УДК 616.12-008.313.2(470.1/.2)

# КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ РАЗНЫХ ФОРМ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ НА СЕВЕРЕ РОССИИ (ретроспективный 25-летний анализ)

© 2010 г. С. В. Юрьева, Е. В. Сердечная, В. В. Попов

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

Фибрилляция предсердий ( $\Phi\Pi$ ) — хроническое рецидивирующее нарушение ритма сердца [12], составляющее приблизительно 1/3 госпитализаций по поводу всех нарушений сердечного ритма [7]. Частота развития  $\Phi\Pi$  увеличивается с возрастом, поэтому в начале XXI века, когда глобальные демографические тенденции привели к постарению населения, она приобрела характер эпидемии [1, 5].

Смертность и заболеваемость, связанные с  $\Phi\Pi$ , неоднородны и зависят от сопутствующих заболеваний [6, 14, 16, 19], считается, что смертность наименьшая у пациентов с идиопатической, бессимптомной  $\Phi\Pi$ , но в недавно проведенном исследовании [11] было показано, что идиопатическая форма может быть независимым фактором смерти.

Гемодинамические нарушения при ФП ведут к структурному ремоделированию, что связано с риском возникновения тромбоэмболических осложнений (ТЭО) [8]. По данным [4], бессимптомное течение ФП встречается у 43 % больных с ишемическим инсультом, поэтому отсутствие субъективных ощущений у пациентов с ФП не исключает вероятности возникновения ТЭО. Установлено, что частота ТЭО как при симптомной, так и при бессимптомной ФП одинакова [3, 10]

Несмотря на то, что  $\Phi\Pi$  представляет собой крупномасштабную клиническую проблему, данные о выживаемости пациентов при различных формах  $\Phi\Pi$  немногочисленны и иногда противоречивы [3, 10, 17]. Большинство исследований, оценивших выживаемость больных при различных формах  $\Phi\Pi$ , проведено в Северной Америке и Европе, а в России таких данных нет вообще.

Цель нашего исследования — изучить особенности течения  $\Phi\Pi$  и выживаемость больных с различными ее формами за 25-летний период и оценить факторы, оказывающие влияние на выживаемость больных.

### Методы

Проведено когортное ретроспективное исследование на базе ФГУ «Северный медицинский клинический центр (СМКЦ) им. Н. А. Семашко Федерального медико-биологоческого агентства России» г. Архангельска по данным историй болезни госпитализированных с 1980 по 2004 год и данным амбулаторных карт за период с 1995 по 2004 год.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие документированной пароксизмальной, персистирующей и постоянной формы  $\Phi\Pi$ .

У всех вошедших в исследование больных анализировали возраст, пол, проводили полный сбор анамнеза аритмии с выяснением сведений о начале эпизода аритмии, общего количества и частоты рецидивов, времени, прошедшего после первого эпизода ФП, анализировались сопутствующие заболевания: наличие артериальной гипертензии (АГ),

Проведен ретроспективный анализ течения фибрилляции предсердий (ФП) за 25-летний период, в исследование включены 2 654 пациента с симптомными и бессимптомными формами ФП. Первичной конечной точкой исследования была смерть больного. При анализе выживаемости больных использована многофакторная модель пропорционального риска Кокса. Смерть от ишемического инсульта, периферических тромбоэмболических осложнений (ТЭО) и всех ТЭО чаще регистрировалась при бессимптомном течении ФП. Достоверных различий в выживаемости между двумя формами выявлено не было. При рецидивирующем течении ФП наибольшая инцидентность смерти была в группе больных с бессимптомной ФП. Выживаемость пациентов была связана с возрастом, полом, частотой рецидивов, перенесенными нефатальными ТЭО, размерами фракции выброса левого желудочка и сердечной недостаточностью. Вывод: пациенты с бессимптомной формой ФП имеют более неблагоприятный прогноз ввиду частого развития ТЭО. При рецидивирующей форме бессимптомное течение ФП ухудшает выживаемость больных. Ключевые слова: фибрилляция предсердий, бессимптомная форма, выживаемость, смертность,

осложнения.

ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и на момент госпитализации, сердечной недостаточности (СН), инсульт в анамнезе и на момент госпитализации, ТЭО в анамнезе и на момент госпитализации; вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем) и индекс массы тела (ИМТ). В дальнейшем учитывались все эпизоды госпитализаций и обращения в поликлинику на 1, 5, 10, 15, 20 и 25-й год исследования. При анализе данных оценивали количество рецидивов, частоту осложнений и смертность при различных формах ФП. Первичной конечной точкой была смерть больного.

