# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Людмила Даудовна ХИДИРОВА<sup>1</sup>, Давыд Александрович ЯХОНТОВ<sup>1</sup>, Сергей Анатольевич ЗЕНИН<sup>2</sup>

Цель исследования – изучить факторы, влияющие на прогрессирование фибрилляции предсердий и развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с сопутствующей артериальной гипертонией и экстракардиальной патологией. Материал и методы. В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 пациентов 45-65 лет ( $60,6\pm9,2$  года) с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет (n = 40), диффузный токсический зоб (n = 42), гипотиреоз (n = 59), абдоминальное ожирение (n = 64) и хроническая обструктивная болезнь легких (n = 47). Группу контроля составили 56 больных фибрилляцией предсердий с артериальной гипертонией без сопутствующих экстракардиальных заболеваний, которые были сопоставимы по полу и возрасту. Для оценки прогрессирования фибрилляции предсердий больные наблюдались на протяжении 12 мес. Анализ ХСН проводился исходно и через 12 мес. с использованием классификации Стражеско – Василенко для определения стадии и с применением классификации NYHA для оценки функционального класса. Результаты. Во всех представленных клинических группах не выявлено различий в частоте постоянной формы фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма чаще регистрировалась при патологии щитовидной железы и абдоминальном ожирении, а персистирующая при хронической обструктивной болезни легких, диффузно-токсическом зобе и сахарном диабете. При наличии диффузно-токсического зоба и сахарного диабета прогрессирование фибрилляции предсердий начинается достоверно раньше, чем в группе контроля (соответственно p < 0.038 и p < 0.003). XCH развивалась во всех клинических группах, однако чаще, чем в группе сравнения, возникала у больных с диффузно-токсический зобом (p < 0.004), сахарным диабетом (p < 0.008), абдоминальным ожирением (p < 0.001) и хронической обструктивной болезнью легких (p = 0.05).

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение, щитовидная железа, хроническая обструктивная болезнь легких.

Широкая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и тяжесть связанных с ней осложнений выводят эту аритмию в число наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Среди причин ФП заметное место занимает артериальная гипертония (АГ), патогенез которой «пересекается» с патогенезом ФП по меньшей мере в двух точках [5]. Гемодинамическое значение ФП связано с выпадением их механической систолы, вклад которой в общую производительность сердца составляет от 10 до 15 % [11]. Однако

роль предсердной систолы в поддержании адекватной насосной функции сердца возрастает при снижении способности желудочков к расслаблению, что характерно для большинства больных АГ с гипертрофией левого желудочка. В такой ситуации выпадение предсердной систолы из-за ФП может стать причиной легочного застоя [12], что необходимо учитывать при решении вопроса о тактике ведения больных АГ с ФП, в частности, при решении вопроса о целесообразности восстановления синусового ритма. Немаловажную

**Хидирова Л.Д.** – к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: h ludmila73@mail.ru

**Яхонтов** Д.А. – д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: mich99@mail.ru

**Зенин С.А.** — д.м.н., зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, e-mail: zenin\_s@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Новосибирский областной кардиологический клинический диспансер 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 8

роль в формирование  $\Phi\Pi$  у больных  $A\Gamma$  играют сопутствующие коморбидные заболевания, такие как сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение (АО), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания эндокринной системы, анемии [4].

