

# Прогрессирование фибрилляции предсердий у коморбидных больных среднего возраста

Хидирова Л. Д.<sup>1</sup>, Яхонтов Д. А.<sup>1</sup>, Лукинов В. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», Новосибирск, Россия; Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер, Новосибирск, Россия.

<sup>2</sup> ФГБУ науки «Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия.

## Авторы

**Хидирова Людмила Даудовна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

**Яхонтов Давыд Александрович**, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

**Лукинов Виталий Леонидович**, канд. ф.-м. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН», Новосибирск, Россия.

**Цель** — изучить особенности течения фибрилляции предсердий (ФП) у больных АГ и экстракардиальной коморбидной патологией в зависимости от проводимой терапии, а также оценить приверженность к антиаритмической терапии.

**Материалы и методы.** В обсервационном когортном исследовании в течение года наблюдалось 536 пациентов 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и АГ, в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями: 1 — гипертоническая болезнь (ГБ) и ФП без коморбидных патологий (КП) ( $n=56$ ) группа сравнения; 2 группа — ГБ / ФП / хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ( $n=91$ ); 3 группа — ГБ / ФП / сахарный диабет (СД) ( $n=81$ ); 4 группа — ГБ / ФП / ГТ ( $n=87$ ); 5 группа — ГБ / ФП / тиреотоксикоз (ТТЗ) ( $n=65$ ); 6 группа — ГБ / ФП / абдоминальное ожирение (АО) ( $n=104$ ). В работе оценивались клинические, антропометрические показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ; суточное мониторирование ЭКГ и ЭхоКГ. Выделение ДНК и тестирование полиморфизмов генов выполнялось с помощью полимеразно-цепной реакции. Проводилось изучение полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25 и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

**Результаты.** Выявлено, что в течение года у более 50% пациентов с экстракардиальными заболеваниями отмечалось увеличение частоты пароксизмов ФП более чем на 20% (СД — 76%; ХОБЛ — 63%; ГТ — 57%; ТТЗ — 64%; АО — 58%), а трансформация в хроническую форму ФП значительно чаще отмечалась у больных с СД ( $p=0,041$ ), АО ( $p=0,004$ ) и ТТЗ ( $p<0,0001$ ). Установлено наличие связанных, действующих мультипликативно, статистически значимых предикторов прогрессирования ФП: галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,003 (91,0006; 1,005) раз ( $p=$

0,016) и MMP-9 — увеличение на 1 н/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раз; также к статистически значимым предикторам прогрессирования ФП относятся размер левого предсердия ( $p < 0,001$ ): с его увеличением на 1 см риск прогрессирования увеличивается в 2,67 (91,58; 4,65) раз и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), где увеличение ИММЛЖ на 1 г/м<sup>2</sup> повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раз. При сравнительной оценке частоты госпитализации у больных ФП значимо чаще отмечалась экстренная госпитализация.

**Заключение.** Ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП и использование в качестве рискметра разработанного персоналифицированного алгоритма может использоваться в оценке прогноза прогрессирования ФП и развития ее осложнений у больных ГБ в сочетании с СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ и АО.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, коморбидные заболевания.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Поступила: 24.12.2020

Принята: 02.03.2021

## Atrial fibrillation progression in middle aged patients with comorbidities

Khidirova L. D.<sup>1</sup>, Yakhontov D. A.<sup>1</sup>, Lukinov V. L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State medical University of the Ministry of health of Russia, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

### Authors

**Lyudmila D. Khidirova**, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence — Based Medicine of Novosibirsk State medical University of the Ministry of health of Russia, Novosibirsk, Russia.

**Davyd A. Yakhontov**, doctor of sciences, professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence — Based Medicine of Novosibirsk State medical University of the Ministry of health of Russia, Novosibirsk, Russia.

**Vitaly L. Lukinov**, PhD, senior researcher of Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

### Abstract

**Objective.** To study the features of atrial fibrillation (AF) in patients with arterial hypertension (AH) and extracardiac comorbidities depending on prescribed therapy, and to assess their treatment adherence.

**Materials and methods.** This observational cohort study followed up for one year 536 patients aged 45–65 years with AF (paroxysmal and persistent forms) and AH. Patients were divided into 6 groups depending on the presence of extracardiac comorbidities: 1 — AH and AF without comorbidities ( $n = 56$ ) — control group; 2 — AH / AF / chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ( $n = 91$ ); 3 — AH / AF / diabetes mellitus (DM) ( $n = 81$ ); 4 — AH / AF / hypothyreosis ( $n = 87$ ); group 5 — AH / AF / hyperthyreosis ( $n = 65$ ); group 6 — AH / AF / abdominal obesity (AO) ( $n = 104$ ). All the patients underwent clinical examination, anthropometry, instrumental diagnostics: electrocardiography (ECG); 24-hour Holter ECG monitoring, echocardiography (EchoCG). DNA extraction and gene polymorphisms testing were performed with polymerase chain reaction. We studied the rs1378942 and rs2200733 polymorphisms of the CSK gene of the chromosome 4q25 and rs1800795 polymorphism of the IL-6 gene of 174G / C.