В исследование включены 2 654 больных с симптомными и бессимптомными формами  $\Phi\Pi$ , средний возраст пациентов составил 68 (59–75) лет. Среди них 1 406 (53,0 %) мужчин и 1 248 (47,0 %) женщин. Бессимптомную форму  $\Phi\Pi$  имели 421 (15,9 %) пациент, симптомную — 2 233 (84,1 %). Среднее время наблюдения для выборки больных составило 8,9 года (от 1 месяца до 25 лет).

Артериальную гипертензию имели  $1\ 840\ (69,3\ \%)$ , ИБС  $-2\ 327\ (87,7\ \%)$ , сочетание ИБС и АГ  $-1\ 531\ (57,7\ \%)$ , ИМ в анамнезе  $-601\ (22,6\ \%)$ , ИМ на момент госпитализации  $-343\ (12,9\ \%)$ , СН I—II ФК  $-1\ 862\ (70,2\%)$ , СН III и IV ФК  $-577\ (21,7\ \%)$ , острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на момент госпитализации  $-187\ (7,0\ \%)$  пациентов.

Впервые возникшая форма была диагностирована у 1 398 (52,7 %) пациентов, рецидивирующая — у 1 256 (47,3 %); длительность анамнеза  $\Phi\Pi$  от 1 месяца до 10 лет.

Исследование проводилось с использованием специально разработанной карты наблюдения с оценкой лабораторных показателей и данных инструментальной диагностики: ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. ЭКГ было проведено на портативном ЭКГ-аппарате по стандартной методике, для исключения патологии клапанного аппарата, определения размеров полостей и толщины стенок сердца, величины фракции изгнания и минутного объема кровообращения производили двухмерную эхокардиографию — в отделении функциональной диагностики СМЦ им. Н. А. Семашко на ультразвуковой системе ALOKA SSD 5500.

Статистическая обработка: база данных по исследованию составлялась с использованием электронных таблиц Microsoft Office EXEL 2003. Обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS for Windows 15.0. Качественные признаки представлены как абсолютные частоты (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона, точного критерия Фишера. Количественные признаки представлены как медиана (1-й и 3-й квартили). Нормальность распределения определялась по критерию Холмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Анализ количественных

признаков, все из которых имели распределение отличное от нормального, проводился с использованием U-теста Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез p < 0.05. Анализ выживаемости проводился с использованием однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорционального риска Кокса. Результаты представлены в виде OP (95 % ДИ) — относительный риск, hazard ratio (верхняя и нижняя границы 95 % доверительного интервала). Критерием включения переменных в многомерный анализ служило наличие связи с прогнозируемым признаком, определенной при одномерном анализе: p < 0.1.

## Результаты

Пациенты с симптомной ФП были старше 69 (60-75) лет (p < 0,001), у них чаще регистрировалась ИБС -1810 (81,1%) (p < 0,001), ИМ -522 (23,4%) (p = 0,038), АГ -1569 (70,3%) (p = 0,016), сочетание ИБС с АГ -1337 (59,9%) (p < 0,001), СН -2090 (93,6%) (p < 0,001) и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) -2159 (96,7%) (p = 0,002).

В то же время пациенты с бессимптомным вариантом были моложе 65 (55-73) лет (p<0,001), эта форма чаще выявлялась у мужчин — 288 (68,4%) (p<0,001), идиопатическая ФП также регистрировалась чаще — 16 (3,8%) (p=0,025). Пациенты имели ИМТ более 30 кг/м² — 29 (6,9%) (p=0,014), среди них было больше злоупотребляющих алкоголем несколько раз в неделю — 150 (35,6%) (p<0,001) или ежедневно — 16 (3,8%) (p=0,001) и привычка к курению также была отмечена чаще — 157 (37,7%) (p<0,001). Каждый пятый пациент — 88 (20,9%) (p<0,001) курил более пачки в день. ОНМК на момент госпитализации у пациентов с бессимптомным вариантом течения ФП также регистрировалось чаще — 41 (9,7%) (p=0,019).

Анализ причин смерти. Смерть от любой причины была зарегистрирована у 853 (32,1%) пациентов как с симптомным, так и бессимптомным течением ФП, доля умерших больных при бессимптомной форме  $\Phi\Pi$ была больше — 152 (36,1 %) по сравнению с симптомной 701 (31,4 %) (p = 0,058). Ведущей причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания\_ - 760 (28,6 %). Доля умерших больных при бессимптомном варианте течения  $\Phi\Pi - 135 (32,1 \%)$  была больше по сравнению с симптомным -625 (28,0 %) (р = 0,090). Ишемический инсульт как причина смерти чаще регистрировался при бессимптомном течении  $\Phi\Pi - 50$ (11.9 %) (p = 0.032). Смерть как от периферических  $T\ThetaO - 20 (4.8 \%) (p = 0.064)$ , так и от всех  $T\ThetaO -$ 70 (16,6 %) (p = 0,004) регистрировалась чаще при бессимптомном варианте течения ФП.