В обновленных клинических рекомендациях отмечается увеличение риска осложнений у больных с ФП, особенно в сочетании с АГ [1]. Так, ежегодно госпитализируются до 30–40 % больных с ФП, 20-30 % всех инсультов связано с ФП, а дисфункция левого желудочка у больных с ФП увеличена на 20-30 %. Усугубляет состояние таких больных коморбидная патология [7]. В наблюдательном исследовании обнаружено, что СД и/или АГ ассоциированы с развитием ФП. При этом ассоциация СД и АГ с ФП была значительной при учете сердечно-сосудистых факторов риска [13]. Ожирение является частым спутником и лидирующим фактором риска развития АГ и способствует структурно-функциональной перестройке миокарда, описанной как феномен липотоксичности [10] Необходимо отметить, что функция щитовидной железы подвержена существенным ритмическим колебаниям различной продолжительности и амплитуды, даже небольшой сдвиг этих колебаний может быть причиной нарушения регуляции и приводить к ФП. Частота тромбоэмболий у пациентов с ФП, развившейся на фоне диффузно-токсический зоба (ДТЗ), может достигать 15 % [9]. Нарушения ритма и проводимости отмечаются у 31,6 % пациентов с тяжелой ХОБЛ в фазе декомпенсации, у 10,8 % из них диагностирована ФП. Изложенные выше позиции определили цель и задачи настоящего исследования – изучить факторы, влияющие на прогрессирование ФП и развитие ХСН у больных с сопутствующей АГ и экстракардиальной патологией.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 пациентов 45–65 лет с ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и АГ в сочетании с экстракардиальной патологией: СД (n=40), ДТЗ (n=42), гипотиреоз (n=59), АО (n=64) и ХОБЛ (n=47). Группу контроля составили 56 больных с ФП и АГ без сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Таким образом, наблюдалось 6 групп: ФП + АГ, ФП + АГ + СД, ФП + АГ + гипотиреоз, ФП + АГ + ДТЗ, ФП + АГ + АО, ФП + АГ + ХОБЛ. Далее они будут описываться по сопутствующей патологии. Все испытуемые подписали добровольное информированное соглашение. На вто-

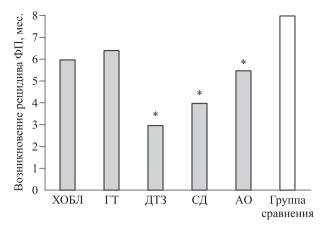
ром этапе исследования в течение 12 мес. после выписки проводилась оценка состояния больных (каждые 3 мес., согласно протоколу). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии. Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (РКО/ВНОА/АССХ, 2017) [1]. Из исследования были исключены пациенты с клинически тяжелой стадией сопутствующей экстракардиальной патологии, патологией клапанов сердца, системными, онкологическими, острыми и хроническими воспалительными заболеваниями. Критериями исключения также стали ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, патология печени с нарушением функции, инсульты. В работе оценивались клинические, антропометрические результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ (системы суточного мониторирования SCHILLER, Швейцария), эхокардиография (протокол трансторакальной эхокардиографии выполнен в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в режимах M и 2D на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA)). Под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [1].

Исходно и через 12 мес. проводился анализ XCH с использованием классификации Стражеско — Василенко для определения стадии и с применением классификации NYHA для оценки функционального класса (ФК).

Структурированный сбор данных для исследования осуществлялся в электронные таблицы, в табличных данных выполнялось исследование на полноту и наличие ошибок ввода, проводился разведочный анализ данных для выявления выпадающих значений. Проверенные данные обрабатывались методами статистического анализа. Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро - Уилка, Андерсона – Дарлинга, Крамера – фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро – Франциа. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением, в исследуемых группах для сравнения использовались непараметрические критерии. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для непрерывных числовых данных, процента [нижняя граница 95%-го доверительного интервала (ДИ); верхняя граница 95%-го ДИ] для бинарных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. 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%-го ДИ для смещения. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскела – Уоллиса. Попарное сравнение всех исследуемых групп с группой сравнения проводилось по схеме Даннета, попарное сравнение всех групп со всеми - по схеме Тьюки, для устранения эффекта множественных попарных сравнений применялась поправка Бенжамини -Хохберга. Для сравнения бинарных и категориальных показателей использовался точный двусторонний критерий Фишера. 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, т.е. различие считалось статистически значимым, если p < 0.05. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80 %. Все статистические расчеты проводились в программе RStudio на языке R.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Не выявлено различий в частоте постоянной формы ФП. Пароксизмальная форма ФП достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречалась у пациентов с гипотиреозом, ДТЗ и АО, персистирующая — в группах с ХОБЛ, ДТЗ и СД (табл. 1). Для оценки прогрессирования ФП больные наблюдались на протяжении 12 мес. Выявлено, что рецидив ФП значимо быстрее, чем в группе сравнения (8 [6; 9] мес.), возникал у пациентов