**Results.** During 1-year follow-up over 50 % of patients with extracardiac diseases had an increase in the frequency of AF paroxysms by more than 20 % (DM — 76 %; COPD — 63 %; hypothyreosis — 57 %; hyperthyreosis — 64 %; AO — 58 %). The transformation into the chronic form of AF was significantly more frequent in patients with DM ( $p = 0,041$ ), AO ( $p = 0,004$ ) and hyperthyreosis ( $p < 0,0001$ ). The study established statistically significant predictors of AF progression that interact multiplicatively: galectin-3 — the increase of which by 1 ng/l increased the risk of AF progression by 1,003 (91,0006; 1,005) ( $p = 0,016$ ), and MMP-9 — the increase of which by 1 n/ml increased the risk of AF progression by 0,16. Other predictors included: the size of left atrium (LA) ( $p < 0,001$ ): the increase of which by 1 cm was associated with 2,67 (91,58; 4,65) higher likelihood of AF progression, and left ventricular mass index (LVMI) — the increase of which by 1 g/m<sup>2</sup> increased the risk of AF progression by 0,9 times. When comparing the frequency of admission in patients with AF, emergency admission was significantly more frequent.

**Conclusion.** *Early verification of the AF progression risk factors and the developed personalized algorithm as a risk meter can be used to assess the prognosis of AF and the development of its complications in patients with AH in combination with DM, COPD, hypothyreosis, hyperthyreosis, and AO.*

**Keywords:** *atrial fibrillation, arterial hypertension, comorbid diseases.*

**Conflict of interest:** None declared.

## Список сокращений

АО	— абдоминальное ожирение	РААС	— ренин — ангиотензин — альдостероновая система
ГБ	— гипертоническая болезнь	СД	— сахарный диабет
ГТ	— гипотиреоз	ФП	— фибрилляция предсердий
ИБС	— ишемическая болезнь сердца	ТТЗ	— тиреотоксикоз
ИММЛЖ	— индекс массы миокарда левого желудочка	ХСН	— хроническая сердечная недостаточность
КП	— коморбидная патология	ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
МТ	— медикаментозная терапия	ЭИТ	— электроимпульсная терапия

## Введение

В последние годы распространенность ФП неуклонно увеличивается, при этом истинная причина роста частоты ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [1]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек и на фоне старения населения ожидается удвоение числа больных в ближайшие 50 лет. ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта [2]. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью и по сравнению с инсультом другой природы чаще рецидивирует и приводит к более выраженной инвалидизации. Соответственно, риск смерти у больных инсультом, связанных с ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза [3].

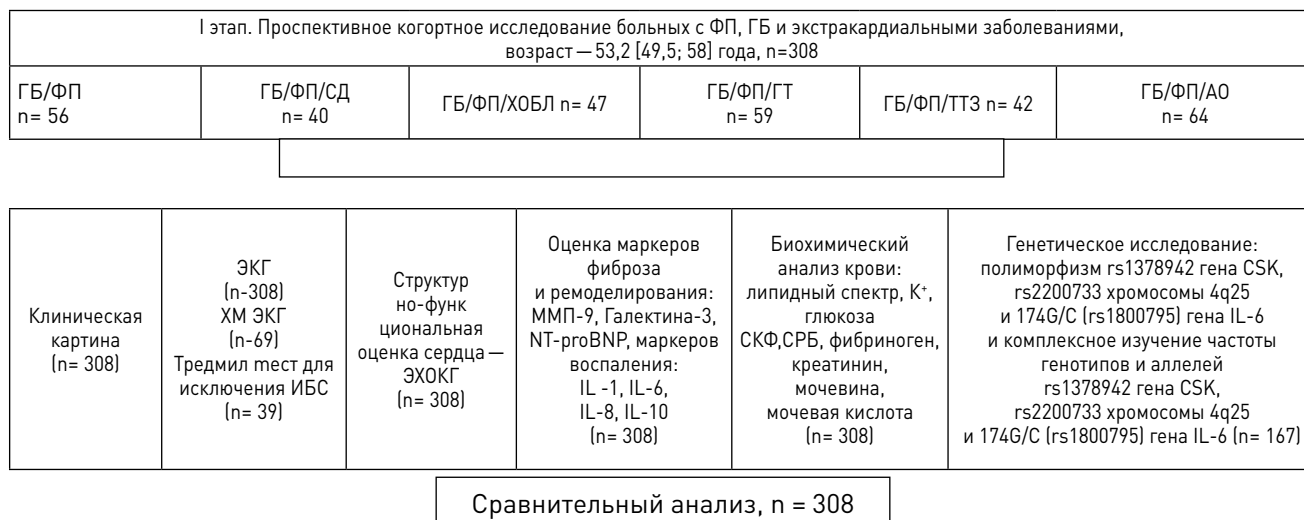
В обновленных клинических рекомендациях отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с АГ и ежегодно госпитализируются до 30–40%, 20–30% всех инсультов связано с ФП, а дисфункция левого желудочка увеличивалась на 20–30% [4].