Принимая во внимание имеющиеся статистически значимые различия между группами пациентов по ряду показателей, данные характеристики включали в многофакторный регрессионный анализ в качестве потенциально вмешивающихся факторов, способных повлиять на выживаемость больных.

Наибольшая инцидентность первичной конечной точки была в группе больных с бессимптомной формой  $\Phi\Pi$  (рис. 1) - 152 (36,1 %) по сравнению с симптомной - 701 (31,4 %) (OP = 1,33; p = 0,002).

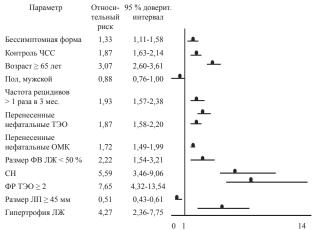


Рис. 1. Риск развития первичной точки у пациентов с фибрилляцией предсердий (п =  $2\,654$ ), по результатам однофакторного анализа (референтные группы — симптомная форма; контроль ритма; возраст <65 лет; пол, женский; частота рецидивов  $\leq 1$  раза в 3 месяца; отсутствие нефатальных ТЭО; отсутствие нефатальных ОНМК; размер ФВ ЛЖ  $\geq 50\,$ %; отсутствие СН; ФР ТЭО <2; размер ЛП < $45\,$  мм; отсутствие ГЛЖ — соответственно)

Однофакторный анализ показал, что выживаемость больных была в наибольшей степени связана с возрастом (ОР = 3,07; р < 0,001), стратегией лечения (OP = 1.87; p < 0.001), частотой рецидивов (OP = 1.93; p < 0.001), перенесенными нефатальными OHMK (OP = 1.72; p < 0.001), перенесенными нефатальными ТЭО (OP = 1.87; p < 0.001), количеством факторов риска ( $\Phi$ P) ТЭО (OP = 7,65; p < 0.001), ГЛЖ (OP = 4.27; p < 0.001), размерами фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (OP = 2,22; p < 0,001) и наличием CH (OP =5,59; р < 0,001). В многофакторной модели Кокса (рис. 2) сохранялась связь между выживаемостью больных и возрастом (OP = 2.63; p < 0.001), полом (OP = 1,51; p = 0,037), частотой рецидивов (OP = 13,15; p < 0,001), перенесенными нефатальными ТЭО (OP = 1,83; p = 0.011), размерами ФВ ЛЖ (OP = 1,76; p = 0.07) и CH (OP = 3,78; p = 0.016).

Пациенты с впервые возникшим симптомным вариантом течения  $\Phi\Pi$  (табл. 1) были старше (p = 0,003), достоверно чаще имели ИБС (p < 0,001), ИМ (p = 0,015) и сочетание ИБС с АГ (p < 0,001). В то же время пациенты с впервые возникшей бессимптомной формой  $\Phi\Pi$  были моложе (p = 0,003), эта форма чаще выявлялась у мужчин (p < 0,001), чаще курящих (p < 0,001), и каждый пятый курил более пачки в день (p < 0,001). Пациенты чаще употребляли алкоголь несколько раз в неделю (p < 0,001) и имели избыточную массу тела (p = 0,001). ОНМК на момент госпитализации также регистрировалось чаще (p = 0,004).

Параметр	Относи- тельный риск	95 % доверит. интервал	
Бессимптомная форма	1,28	0,81-2,04	
Контроль ЧСС	1,21	0,34-4,32	<u> </u>
Возраст ≥ 65 лет	2,63	1,75-3,96	-
Пол, мужской	1,51	1,03-2,22	<del>-</del>
Частота рецидивов > 1 раза в 3 мес.	13,15	5,10-33,92	
Перенесенные нефатальные ТЭО	1,83	1,15-2,92	_
Размер ФВ ЛЖ < 50 %	1,76	1,17-2,66	
CH	3,78	1,28-11,14	
			0 1 33

Рис. 2. Риск развития первичной точки у пациентов с фибрилляцией предсердий (n = 2 654), по результатам многофакторного анализа. (Скорректированный относительный риск по результатам многофакторной регрессионной модели пропорционального риска Кокса методом форсированного ввода;  $\chi^2$  (18) = 140,15, р < 0,001). (Референтные группы — симптомная форма; контроль ритма; возраст <65 лет; пол, женский; частота рецидивов  $\leq$  1 раза в 3 месяца; отсутствие нефатальных ТЭО; размер ФВ ЛЖ  $\geq$  50 %; отсутствие СН — соответственно)

Таблица 1
Демографические и клинические характеристики пациентов
при впервые возникшей фибрилляции предсердий