**Рис.** Сравнительная оценка прогрессирования ФП в течение 12 мес.

с сопутствующим ДТЗ (3 [2,5; 9] мес., p < 0,001), СД (4 [3; 6] мес., p = 0,041) и АО (5,5 [3; 7], p = 0,004) (рисунок).

ХСН в течение 12 мес. наблюдения развивалась во всех клинических группах (за исключением больных с гипотиреозом), наиболее выражено – в группе с сопутствующим АО, в которой увеличилось число пациентов с ІІ и ІІІ стадией и ІІІ ФК (табл. 2). Среди больных с СД возросло количество лиц с ІІ стадией и ІІІ и ІV ФК, среди пациентов с ДТЗ – людей с ІІ стадией и ІІ ФК. Группа с ХОБЛ оказалась более сложной клинически, здесь достоверно чаще отмечено нарастание ІІІ и ІV ФК. Группа сравнения показала достоверное увеличение числа пациентов с ІІ ФК ХСН (см. табл. 2).

### ОБСУЖДЕНИЕ

 $\Phi\Pi$  – это наиболее частое серьезное хроническое нарушение сердечного ритма, ответственное за определенную долю заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Из-за высокой

Таблица 1 Частота встречаемости форм ФП и факторов риска в исследуемых группах, %

Группа больных		Форма ФП	Фактор риска			
	Постоянная	Персистирующая	Пароксизмальная	Курение	Злоупотребление алкоголем	
Группа сравнения (n = 56)	$30,3 \pm 6,0$	$49,3 \pm 6,1$	$10,0 \pm 3,1$	$38,8 \pm 5,9$	$35,8 \pm 5,8$	
СД (n = 40)	42,0 ± 9,3*	$62,00 \pm 10,0*$	$16.0 \pm 7.3$	$36,0 \pm 9,6$	$40,0 \pm 9,8$	
ХОБЛ (n = 47)	40,0 ± 9,8*	52,0 ± 10,0*	$8,0 \pm 5,4$	$36,0 \pm 9,6$	$36,0 \pm 9,6$	
Гипотиреоз $(n = 59)$	37,1 ± 6,4*	$35,4 \pm 6,9$	37,5 ± 7,0*	$22,9 \pm 6,0$	$39,6 \pm 7,0$	
ДТЗ $(n = 42)$	34,8 ± 9,9*	57,4 ± 7,9**	47,8 ± 10,4*	$39,1 \pm 10,1$	$26,1 \pm 9,1$	
AO $(n = 64)$	$56,1 \pm 6,5*$	34,8 ± 7,0*	39,1 ± 7,1***	$43,5 \pm 7,3$	$28,3 \pm 6,6$	

*Примечание*. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения: \* – при p < 0,05, \*\* – при p < 0,01, \*\*\* – при p < 0,001.

Сравнительная оценка прогрессирования ХСН исходно и через год

	Исходно					Через 12 мес.								
Клиническая группа	Стадия		ФК			Стадия			ФК					
	I	II	III	I	II	III	IV	I	II	III	I	II	III	IV
ХОБЛ (n = 47)	14	30	3	11	33	3	0	10	34	3	5	18	19*	5*
Гипотиреоз ( $n = 59$ )	40	19	0	7	36	15	1	42	16	1	8	36	14	1
ДТЗ $(n = 42)$	33	9	0	8	26	7	1	25	16*	1	4	36*	2	0
СД (n = 40)	9	30	1	2	34	3	1	2	36*	2	0	24	10*	6*
AO $(n = 64)$	55	8	1	1	45	17	1	15	43*	6*	0	40	23*	1
Группа сравнения $(n = 56)$	47	9	0	20	25*	11	0	43	11	2	1	38*	15	2

*Примечание*. \* – отличие от исходной величины соответствующего показателя статистически значимо при p < 0.05.

