

Таблица 3. Показатели жесткости сосудистой стенки на момент включения пациентов в исследование

Показатели	Все пациенты, включенные в исследование	Пациенты без прогрессирования ФП (1-я группа)	Пациенты с прогрессированием ФП (2-я группа)	p
Скорость кровотока линейная, см/с	36,2±6	36,4±7	35,9±6	н/д
СПВ, см/с	912,5±198,5	902,7±201,3	1036,5±187,2	0,007
Податливость сосудистой стенки, мл/мм рт. ст.	1,2±0,48	1,2±0,56	1,6±0,45	н/д
ОПСС, дин×с ⁵ /см	1134±376	1147±354	1365±219	0,005

увеличению СПВ и ОПСС. Рост данных показателей характеризует повышение жесткости сосудистой стенки, что способствует ремоделированию миокарда и прогрессированию ФП у больных АГ.

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией по методике D.Celermajer (1992 г.). Исходные значения диаметра плечевой артерии были сопоставимы в 1 и 2-й группах. Через 60 с после декомпрессии наблюдалось увеличение диаметра плечевой артерии в обеих группах. Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии составила в среднем 12,5±1,2% у больных 1-й группы и 7,8±0,9% у пациентов 2-й группы. Результаты пробы с реактивной гиперемией показаны на рисунке.

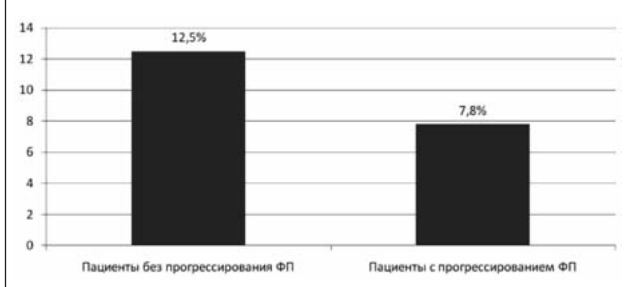
Снижение значений показателя ЭЗВД плечевой артерии менее 10% свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия. Таким образом, у больных с прогрессированием ФП было обнаружено достоверное уменьшение ЭЗВД плечевой артерии при сравнении с пациентами без прогрессирования аритмии ($p=0,007$).

Обсуждение

В последнее десятилетие значительно усилился интерес к изучению эволюции клинического течения ФП и выявлению факторов прогрессии аритмии. Одним из наиболее крупных исследований по изучению факторов прогрессирования ФП стал масштабный проект RECORDAF [7]. В исследовании были включены 2137 пациентов с недавно возникшей ФП. За период наблюдения (средняя продолжительность составила 12 мес) прогрессирование ФП было диагностировано у 318 (15%) больных. При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессии ФП являлись ХСН (относительный риск – ОР 2,2; 95% доверительный интервал – ДИ 1,7–2,9; $p<0,0001$), АГ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1–2,0; $p=0,01$) и терапия с целью контроля желудочковых сокращений (ОР 3,2; 95% ДИ 2,5–4,1; $p<0,0001$). Несмотря на то что ХСН и АГ способствуют прогрессии ФП, противоречивая антиаритмическая терапия обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии.

В нашей работе мы наблюдали пациентов с АГ с рецидивирующими приступами ФП и сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ у всех больных, включенных в исследование, была более 40%). Тяжелая степень

Исходные значения ЭЗВД плечевой артерии у пациентов без прогрессирования ФП и больных с прогрессированием ФП.



ХСН стала критерием исключения пациентов из исследования. При длительном наблюдении было отмечено, что прогрессия аритмии к более тяжелым формам возникла у больных с 3-й степенью АГ, имеющих выраженную гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) и большие размеры левого предсердия. Можно предположить, что прогрессия аритмии у больных АГ возникает только при появлении выраженного анатомического ремоделирования левых отделов сердца.

Роль ГЛЖ в становлении и прогрессировании ФП при АГ была доказана в масштабном эпидемиологическом исследовании PIUMA, с помощью которого при обследовании большого числа больных АГ была выявлена взаимосвязь между количеством новых эпизодов ФП, массой миокарда ЛЖ и возрастом пациентов [8].