при впервые возникшей фиорилляции предсердии					
Показатель	Все больные (n=1398)	Симптом- ная форма (n <sub>1</sub> =1071)	Бессим- птомная форма (n <sub>2</sub> =327)	р	
Возраст, лет	66 (57-73)	66 (57-74)	64 (54,-72)	0,003	
Пол, мужской	827 (59,2)	600 (56,0)	227 (69,4)	<0,001	
ИБС	1009 (72,2)	812 (75,8)	197 (60,2)	<0,001	
ИМ	335 (24,0)	273 (25,5)	62 (19,0)	0,015	
ИБС+АГ	721 (51,6)	580 (54,2)	141 (43,1)	<0,001	
СН	1228 (87,8)	966 (90,2)	262 (80,1)	<0,001	
Курение	466 (33,3)	329 (30,7)	137 (41,9)	<0,001	
Курение более пачки в день	216 (15,5)	139 (13,0)	77 (23,5)	<0,001	
Гипертрофия ЛЖ	1323 (94,6)	1022 (95,4)	301 (92,0)	0,018	
Употребление алкоголя несколько раз в неделю и чаще	446 (31,9)	314 (29,3)	132 (40,4)	<0,001	
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	69 (4,9)	41 (3,8)	28 (8,6)	0,001	
ОНМК на мо- мент госпита- лизации	79 (5,7)	50 (4,7)	29 (8,9)	0,004	

*Примечание*. В скобках, кроме строки Возраст, — доля в процентах от числа пациентов.

Смерть от любой причины была зарегистрирована у 416 (29,8 %) пациентов с впервые возникшей  $\Phi\Pi$  (табл. 2). Смертность как при симптомном, так и при бессимптомном варианте  $\Phi\Pi$  статистически достоверно не отличалась. В то же время смерть как от ишемического инсульта (p = 0,016), так и от всех ТЭО (p = 0,020) регистрировалась чаще при бессимптомном варианте течения  $\Phi\Pi$ .

Таблица 2 Анализ структуры причин смертности при впервые возникшей форме фибрилляции предсердий с симптомным и бессимптомным вариантами течения. Кумулятивная частота событий

Показатель	Все больные (n=1398)	Симптом- ная форма (n <sub>1</sub> =1071)	Бессимптом- ная форма $(n_2=327)$	р
Любая причина	416 (29,8)	309 (28,9)	107 (32,7)	0,180
Смерть от сердечно- сосудистых заболева- ний	385 (27,5)	286 (26,7)	99 (30,3)	0,206
Ишеми- ческий инсульт	121 (8,7)	82 (7,7)	39 (11,9)	0,016
Периферические тромборямболии и ТЭЛА	31 (2,2)	23 (2,1)	8 (2,4)	0,748
ТЭО, вклю- чая ише- мический инсульт	152 (10,9)	105 (9,8)	47 (14,4)	0,020

Примечания: для анализа использовался тест  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера (если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности ожидаемое значение составило менее 5); ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; в скобках — доля в процентах от числа пациентов.

Наибольшая инцидентность первичной конечной точки при впервые возникшей ФП (рис. 3) была в группе больных с бессимптомной формой  $\Phi\Pi$  -107 (32,7 %) по сравнению с симптомной — 309 (28.9 %) (OP = 1,29; p = 0,026). Однофакторный анализ показал, что выживаемость больных была в наибольшей степени связана с возрастом (ОР = 3,43; р < 0,001), стратегией лечения (OP = 2,12; р < 0,001), перенесенными нефатальными ОНМК (OP = 1,61; p < 0,001), перенесенными нефатальными ТЭО (OP = 2,00; p < 0,001), количеством ФР ТЭО (OP = 8.4; p < 0.001), ГЛЖ (OP = 3.57; p < 0,001), размерами ФВ ЛЖ (OP = 2,20; p < 0,001) и наличием CH (OP = 6.34; p < 0.001). В многофакторной модели Кокса (рис. 4) сохранялась связь между выживаемостью больных и возрастом (ОР = 2,38; p < 0,001), размерами ФВ ЛЖ (OP = 1,93;p = 0.007) и CH (OP = 4.24; p = 0.026).

При рецидивирующей форме ФП (табл. 3) статистически значимых различий в возрасте больных как при симптомном, так и при бессимптомном течении ФП не было. Пациенты с рецидивирующей симптомной формой ФП достоверно чаще имели АГ (p=0,026) и СН II ФК (p=0,002). В то же время рецидивирующее бессимптомное течение ФП чаще встречалось у мужчин (p<0,001), курящих пациентов (p=0,043) и ежедневно злоупотребляющих алкоголем (p=0,011). ТЭО на момент госпитализации также регистрировалось чаще (p=0,017).