распространенности в популяции АГ ответственна за большее количество случаев развития ФП, чем любой другой фактор риска. Возникновение ФП у гипертоников в трудоспособном возрасте вызывает инвалидизацию в 88 % случаев. Показатель смертности у больных ФП возрастает примерно в два раза, что в основном обусловлено более чем 5-кратным увеличением у них частоты ишемических инсультов в сравнении с сопоставимыми по полу и возрасту людьми [2].

В Фрамингемском исследовании АГ и СД были наиболее значимыми независимыми предикторами, увеличивающими риск возникновения ФП [8]. В последних эпидемиологических исследованиях гипер- или гипотиреоз у больных с ФП диагностировали достаточно редко, однако субклиническая дисфункция щитовидной железы также может вносить вклад в развитие аритмии. Ожирение наблюдается у 25 % лиц с ФП. В крупном немецком регистре индекс массы тела у таких пациентов составил в среднем 27,5 кг/м<sup>2</sup>. ХОБЛ встречается у 10–15 % больных с ФП и скорее является маркером сердечно-сосудистого риска в целом, чем специфическим фактором, предрасполагающим к ФП [1]. В настоящем исследовании показана высокая распространенность сопутствующей некоронарогенной коморбидной патологии у больных с ФП и АГ. Во всех представленных клинических группах не выявлено различий в частоте постоянной формы ФП, пароксизмальная форма чаще регистрировалась при патологии щитовидной железы и АО, персистирующая – при ДТЗ. СД, наиболее значимый предиктор ФП, характеризовался развитием постоянной формы ФП.

В ряде исследований доказана роль факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем, дислипидемия, в возникновении и прогрессировании ФП [3]. В нашей работе сравнительная оценка традиционных факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем) у пациен-

тов с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями не показала значимых различий между группами (см. табл. 1). Однако их распространенность остается высокой, хотя по данным российских экспертов в среднем по Российской Федерации курение снизилось на 30 %, а злоупотребление алкоголем — на 80 %.

ХСН является финальным этапом сердечно-сосудистого континуума, и прогноз жизни больных с данной патологией во многом определяется скоростью прогрессирования сердечной недостаточности [6]. Поэтому изучение факторов прогрессирования ХСН с последующим на них воздействием является одной из составляющих курирования таких пациентов. В настоящем исследовании в результате годичного проспективного наблюдения за 308 больными установлены факторы риска прогрессирования ФП и ХСН. Так, СД, патология щитовидной железы, АО и ХОБЛ статистически значимо влияют на скорость прогрессирования ФП в течение 12 мес. и развитие ХСН.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Прогрессирование ФП начинается достоверно раньше у пациентов с сочетанием ФП, АГ и коморбидных экстракардиальных заболеваний: СД, АО и ДТЗ. ХСН развивается во всех клинических группах, а статистически значимое ее утяжеление за 12 мес. выявлено у больных с сопутствующими СД, АО, ДТЗ и ХОБЛ. У больных с ФП и АГ без сопутствующей патологии отмечено достоверное нарастание ФК XCH. ФП – социально-значимая и затратная патология. Необходима ранняя диагностика и коррекция как АГ, так и экстракардиальных коморбидных заболеваний с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда. Снижение риска развития ХСН и рецидива ФП, торможение процесса прогрессирования может быть мишенью в современном лечении ФП.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации. М.: BHOA, 2017. 201 c. http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf
- 2. Калинина А.М., Бойцов С.А., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А. Артериальная гипертензия в реальной практике здравоохранения: что показывают результаты диспансеризации // Артериал. гипертензия. 2017. 23. (1). 6–16.
- 3. *Коваль С.Н.*, *Снегурская И.А*. Факторы риска фибрилляции предсердий и нерешенные проблемы ее профилактики // Артеріал. гіпертензія. 2016. (5). 61–69.
- 4. Леонова Е.И., Шехян Г.Г., Задионченко В.С. Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Доктор.Ру. 2015. (3-4). 3–6.
- 5. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В., Киселева Н.В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2014. 13. (2). 35–39.
- 6. *Меньшикова Л.В., Бабанская Е.Б.* Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2015. (5). 69–73.
- 7. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические под-

- ходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: SST, 2013. 484 с.
- 8. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. 2012. (2). 5–13.
- 9. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности распространенности и структура аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Молодой ученый. 2014. (5). 160–164.
- 10. Царева Ю.О., Соколов И.М., Аристарин М.А. Функция щитовидной железы и ее биоритмические изменения при ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий // Соврем. пробл. науки и образования. 2015. (1-1). 1371.
- 11. Bustamante J.O., Rucnudin A., Sachs F. Stretch-activated channels in heart cells: relevance to cardiac hypertrophy // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. 17. (Suppl). S110–S113.
- 12. Chowdhury E.K., Owen A., Krum H., Wing L.M., Nelson M., Reid C.M. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients // J. Hypertens. 2014. 32. (3). 525–533.
- 13. *Unger R.H., Scherer P.E.* Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity // Trends Endocrinol. Metab. 2010. 21. (6). 345–352.

# FEATURES OF THE COURSE AND PROGRESSION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND NONCARDIAC PATHOLOGY

Lyudmila Doudovna KHIDIROVA<sup>1</sup>, Davyd Aleksandrovich YAKHONTOV<sup>1</sup>, Sergey Anatolyevich ZENIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Aim of the study – to investigate the features of the course of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and extracardiac pathology, affecting the progression of atrial fibrillation and the development of chronic heart failure (CHF). Material and methods. In the observational cohort study, 308 patients of 45–65 years old with atrial fibrillation and arterial hypertension in combination with extracardiac pathology (diabetes mellitus, n = 40; diffuse toxic goiter, n = 42; hypothyroidism, n = 59; abdominal obesity, n = 64 and chronic obstructive pulmonary disease, n = 47) were observed. The control group consisted of 56 patients with arterial hypertension with atrial fibrillation, without concomitant extracardiac diseases that were matched by sex and age. To assess the progression of atrial fibrillation, patients were monitored for 12 months. CHF analysis was performed initially and after 12 months, using Strazhesko - Vasilenko classification to determine the stage and using the NYHA classification to assess the functional class. Results. In all presented clinical groups, there were no differences in the frequency of the permanent form of atrial fibrillation, the paroxysmal form was more often revealed in cases of thyroid disease and abdominal obesity, and the persistent form – in chronic obstructive pulmonary disease, diffuse toxic goiter and diabetes. In patients with atrial fibrillation and arterial hypertension with concomitant extracardiac diseases such as diffuse toxic goiter (p < 0.038) and diabetes mellitus (p < 0.003), the progression of atrial fibrillation begins reliably earlier than in the control group. CHF developed in all clinical groups, but more often than in the comparison group, it occurred in patients with diffuse toxic goiter (p < 0.004), diabetes mellitus (p < 0.008), abdominal obesity (p < 0.001) and chronic obstructive pulmonary disease (p = 0.05).

**Key words:** atrial fibrillation, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, thyroid gland, chronic obstructive pulmonary disease.

**Khidirova L.D.** – candidate of medical sciences, department of pharmacology, e-mail: h\_ludmila73@mail.ru **Yakhontov D.A.** – doctor of medical sciences, professor, department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, e-mail: mich99@mail.ru

**Zenin S.A.** – doctor of medical sciences, department of surgical treatment of complex cardiac arrhythmias and electrocardiostimulation, e-mail: zenin s@mail.ru

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Novosibirsk Regional Cardiological Clinical Dispensary 630047, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6, bldg. 8