ФП развивается на фоне массы коморбидных состояний, которые могут как патогенетически способствовать прогрессированию ФП, так обособленно снижать качество жизни пациентов, увеличивая шансы осложнений и внезапной сердечной смерти. Любые структурные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), такие как АГ, ХСН могут способствовать медленной, но неуклонно прогрес-

сирующей структурной перестройке желудочков и предсердий, этот процесс происходит в связи с пролиферацией и заменой фибробластов на миофибробласты, а также, усиленным отложением соединительной ткани и фиброзом [5]. По мере накопления знаний о патогенезе ФП, и, в первую очередь, о вкладе сопутствующих заболеваний в течение этого процесса, становится сомнительным существование первичной или идиопатической ФП [6]. Так, в недавнем масштабном исследовании, участниками которого стали 3978 пациентов с ФП (Euro Heart Survey), частота идиопатического или первичного типа данной патологии наблюдалась всего лишь у 3% из выше указанного числа лиц, принимавших участие [7].

Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии не новы, но в связи с ростом числа ФП в популяции и предположениями о том, что при наличии коморбидной патологии число новых случаев диагностирования будет только нарастать, привлек внимание исследователей к этой проблеме [8]. За последние годы накопилось достаточно научных трудов, которые дают нам указания на ассоциированность ФП с легочной патологией, в частности ХОБЛ [9]. Доказано, что СД и/или АГ ассоциированы с развитием ФП [10]. Ожирение является наиболее частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [11].

В нескольких крупных исследованиях изучалось влияние полиморфизма *rs1378942* гена *CSK*



на развитие различных патологических процессов [12]. Исследования, проведенные на популяциях Японии, Восточной Азии и Европы, выявили ассоциацию полиморфизма *rs1378942* гена *CSK* с развитием ГБ и ФП [13]. В Российской Федерации также подтверждена роль данного полиморфизма гена *CSK* в формировании ГБ [14]. Выявлена важная роль полиморфизмов *rs1378942* гена *CSK* и *rs2200733* хромосомы 4q25 в возникновении сосудистой дисфункции у больных с АО [15]. Однако нет исследований, которые бы связали патогенетические причины ФП, АГ и АО.

Ранняя диагностика факторов прогрессирования ФП, назначение дополнительной терапии для вторичной профилактики аритмии и выбор правильной стратегии ее лечения, может замедлить прогрессию аритмии и развитие ХСН, что позволит улучшить не только клинический статус пациентов, но и их прогноз. Несмотря на то, что фибрилляция предсердий встречается у пожилых лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертензией молодого и среднего возраста [16]. Изложенные выше позиции определили цель и задачи настоящего исследования.

**Цель исследования** — изучить особенности прогрессирования ФП у коморбидных больных среднего возраста.

## Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 536 пациентов 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма — РКО/ВНОА/АССХ, 2017) и АГ (ЕОК/ЕОАГ 2013) в сочетании с экстракардиальными коморбидными заболеваниями.

I этап — проспективное когортное исследование 308 больных ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями из отделения ОРХИА ГБУЗ НСО НОККД с распределением их также в 6 клинических групп: 1 группа ГБ и ФП без КП (n= 56) группа сравнения; 2 группа — ГБ / ФП/ХОБЛ (n= 47); 3 группа — ГБ / ФП/ СД (n= 40); 4 группа — ГБ / ФП/ ГТ (n= 59); 5 группа — ГБ / ФП/ ТТЗ (n= 42); 6 группа — ГБ / ФП/ АО (n= 64) (схема 1).