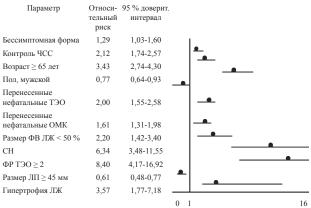


Рис. 3. Риск развития первичной точки у пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий (n = 1 398), по результатам однофакторного анализа (референтные группы — симптомная форма; контроль ритма; возраст <65 лет; пол, женский; отсутствие нефагальных ТЭО; отсутствие нефатальных ОНМК; размер ФВ ЛЖ  $\geq$ 50 %; отсутствие СН; ФР ТЭО <2; размер ЛП <45 мм; отсутствие ГЛЖ — соответственно)

Параметр	Относи- тельный риск	95 % доверит интервал		
Бессимптомная форма	1,19	0,73-1,94	4	
Контроль ЧСС	0,74	0,38-1,41	-	
Возраст ≥ 65 лет	2,38	1,49-3,80		-
Пол, мужской	1,22	0,78-1,90	<del> •</del>	
Перенесенные нефатальные ТЭО	1,52	0,86-2,71	1	
Размер ФВ ЛЖ $< 50 \%$	1,93	1,19-3,10		•
CH	4,24	1,19-15,11		
			0 1	33

Рис. 4. Риск развития первичной точки у пациентов с впервые возникшей фибрилляцией предсердий (n = 1 398), по результатам многофакторного анализа. (Скорректированный относительный риск по результатам многофакторной регрессионной модели пропорционального риска Кокса методом форсированного ввода;  $\chi^2(13) = 65,36$ , p < 0,001). (Референтные группы — симптомная форма; контроль ритма; возраст <65 лет; пол, женский; отсутствие нефатальных ТЭО; размер ФВ ЛЖ  $\geq$ 50 %; отсутствие СН — соответственно)

Таблица 3 Демографические и клинические характеристики пациентов при рецидивирующей форме фибрилляции предсердий

при рецидивирующей форме фиоримилидии предсердии					
Показатель	Все боль-	Симптомная	Бессим-	р	
	ные	форма	птомная		
	(n=1256)	$(n_1 = 1162)$	форма		
	,	, ,	$(n_2 = 94)$		
Пол, мужской	579	518	61	<0,001	
	(46,1)	(44,6)	(64,9)	<0,001	
ΑΓ	900	842	58 (61,7)	0,026	
	(71,7)	(72,5)	38 (01,7)	0,020	
СН II ФК	713	674	39	0.000	
	(56,8)	(58,0)	(41,5)	0,002	
Частые реци-					
дивы (более	211	203	8	0.000	
1 раза в 3	(53,7)	(55,5)	(29,6)	0,009	
месяца)					
Курение более	84	73	11 (11 7)	0.040	
пачки в день	(6,7)	(6,3)	11 (11,7)	0,043	
Употребление	10	1.4	-		
алкоголя еже-	19	14	5 (5.2)	0,011	
дневно	(1,5)	(1,2)	(5,3)		
ТЭО на мо-	76	65	1.1		
мент госпита-	76 (6,1)	65 (5,6)	11 (11,7)	0,017	
лизации	(0,1)	(5,0)	(11,7)		

*Примечание*. В скобках — доля в процентах от числа пациентов.

Смерть от любой причины была зарегистрирована у 437 (34,8 %) пациентов с рецидивирующей ФП (табл. 4) как при симптомном, так и при бессимптомном течении ФП, доля умерших больных при бессимптомной форме ФП была больше — 47,9 % по сравнению с симптомной — 33,7 % (p = 0,006).

Таблица 4 Анализ структуры причин смертности при рецидивирующей форме фибрилляции предсердий с симптомным и бессимптомным вариантом течения. Кумулятивная частота событий

Показатель	Bce	Симптомная	Бессим-	р	
	больные	форма	птомная		
	(n=1256)	$(n_1 = 1162)$	форма		
		, ,	(n <sub>2</sub> =94)		
Любая при-	437 (34,8)	392 (33,7)	45 (47,9)	0,006	
чина	107 (01,0)	002 (00,1)	40 (47,5)	0,000	
Смерть от					
сердечно-	375 (29,9)	339 (29,2)	36 (38,3)	0,063	
сосудистых	313 (23,3)	333 (23,2)	30 (30,3)	0,000	
заболеваний					
Ишемический	121 (9,6)	110 (9,5)	11 (11,7)	0,480	
инсульт	121 (3,0)	110 (3,3)	11 (11,7)	0,400	
Перифериче-					
ские тромбо-	FC (4 F)	44 (2.0)	10 (10 0)	0.001	
эмболии и	56 (4,5)	44 (3,8)	12 (12,8)	0,001	
ТЭЛА					
ТЭО, включая					
ишемический	177 (14,1)	154 (13,3)	23 (24,5)	0,003	
инсульт					

Примечания: для анализа использовался тест  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера (если хотя бы в одной из ячеек таблицы сопряженности ожидаемое значение составило менее 5); ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; в скобках — доля в процентах от числа пациентов.