Изучению факторов прогрессии пароксизмальной формы ФП в персистирующую форму была посвящена многолетняя работа корейских ученых S.Im и соавт. В исследовании приняли участие 434 больных с пароксизмальной формой ФП (средний возраст 71,7±10,7 года, 60% мужчин). Через 72,7±58,3 мес наблюдения у 168 (38,7%) пациентов произошла трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую или перманентную форму. Среднее значение прогрессии аритмии составило 10,7% в год. При многофакторном анализе было выявлено, что независимыми факторами прогрессии ФП были: возраст пациентов, наличие предсердной аритмии на протяжении всего периода наблюдения, индекс массы тела, ФВ ЛЖ, ГЛЖ и выраженная митральная регургитация [4].

Оценка артериальной жесткости имеет важное значение при обследовании больных АГ для выявления лиц высокого сердечно-сосудистого риска. Повышение АД сопровождается ремоделированием сосудистой стенки и приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления [9]. В стенке крупных артерий возникают гипертрофия гладкомышечных клеток и изменение внеклеточного матрикса, что приводит к уменьшению податливости и эластичности сосудистой стенки.

Мы обнаружили, что прогрессирование ФП наблюдалось у больных, имеющих высокие значения СПВ и ОПСС. Полученные результаты отражают тесные связи между эволюцией течения сосудистых изменений и прогрессированием ФП при АГ. Процессы повышения жесткости сосудов при АГ приводят к развитию раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging – EVA-синдрома) [10]. Важным аспектом синдрома EVA считают поражение органов-мишеней.

При оценке сосудодвигательной функции эндотелия нами было обнаружено уменьшение ЭЗВД плечевой артерии менее 10% у пациентов с АГ с прогрессированием ФП, что является основным маркером дисфункции эндотелия, которая в конечном итоге способствует структурной перестройке сосудистой стенки и повышению сосудистой жесткости.

В работе J.Ху было показано, что появление эндотелиальной дисфункции у больных АГ можно считать фактором риска увеличения размеров левого предсердия. Авторы сделали вывод, что развитие эндотелиальной дисфункции предшествует ремоделированию миокарда при АГ, а исследование ЭЗВД плечевой артерии позволяет наиболее рано оценить риск сердечно-сосудистых осложнений [11].

В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний до развития синдрома ХСН, нарушений сердечного ритма и смертельного исхода. Можно предположить, что эволюция клинического течения ФП при АГ определяется непрерывной цепью взаимосвязанных изменений – от развития дисфункции эндотелия, появления синдрома EVA, ГЛЖ и увеличения размеров левого предсердия.

Таким образом, результаты нашей работы позволяют сделать вывод, что предикторами прогрессирования ФП у пациентов с АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ являются: дисфункция эндотелия, повышение жесткости сосудистой стенки, ГЛЖ и увеличение размеров левого предсердия.

Литература/References

1. Канорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор стратегии, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Лечащий врач*. 2012; 7: 48–53. / Kanorskii S.G. Sovremennaiia medikamentoznaia terapiia fibrillatsii predserdii: vybor strategii, antiaritmicheskikh preparatov i skhem lecheniia. *Lechashchii vrach*. 2012; 7: 48–53. [in Russian]
2. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart* 2015; 101: 894–9.
3. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol JACC* 2010; 55 (8): 725–31.
4. Im SI, Chun KJ, Park SJ et al. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2015; 30 (7): 895–902.
5. Benjamin EJ, Levy D, Vasiri SM. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–4.
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
7. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ et al. Progression of atrial fibrillation in the Registry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J* 2012; 163: 887–93.
8. Guidelines for management of atrial fibrillation. The task force for the management of Atrial Fibrillation of European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 31 (19): 2369–439.
9. Park BJ, Lee HR, Shim JY et al. Association between resting heart rate and arterial stiffness in Korean adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 246–52.
10. Lakatta E, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a «set up» for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–46.
11. Xu JZ, Wu SY, Yan YQ et al. Left atrial diameter, flow-mediated dilation of brachial artery and target organ damage in Chinese patients with hypertension. *Hum Hypertens* 2012; 26 (1): 41–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tarzimanova@mail.ru