II этап — проспективное когортное парное сравнительное исследование 238 больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, кардиологического отделения ГБУЗ НСО НОККД с распределением их в 6 клинических групп: группа сравнения — 1 ГБ без наличия экстракардиальных заболеваний; 2 группа — ГБ / ХОБЛ (n= 44); 3 группа — ГБ / СД (n= 41); 4 группа — ГБ / ГП (n= 28); 5 группа — ГБ / ТТЗ (n= 23); 6 группа — ГБ / АО (n= 50). Далее проводился сравнительный парный анализ между данными больных, исследованными на первом и втором этапе (схема 2).

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, утвержденное Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВП «НГМУ» (Протокол № 147 от «18» мая 2017 г.). В ходе исследования проводилась проспективная оценка состояния больных в течение года, для оценки влияния сопутствующей патологии на прогрессирование ФП, под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [9] и развития ХСН. Из исследования были исключены пациенты с клинически тяжелой стадией сопутствующей экстракардиальной патологией, патологией клапанов сердца, системными,

Схема 2

II этап. Проспективное когортное парное сравнительное исследование больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями с наличием либо отсутствием ФП, возраст – 45–60 лет, n = 546													
ГБ n = 52		ГБ/СД n = 41		ГБ/ХОБЛ n = 44		ГБ/ГТ n = 28		ГБ/ТТЗ n = 23		ГБ/АО n = 50			
ГБ n = 52	ГБ/ СД n = 41	ГБ/ ХОБЛ n = 44	ГБ/ ГТ n = 28	ГБ/ ТТЗ n = 23	ГБ/ АО n = 50		ГБ/ ФП n = 56	ГБ/ ФП / СД n = 40	ГБ /ФП /ХОБЛ n = 47	ГБ/ ФП /ГТ n = 59	ГБ/ ФП /ТТЗ n = 42	ГБ/ ФП / АО n = 64	
возраст 51 [45,5; 56] г, n=238						возраст 53,2 [49,5; 58] г, n = 308							
Сравнительный анализ, n = 546													

онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями, ИБС, хронической болезнью почек (ХБП) выше 3 стадии, патология печени с нарушением функции, инсульты. В работе оценивались клинические, антропометрические, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ; системы суточного мониторирования АД (СМАД) и ЭКГ (SCHILLER, Швейцария), трансторакальная ЭхоКГ выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Больным проводились: стандартное общеклиническое обследование; биохимический анализ крови, а также определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест» и галектина-3 методом ИФА – Bender MedSystems GmbH, (Австрия), как маркеров фиброза и ремоделирования миокарда. Выделение ДНК и тестирование полиморфизмов генов выполнялось с помощью полимеразно-цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длины рестриционных фрагментов (Сибэнзим, Россия). Проводилось изучение полиморфизмов rs1378942 гена CSK, rs2200733 хромосомы 4q25 и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскелла Уоллиса. Попарное сравнение всех исследуемых групп с группой сравнения проводилось по схеме Даннета, попарное сравнение всех групп со всеми проводилось по схеме Тьюки, для устранения эффекта множественных попарных сравнений применялась поправка Бенжамини-Хохберга. Для оценки динамики повторных го-

спитализаций использовались кривые Каплан-Мейера, логранк тест. 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 расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 — © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844–448 — 121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

## Результаты и обсуждение

Оценка прогрессирования ФП проводилась посредством анализа частоты приступов ФП в течение года. Выявлено, что у более 50% пациентов с экстракардиальными заболеваниями отмечалось увеличение частоты пароксизмов более чем на 20% (СД — 76%; ХОБЛ — 63%; ГТ — 57%; ТТЗ — 64%; АО — 58%), а у группы больных без сопутствующей патологии частота пароксизмов была менее 20% (ФП/ГБ — 17%). При сравнительном анализе было обнаружено, что трансформация пароксизмальной формы ФП в хроническую, являющаяся показателем прогрессирования, у больных АО произошла в среднем через 5,5 (3; 7) месяцев ( $p = 0,004$ ). У больных СД — через 4 (3; 7) месяца также значимо быстрее, чем в группе сравнения ( $p = 0,041$ ), а в группе больных ХОБЛ значимо чаще ( $p = 0,001$ ) — отмечена трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у больных ТТЗ отмечена через 5,8 месяцев (4,5; 11) ( $p < 0,001$ ), что также статистически значимо по отношению к группе сравнения.

Для установления факторов, влияющих на развитие прогрессирования ФП, проводился регрес-

сионный анализ. Путем построения моделей однофакторной и многофакторной регрессии были установлены предикторы прогрессирования ФП. Оценивались стадия ХСН и ФК по NYHA, данные ЭХОКГ, биохимические маркеры ремоделирования: галектин-3 и NT-proBNP, биохимические показатели: СРБ, цитокины, ММП-9, мочевая кислота, СКФ, фибриноген.