Ведущей причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания  $-29.9\,$ %. Доля умерших больных при бессимптомном варианте течения ФП  $-38.3\,$ % была больше по сравнению с симптомным  $-29.2\,$ % (p = 0,063). Смерть как от периферических ТЭО (p = 0,001), так и от всех ТЭО (p = 0,003) регистрировалась чаще при бессимптомном варианте течения ФП.

Наибольшая инцидентность первичной конечной точки при рецидивирующей ФП (рис. 5) была в группе больных с бессимптомной формой — 45 (47.9%) по сравнению с симптомной -392(33.7%)(ОР = 1,71; р = 0,001). Однофакторный анализ показал, что выживаемость больных была в наибольшей степени связана с возрастом (ОР = 2,66; р < 0.001), стратегией лечения (OP = 1.75; p < 0.001), частотой рецидивов (ОР = 1,81; р < 0,001), перенесенными нефатальными ОНМК (ОР = 1,89; р < 0,001), перенесенными нефатальными ТЭО (ОР = 1,73; p < 0,001), количеством ФР ТЭО (OP = 5,77;p = 0.001), ГЛЖ (OP = 5.99; p = 0.002), размерами  $\Phi$ В ЛЖ (OP = 2,3; p = 0,020) и CH (OP = 3,95; р < 0,001). В многофакторной модели Кокса (рис. 6) сохранялась связь между выживаемостью и формой аритмии (OP = 4.98; p = 0.045), возрастом (OP = 3,82; р = 0,005), перенесенными нефатальными ТЭО (OP = 3.92; p = 0.004) и размерами ФВ ЛЖ (OP = 3.89; p = 0.003).

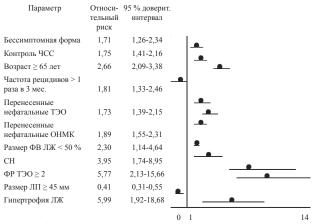


Рис. 5. Риск развития первичной точки у пациентов с рецидивирующей ФП (n = 1 256), по результатам однофакторного анализа (референтные группы — симптомная форма; контроль ритма; возраст <65 лет; частота рецидивов  $\leq$ 1 раза в 3 месяца; отсутствие нефатальных ТЭО; отсутствие нефатальных ОНМК; размер ФВ ЛЖ  $\geq$ 50 %; отсутствие СН; ФР ТЭО <2; размер ЛП <45 мм; отсутствие ГЛЖ — соответственно)

Параметр	Относи- тельный риск	95 % доверит. интервал	
Бессимптомная форма	4,98	1,04-23,94	
Контроль ЧСС	1,51	0,10-23,88	
Возраст ≥ 65 лет	3,82	1,48-9,86	
Частота рецидивов > 1 раза в 3 мес.	3,30	0,20-55,21	•
Перенесенные нефатальные ТЭО	3,92	1,55-9,90	
Размер ФВ ЛЖ < 50 %	3,89	1,57-9,63	
			0 1 55

Рис. 6. Риск развития первичной точки у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (n = 1 256), по результатам многофакторного анализа. (Скорректированный относительный риск по результатам многофакторной регрессионной модели пропорционального риска Кокса методом форсированного ввода;  $\chi^2(15) = 42.57, \, \mathrm{p} < 0.001)$ . (Референтные группы — симптомная форма; контроль ритма; возраст <65 лет; частота рецидивов  $\leq 1$  раза в 3 месяца; отсутствие нефатальных ТЭО; размер  $\Phi B$  ЛЖ  $\geq 50~\%$  — соответственно)

#### Обсуждение результатов

Смертность пациентов с  $\Phi\Pi$  примерно в 2-5 раз выше по сравнению с популяцией сохраняющих синусовый ритм [13, 18]. Прогноз больных с  $\Phi\Pi$  определяется основной кардиальной патологией, а также наличием хронической СН и ТЭО. В нашей работе также ведущей причиной смерти были ТЭО.

Хорошо известно, что возраст является независимым фактором смертности [17, 18]. В исследовании Olsted County, Miyasaka et al. [15] у больных с впервые выявленной ФП независимым предиктором смертности был не только пожилой возраст, но и мужской пол, что согласуется с данными нашего исследования. В то же время в нескольких работах [2, 11] подтверждали, что молодой возраст является независимым фактором смертности как от любых причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний.

Во многих исследованиях [2, 20] была определена связь между выживаемостью больных и наличием СН, что также согласуется с данными нашей работы. Предиктором смерти является и снижение ФВ ЛЖ

[21]. В нашем исследовании при снижении размеров ФВ ЛЖ менее 50 % относительный риск смертности увеличивался в 1,76 раза (p = 0,007).

Нами был получен очень важный предиктор смерти — частота рецидивов  $\Phi\Pi$  более 1 раза в три месяца, что согласуется с результатами работы [9], где рецидивы  $\Phi\Pi$  после кардиоверсии были связаны с ростом смертности.

Смертность пациентов при бессимптомной ФП была рассмотрена в работах [3, 10]. Первое, самое крупное исследование [10] показало, что выживаемость пациентов при бессимптомной и симптомной формах статистически не отличалась, что согласуется с данными нашего исследования. В других исследованиях [3] также не было установлено разницы в выживаемости у пациентов в зависимости от формы ФП. Но в этих исследований не оценивалась выживаемость пациентов при впервые возникшей и рецидивирующей ФП. Мы впервые показали, что при рецидивирующем течении ФП выживаемость больных существенно снижается при бессимптомной ее форме. Это может быть связано с тем, что пациенты с бессимптомной формой ФП реже обращаются за медицинской помощью и им не назначают антикоагулянтной терапии. По этой же причине первым проявлением бессимптомной формы ФП очень часто бывают ТЭО, это впервые было показано в работе [10], где у пациентов с бессимптомным течением ФП на момент взятия в исследование чаще встречались периферические ТЭО или ОНМК (р = 0,005), что согласуется с нашими данными.

Практические рекомендации: у пациентов младших возрастных групп, лиц с ИМТ более 30 кг/м², злоупотребляющих алкоголем, курящих требуется активное выявление ФП ввиду бессимптомного ее течения. При впервые возникшей ФП стратегия лечения не влияет на выживаемость больных, важно адекватно контролировать ЧСС и проводить профилактику ТЭО как при симптомной, так и при бессимптомной форме.

Всем пациентам с бессимптомным рецидивирующим течением ФП независимо от других ФР ТЭО, в том числе и возраста, необходимо назначать антикоагулянтную терапию для улучшения выживаемости и уменьшения ТЭО. При частоте пароксизмов более 1 раза в 3 месяца и отсутствии других факторов риска ТЭО необходимо решать вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов: сохранении постоянной формы ФП или хирургическом лечении с обязательным проведением антикоагулянтной терапии.

Выводы: выживаемость больных при симптомном и бессимптомном вариантах течения ФП статистически значимо не отличалась. Выживаемость в наибольшей степени связана с возрастом, полом, частотой рецидивов, перенесенными нефатальными тромбоэмболическими осложнениями, размерами фракции выброса левого желудочка и сердечной недостаточностью. При впервые возникшей ФП выживаемость была

связана с возрастом, размерами фракции выброса левого желудочка и сердечной недостаточностью. Рецидивирующая бессимптомная  $\Phi\Pi$  является независимым фактором риска смерти больных.

#### Список литературы

- 1. *Кушаковский М. С.* Фибрилляция предсердий / М. С. Кушаковский. СПб. : Фолиант, 1999. С. 176.
- 2. Сердечная Е. В. Фибрилляция предсердий: особенности течения и выбора стратегии лечения: монография / Е. В. Сердечная, Б. А. Татарский. Архангельск, 2008. С. 78—79.
- 3. Татарский Б. А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий / Б. А. Татарский // Сердечная недостаточность. 2001.  $N_{\rm 2}$  5. С. 217-220.
- 4. Фонякин А. В. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии / А. В. Фонякин, Л. А. Гераскина, З. А. Суслина // Кардиология. -2002. -№ 7. -C. 4-6.
- 5. Alpert J. S. Atrial fibrillation: a growth industry in the 21st century / J. S. Alpert // Eur. Heart J. 2000. Vol. 21. P. 1207-1208.
- 6. Behar S. Long-Term prognosis of patients with paroxysmal atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. SPRINT Study Group / S. Behar, Z. Zahavi, U. Goldbourt // Eur. Heart J. 1992. Vol. 13. P. 45—50.
- 7. Bialy D. Hospitalization for arrhithmias in the United States: importance of atrial fibrillation / D. Bialy, M. N. Lehmann, D. N. Schumacher, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. -1992. -P. 19-41.
- 8. Brundel B. J. Induction of heat shock response protects the heart against atrial fibrillation / B. J. Brundel, A. Shiroshita-Takeshita , X. Qi, et al. // Circ. Res. 2006. Vol. 99. P. 1394—1402.
- 9. *Elesber A. A.* Relapse and mortality following cardioversion of new-onset vs. recurrent atrial fibrillation and atrial flutter in the elderly / A. A. Elesber, A. G. Rosales, R. M. Herges, et. al. // Eur. Heart J. 2006. Vol. 7. P. 854–860.
- 10. *Greg C*. Asymptomatic Atrial Fibrillation: Demographic Features and Prognostic Information From the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study / C. Greg, K. Belew, K. Beckman, et al. // Am. Heart J. 2005. Vol. 149(4). P. 657—663.
- 11. Jouven X. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. / X. Jouven, M. Desnos, C. Guerot, P. Ducimetiere // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20. P. 896–900.
- 12. *Kannel W.* Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study / W. B. Kannel, R. D. Abbott, D. D. Savage, P. M. McNamara // Am. Heart J. 1983. Vol. 106. P. 389—396.
- 13. Laupacis A. Prognosis of individuals with atrial fibrillation / A. Laupacis, T. E. Cuddy // Can. J. Cardiol. 1996. Vol. 12. P. 14-16.
- 14. *Middlekau V*. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients / V. Middlekau, W. G. Stevenson, L. W. Stevenson // Circulation. 1991. Vol. 84. P. 40—48.
- 15. *Miyasaka Y.* Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. A 21-Year Community-Based Study / Y. Miyasaka, E. Barnes, R. Bailey, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2007. Vol. 49. P. 986—992.