Из однофакторной модели для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости  $p < 0,2$ , а для устранения негативного влияния коллинеарности предикторов связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. По модулю большие числа 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 статистически значимые предикторы прогрессирования ФП: ХСН ФК ( $p = 0,035$ ), с увеличением ХСН ФК на 1 ФК риск прогрессирования ФП повышается в 1,36 (91,03; 1,82) раз.

При построении многофакторной модели логистической регрессии в полную модель включались коварианты с коэффициентами корреляции по модулю меньшим 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 (91,0006; 1,005) раз ( $p = 0,016$ ) и ММП-9 — увеличение на 1 н/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раз; также к статистически значимым предикторам прогрессирования ФП относятся размер ЛП ( $p < 0,001$ ): с его увеличением на 1 см риск

прогрессирования увеличивается в 2,67 (91,58; 4,65) раз и ИММЛЖ, где увеличение ИММЛЖ на 1 г/м<sup>2</sup> повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раз; также показателя воспаления — с увеличением IL-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раз.

При оценке частоты экстренных госпитализаций оказалось, что 51% (44%; 58%) пациентов экстренно госпитализировались после проведения электрической кардиоверсии и 26 (91,6%; 37%) — после проведения медикаментозной кардиоверсии,  $p < 0,001$ . Относительный риск составил 0,651 (90,54; 0,79) (табл. 1).

На втором этапе проводилось когортное сравнительное, парное исследование. Этот этап состоял из 2-х подэтапов: 1-й — 308 больных ГБ без наличия ФП с сопутствующими экстракардиальными заболеваниями (СД, ХОБЛ, ГТ, ТТЗ, АО), средний возраст которых составил 52 (46,5; 57) года и 2-й — сравнительный анализ данных 238 пациентов второго этапа (больные ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями) с данными 308 пациентов третьего этапа (больные ГБ без ФП в сочетании с экстракардиальными заболеваниями).

При оценке длительности АГ оказалось, что у больных с ФП статистически значимо дольше отмечалась АГ по сравнению с больными без ФП, кроме группы больных с ХОБЛ. Установлена корреляционная связь развития ФП с длительностью АГ ( $r = -0,332$ ,  $p = 0,044$ ) (табл. 2).

Выявлено повышение уровня ММП-9 во всех клинических группах больных ФП по отношению к группам больных без наличия ФП, а также установлена связь ММП-9 с развитием и прогрессированием ФП (рис. 1).

Сравнительная оценка уровня галектин-3 в сыворотке крови у больных с наличием либо отсутствием ФП показала достоверное его повышение во всех клинических группах больных с ФП по сравнению с больными без наличия ФП (рис. 2).

При сравнительном анализе 174G/C (rs1800795) гена IL-6 в группах пациентов с ГБ на фоне разных

Таблица 1

**Расчет и сравнение бинарных показателей между группами с различными видами кардиоверсии (электроимпульсная и медикаментозная терапия)**

Переменные	Группа ЭИТ n= 332 n, % [95% ДИ]	Группа МТ n= 214 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера
Прогрессирование ФП (есть/нет)	64 % [58%; 71 %]	61 % [48%; 72 %]	1,061 [0,85; 1,33]	0,65
Госпитализация в течение года	51 % [44%; 58 %]	28 % [16%; 37 %]	0,651 [0,54; 0,79]	< 0,001*

**Примечание.** \* — обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

Таблица 2

## Клинические показатели у больных сравниваемых групп с наличием либо отсутствием ФП

Переменные	ФП при ГБ n= 308 МЕД [ИКИ]	ГБ без ФП n= 238 МЕД [ИКИ]	Разница [95% ДИ]	U-критерий Манна-Уитни
Возраст, лет	56 [53; 60]	50 [45; 56]	6 [2; 11]	0,005*
ОХС, ммоль/л	5,02 [4,16; 6,04]	5,85 [5; 6,95]	0,76 [0,04; 1,45]	0,034*
ЛПНП, ммоль/л	2,42 [2,13; 3,02]	3,45 [2,65; 4,5]	0,98 [0,33; 1,58]	0,005*
Калий, ммоль/л	4,0 [3,8; 4,2]	4,4 [4,23; 4,47]	0,3 [0,15; 0,5]	< 0,001*
СКФ, мл/мин	57,9 [50,32; 70,7]	78,0 [64; 90]	9 [3; 25,99]	0,014*
IL-6, пг/мл	8,4 [1,48; 9,35]	4,3 [0,96; 10,93]	0,3 [0,33; 1,67]	0,004*
ММР-9, нг/мл	437,0 [313,25; 659,3]	362,0 [205,3; 493,1]	73 [0,33; 1,49]	0,005*
NT-proBNP, пг/мл	101,36 [94,92; 116,7]	87,99 [33,5; 134,2]	33,71 [1,48; 59,58]	0,047*
Галектин, нг/мл	52,80 [13,99; 100,33]	14,05 [7,06; 14,76]	38,04 [5,77; 57,24]	< 0,001*
САД, мм рт.ст.	154 [145; 165]	168 [158,25; 178,25]	13 [4; 22]	< 0,001*
КДР, см	5,8 [5,3; 6,2]	5,6 [5,27; 5,73]	0,3 [0,1; 0,5]	0,062*
ДДЛЖ, (Е/А мс)	1,44 [1,2; 1,6]	0,6 [0,4; 0,8]	0,84 [0,75; 0,9]	0,003*
Длительность ГБ, лет	5 [4; 7]	3 [2; 5,25]	2 [1; 3]	< 0,001*