- 16. *Psaty B. M.* Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults / B. M. Psaty, T. A. Manolio, L. H. Kuller, et al. // Circulation. 1997. Vol. 96. P. 2455—2461.
- 17. *Ruigomez A*. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation / A. Ruigomez, S. Johansson, M. A. Wallander // BMC Cardiovasc. Disord. 2002. Vol. 2 P. 2–5.
- 18. Scardi S. Mortality and cause of death in patients with chronic non-rheumatic atrial fibrillation after two years follow-up / S. Scardi, C. Mazzone, C. Pandullo, et al. // G. Ital. Cardiol. 1999. Vol. 29. P. 637—646.
- 19. *Thorgeirsson G.* Chronic atrial fibrillation-epidemiologic features and 14 year follow-up: a case control study / G. Thorgeirsson, E. Jonmundsson, N. Sigfusson, T. Hardarson // Eur. Heart J. 1987. Vol. 8. P. 521—527.
- 20. The *Atrial* Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patient with atrial fibrillation // N. Eng. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 1852—1833.
- 21. *Update* of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2003. Vol. 24(1). P. 13-15.

# CLINICAL DURING DIFFERENT ATRIAL FIBRILLATION AND SURVIVAL PATIENTS IN NORTHERN RUSSIA (25-year retrospective analysis)

S. V. Yurieva, E. V. Serdechnaya, V. V. Popov

Northern State Medical University, Arkhangelsk

Objective: to examine the course and survival of patients with various forms of AF during the 25-year period and to assess factors influencing survival of patients. Methods: a retrospective analysis of current AF 25-year period in the study

included 2 654 patients with symptomatic and asymptomatic AF. The primary endpoint of the study was death of the patient. In the analysis of survival used Cox proportional hazards model. Results: Death from ischemic stroke 11,9 % (p = 0,032), peripheral thromboembolic complications (TEC) 4,8 % (p = 0,064) and all TEC 16,6 % (p = 0,004) more often recorded asymptomatic variants of OP. The highest incidence of the primary endpoint was the group of patients with asymptomatic AF - 36,1% (HR = 1,33;95% CI 1,11-1,58). In a multivariate Cox model significant difference in survival between the two forms have been identified. When recurrent course the greatest incidence of the primary endpoint was the group of patients with asymptomatic - 47,9 % (HR = 1,7; 95 % CI 1,26-2,34). In a multivariate Cox model, asymptomatic AF remained an independent predictor of death (HR = 4.98; 95 % CI 1.04-23.94). Survival of patients with AF was connected with age (HR = 2,63; 95 % CI 1,75-3,96), sex (HR = 1,51; 95 % CI 1,03-2,22), frequency of relapses ( HR = 13,15; 95 % CI 5,10-33,92), replaced non-fatal thromboembolic complications (HR = 1,83; 95 % CI 1,15-2,92), the size of left ventricular ejection fraction (HR = 1,76; 95 % CI 1,17-2,66) and heart failure (HR = 3,78; 95 % CI 1,28-11,14). Conclusion: despite the absence of organic heart disease, patients with asymptomatic AF have a more favorable prognosis in mind frequent thromboembolic complications. When recurrent asymptomatic AF impairs survival.

**Key words:** atrial fibrillation, asymptomatic form, survival, mortality, complications.

#### Контактная информация:

Юрьева Светлана Владимировна — младший научный сотрудник отдела клинической медицины ЦНИЛ Северного государственного медицинского университета

Адрес: 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51 E-mail: Silviya08091978@mail.ru

Статья поступила 12.04.2010 г.