Примечание. \* — Обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

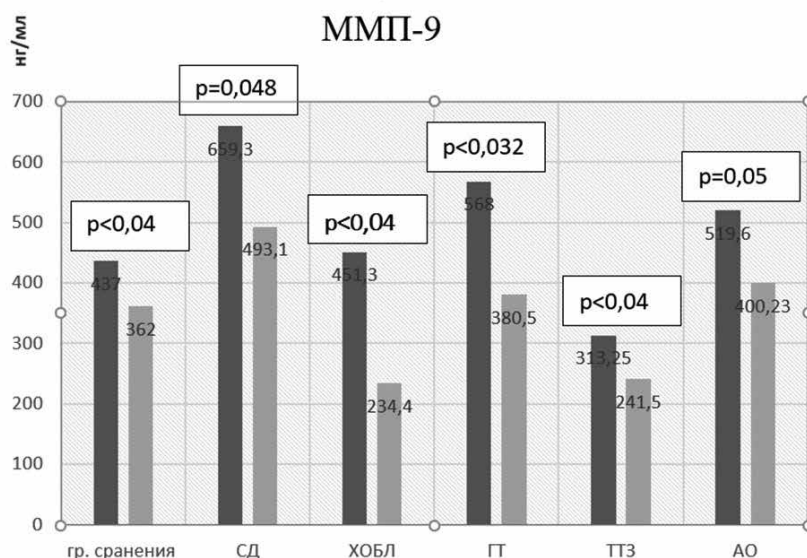


Рис. 1. Уровень матричной металлопротеиназы-9: p — достоверность различий по отношению к группам больных без наличия ФП

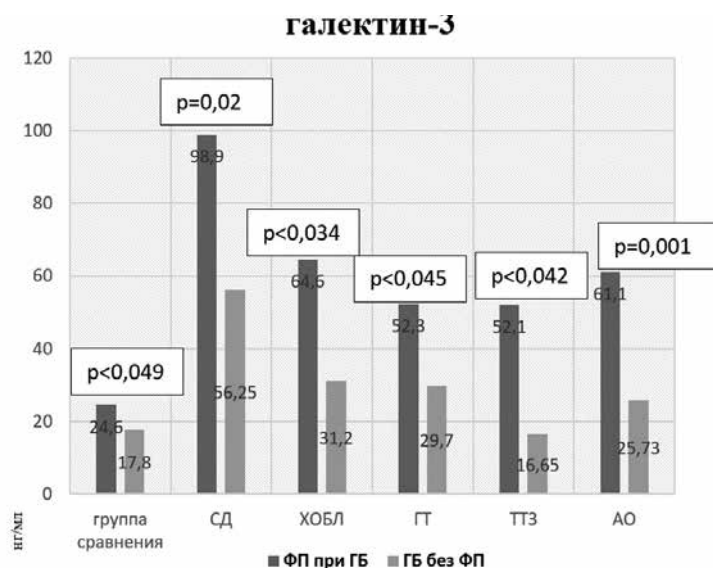


Рис. 2. Уровень галектина-3 в сыворотке крови: p — достоверность различий по отношению к группам больных без наличия ФП

сопутствующих заболеваний с наличием и отсутствием ФП установлено повышение генотипа СС у больных с ФП (табл. 3).

Проводилась сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии и прогрессирования ХСН и развития экстренной госпитализации по поводу всех причин в течение года в зависимости от наличия ФП. Выявлено значимое различие только в отношении экстренной госпитализации, а частота развития кардиоэмболии имела тенденцию к увеличению у больных ФП — 11,2% против 1,6% больных без наличия ФП (табл. 4).

При сравнительной оценке развития госпитализации от всех причин у больных ГБ с экстракардиальной патологией в зависимости от наличия ФП в течение года оказалось, что чаще других госпитализируются больные ФП в сочетании с ТТЗ, АО и СД в сравнении с больными без ФП.

Разработка персонифицированного алгоритма формирования групп риска прогрессирования и развития осложнений ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями совершена с использованием множества статистических методик, в которых решающее значение заняла модель логистической регрессии. Установлено, что группы больных ГТ, СД и АО имеют корреляционную связь с прогрессированием ФП. По данным коэффициента корреляции Пирсона, ФК ХСН является одним

из главных предикторов прогрессирования ФП, который связан с ОХС, ЛПНП и полиморфизмом rs1378942 гена CSK.

В полной многофакторной модели логистической регрессии выявлены следующие статистически значимые предикторы прогрессирования ФП (соответствует 1 единице (Ед) измерения показателя): увеличение на 1 Ед ФК (NYHA) ХСН повышает риск прогрессирования ФП в 25,49 [5,05; 377,32] раз ( $p=0,002$ ), КДР — в 0,13 [0,02; 0,65] раз ( $p=0,025$ ), ФВ — в 0,87 [0,76; 0,97] раз ( $p=0,027$ ), глюкозы — в 0,29 [0,09; 0,71] раз ( $p=0,017$ ), СРБ — в 0,41 [0,19; 0,74] раз ( $p=0,009$ ). К предикторам кардиоэмболии отнесены ОХС, с повышением которого на 1 Ед риск кардиоэмболии увеличивается в 0,72 [0,55; 0,92] раз и ТГ, с повышением которого на 1 Ед риск кардиоэмболии увеличивается в 1,27 [1,02; 1,59] раз; значимых предикторов прогрессирования ХСН не выявлено, хотя в однофакторной модели установлены отдельные статистически значимые показатели: с увеличением размера ЛП на 1 см повышается риск прогрессирования ХСН в 5,04 [1,80; 16,18] раз, а с увеличением NT-proBNP на 1 пг/л — в 1,01 [1,00; 1,02] раз.

Итоговый результат персонифицированного алгоритма формирования группы риска прогрессирования ФП подвергался сравнительному анализу и математическому расчету, для которого ключевы-

Таблица 3

#### Генетические детерминанты в сравнительной оценке у больных ГБ с наличием либо отсутствием ФП

Переменные	Группа ГБ и ФП n= 164	Группа ГБ без ФП n= 188	Точный двусторонний критерий Фишера
rs2200733 хромосомы 4q25 CT CC	46% [18%; 67%] 54% [38%; 87%]	51% [28%; 71%] 49% [29%; 60%]	0,883
rs1378942 гена CSK AA AC CC	51 [35%; 62%] 45% [18%; 47%] 4% [18%; 47%]	38% [22%; 47%] 50% [23%; 71%] 12% [7%; 26%]	0,424
174G/C (rs1800795) гена IL-6 CG CC GG	79% [38%; 97%] 21% [18%; 35%] 14% [18%; 47%]	30% [18%; 57%] 46% [21%; 62%] 4% [1%; 7%]	< 0,003*

Примечание. \* — Обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

Таблица 4

#### Развитие осложнений у больных ГБ с наличием либо отсутствием ФП

Переменные	ГБ при ФП n=308 n, % [95% ДИ]	Группа ГБ без ФП n= 238 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	Точный двусторонний критерий Фишера
Госпитализация в течение 1 года	25, 47% [34%; 60%]	17, 94% [74%; 99%]	0,499 [0,37; 0,68]	< 0,001*
Кардиоэмболия в течение 1 года	21% [12%; 33%]	6% [1%; 26%]	3,736 [0,52; 26,95]	0,073
ХСН+/-	91% [80%; 96%]	89% [67%; 97%]	1,019 [0,85; 1,23]	> 0,999

Примечание. \* — Обозначены статистически значимо различающиеся показатели.



Таблица 5

**Оптимальная модель логистической регрессии  
прогрессирования ФП**

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р
Оптимальная многофакторная модель		
ХСН (НУНА)	1,4 [0,93; 2,13]	0,013*
ИММЛЖ	0,99 [0,97; 1]	0,014*
Размер левого предсердия	3,07 [1,74; 5,63]	<0,001*
Конечно-диастолический размер	7,85 [2,39; 35,88]	0,002*
Галектин-3	1,002 [0,76; 1,004]	0,009*

**Примечание.** \* — обозначены статистически значимо различающиеся показатели.

ми показателями явились результаты оптимальной модели логистической регрессии: ФК (НУНА) ХСН, ИММЛЖ, ЛП, КДР и галектин-3 (табл. 5).

### Выводы

У больных ГБ и ФП прогностически наиболее неблагоприятным в отношении прогрессирования ФП является длительность АГ ( $p=0,001$ ) и ее сочетание с СД ( $p=0,041$ ), АО ( $p=0,004$ ).

Показано прогностическое значение биомаркеров фиброза и ремоделирования галектина-3 и ММП-9, а также маркеров воспаления цитокина IL-6, IL-8 и IL-10 в развитии и прогрессировании

### Литература/References

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation development in collaboration with EACTS. *Europace*. 2016 Nov;18 (11): 1609–78. doi.org/10.1093/europace/euw295.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J*. 2018;39:1330–93. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy136.
- Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, et al. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. *Eur. Heart J*. 2019;5:171–80. doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz016.
- Lip GYH, Skjoth E, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular atrial fibrillation with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2015;65:1385–94. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.044.
- Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA2DS2-VASc score of 1. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2019;5:64–9. doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy025.
- Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263–72. doi.org/10.1378/chest.09-1584.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018;39:3021–104. doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? *JACC*. 2015;65:635–42. doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.046.
- Chao T-F, Chen S-A, Lip GYH. Recommendations on stroke prevention for patients having a CHA2DS2-VASc score of 1 (males) or 2 (females) in 2019 atrial fibrillation guidelines. *Trends Cardiovasc. Medicine*. 2019;29:427–8. doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.008.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Stergiou GS. Prognostic value of office blood pressure measurement in patients with atrial fibrillation on anticoagulation therapy: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2020;38:13–20. doi.org/10.1097/HJH.0000000000002244.
- HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of

ФП у больных ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Выявлены ассоциации полиморфных вариантов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL6 с риском развития рецидива ФП на фоне ГБ в сочетании с СД, ХОБЛ, ГТЗ и АО, а при сравнительном анализе 174G/C (rs1800795) гена IL-6 в группах пациентов с ГБ на фоне разных сопутствующих заболеваний с наличием и отсутствием ФП установлено повышение генотипа СС у больных с ФП.

Разработан и апробирован персонифицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования ФП и развития осложнений при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, основанный на определении уровней галектина-3, ММП-9, про- и противовоспалительных цитокинов, показателя E/A, ИММЛЖ, размера ЛП с учётом генотипов полиморфизмов rs1378942 гена CSK и 174G/C (rs1800795) гена IL-6.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 2017;9 (6): 335–379.
12. Xi B, Shen Y, Reilly KH, Wang X, Mi J. Recapitulation of four hypertension susceptibility genes (CSK, CYP17A1, MTHFR, and FGF5) in East Asians. *Metabolism*. 2013 Feb;62 (2): 196–203.
13. AlSaleh A, Maniou Z, Lewis FJ, Hall WL, Sanders TA, O'Dell SD; MARINA Study Team. Interaction between a CSK gene variant and fish oil intake influences blood pressure in healthy adults. *J Nutr*. 2014 Mar;144 (3): 267–72
14. Henningsen KM, Olesen MS, Haunsoe S, Svendsen JH. Association of rs2200733 at 4q25 with early onset of lone atrial fibrillation in young patients. *Scand Cardiovasc J*. 2011;45 (6): 324–6.
15. Shulman V.A., Nikulina S.Y., Aksyutina N.N.V., Poplavskaya E.E., Nazarov B.V., Maksimov V.N. first russia-based study of polymorphism rs2200733 chromosome 4q25 association with development of the lone atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(10): 28–31 Russian (Шульман В.А., Никулина С.Ю., Аксютина Н.В., Поплавская Е.Е., Назаров Б.В., Максимов В.Н. первое в России исследование Ассоциации полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 с развитием одинокой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(10): 28–31 doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-28-31).
16. Shlyakhto.V., Ezhov A.V., Zenin S.A., Koziolova N.A., Korenova O.Y., Novikova T.N., Protasov K.V., Sumin M.N., Chumakova G.A., Lip G., Huisman M.V., Rothman K.J. CLINICAL PORTRAIT OF THE ATRIAL FIBRILLATION PATIENT IN Russian FEDERATION. DATA FROM THE GLOBAL REGISTRY Gloria AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(9): 21–27 Russian (Шляхто В., Ежов А.В., Зенин С.А., Козиолова Н.А., Кореннова О.Ю., Новикова Т.Н., Протасов К.В., Сумин М.Н., Чумакова Г.А., Лип Г., Хюисман М.В., Ротман К.Дж. клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные из глобального реестра Gloria AF. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(9): 21–27 doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-138-142).