

УДК 616.12-008.46-039

Е.Б. Лунева^{1,2}, Н.П. Никитин², Б.А. Татарский¹, J.G.F. Cleland²

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСТОРОКАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ1

¹ Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

² University of Hull, Kingston-upon-Hull, United Kingdom

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушением ритма сердца, требующим медикаментозного лечения. Вероятность развития ФП в общей популяции составляет 25 % [1] и сопряжена с увеличением заболеваемости, смертности и затрат на лечение [2]. Сердечная недостаточность (СН) также вносит свой значимый вклад в увеличение этих показателей, поразив в настоящее время около 5 млн пациентов в США [3]. Эти два состояния тесно взаимосвязаны, поскольку пациенты с любым из этих заболеваний находятся в группе повышенного риска по развитию второго [4]. Кроме того, сочетание СН и ФП значительно ухудшает прогноз пациента по сравнению с прогнозом при наличии только одного из них [2, 4]. К факторам риска ФП неизменно относят преклонный возраст, хроническую СН, клапанные пороки сердца, гипертензию, инфаркт миокарда, а также ряд таких факторов, как мужской пол, ожирение, злоупотребление алкоголем, ночное апноэ [5-7]. Возникновение СН также ассоциировано с преклонным возрастом, перенесенным в прошлом инфарктом миокарда, гипертонией, сахарным диабетом. Таким образом, можно говорить об отсутствии независимых предикторов развития фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью. Неизменно к эхокардиографическим факторам риска развития ФП относили увеличенный диаметр левого предсердия (ЛП), однако у лиц старшего возраста и на фоне сопутствующих заболеваний этот показатель теряет свою предсказательную ценность, что связано с изменением формы ЛП с возрастом [8], а также с его изменением на фоне сопутствующих заболеваний, в частности СН.

Именно поэтому целью данного исследования послужило не только изучение функции ЛП у пациентов с СН, но также попытка определения специфических изменений, позволяющих выявить пациентов с высоким риском развития ФП на фоне СН по данным трансторакальной эхокардиографии.

Материалы и методы. В проведенное исследование было включено 84 пациента (29 женщин и 55 мужчин в возрасте от 60 до 88 лет), из них у 37 регистрировалась СН, остальные 47 без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках поставленной задачи все больные были разделены на 3 группы (табл. 1). В первую группу вошли 19 пациентов (5 женщин и 14 мужчин), которые находились под

1 Источник финансирования — грант на стажировку для др. Е. Б. Луневой от Heart Failure Association of European Society of Cardiology.
© Е.Б. Лунева, Н.П. Никитин, Б.А. Татарский, J.G.F. Cleland, 2007

регулярным амбулаторным наблюдением кардиолога по поводу СН и получали адекватную терапию по своему основному заболеванию. На момент включения в исследование все пациенты находились на синусовом ритме (СР), однако во время наблюдения в период от 6 до 12 месяцев у них развилась ФП, подтвержденная ЭКГ и посредством эхокардиографического исследования. Во вторую группу было включено 18 пациентов (4 женщины и 14 мужчин), которые также находились под регулярным наблюдением врача по поводу проявлений СН, однако в течение года наблюдения сохранили синусовый ритм. У всех пациентов из первой и второй изучаемых групп была диагностирована СН на уровне III функциональный класс по NYHA на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Изменения со стороны клапанного аппарата колебались в пределах возрастной нормы. В контрольную группу вошло 47 добровольцев (20 женщин и 27 мужчин) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов, вошедших в исследование

Характеристика	ФП-группа	СР-группа	Контрольная группа
Количество пациентов	19	18	47
Возраст, лет	75+8 (60-88)	76+4 (70-84)	70 (60-79)
Женщины	5	4	20
NYHA	III	III	-
ЧСС, уд. в мин	86+15	66+15	63+8
Фракция выброса, %	33^10	36+6	61+8

Каждый из пациентов, участвовавших в исследовании, прошел полное эхокардиографическое обследование на коммерчески доступном оборудовании (GE Vingmed Vivid Five scanner), оснащенном 2,5 MHz встроенным датчиком. Анализ данных производился на Echopac 6.3 GE Vingmed на основе персонального компьютера Macintosh. Все записи эхокардиограмм были сделаны при обычном дыхании без предшествующей физической нагрузки.

Для оценки анатомических и функциональных особенностей ЛП оценивались показатели, полученные при обработке изображений из двух- и четырехкамерной позиции с использованием В-режима. Для исключения ошибки измерения изображения оценивались одним и тем же специалистом и выборочно контролировались другим. Для оценки анатомических характеристик ЛП оценивались: а) максимальный объем предсердия - в момент открытия митрального клапана; б) Р объем предсердия - начало систолы предсердий, совпадающий с волной Р на ЭКГ; в) минимальный объем предсердия - в момент закрытия митрального клапана, а также функциональные показатели работы левого предсердия, полученные расчетным путем с использованием данных объемов ЛП.

Объемы предсердий рассчитывались по формуле [9]:

$V=8\ A_4-A_2/3-n-L,$

где A_4 и A_2 - площадь предсердия в апикальной четырех- и двухкамерной позиции,

а L - длинная ось левого предсердия (усредненная из двух- и четырехкамерной позиций). Для оценки трех фаз предсердной активности рассчитывались следующие показатели:

а) объем пассивного опустошения левого предсердия и фракция пассивного опустошения левого предсердия для оценки функции левого предсердия как кондуита:

$V_{pe} = V_{maximal} - V_P, \text{ Fraction } pe = V_{pe} / V_{maximal\ volume} \cdot 100\ %;$

б) объем активного опустошения левого предсердия и фракция активного опустошения левого предсердия для оценки насосной функции левого предсердия:

$V_{ae} = VP - V_{minimal}, \text{ Fraction } ae = V_{ae} / VP \cdot 100\ %;$

в) объем заполнения и индекс расширения левого предсердия для оценки левого предсердия как резервуара:

$V_{fil} = V_{maximal} - V_{minimal} \text{ Expansion index} = V_{fil} / V_{minimal} \cdot 100\ %.$

Все исследования объемов проводились с учетом площади поверхности тела.

На рисунке представлен пример измерения площади ЛП для вычисления его объемов в четырехкамерной позиции. Рисунок предоставлен Н.Р. Никитиным [10].



Измерение площади левого предсердия в четырехкамерной позиции.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакетов прикладных программ EXCEL 2000 (Microsoft Corporation, США) и программы БИОСТАТИСТИКА (McGraw-Hill Inc.), а также с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), среднего квадратичного отклонения (σ) - для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин - χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g-критерия Пирсона, r -критерия Спирмена и χ^2 -критерия Пирсона. Для прогнозирования развития фибрилляции предсердий использовали линейный дискриминантный анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Результаты исследования. В табл. 2 представлены данные, характеризующие анатомические и функциональные показатели работы ЛП у пациентов, вошедших в настоящее исследование.

Таблица 2

Анатомические и функциональные характеристики левого предсердия пациентов, вошедших в исследование

Характеристика	ФП-группа (1)	СР-группа (2)	Контрольная группа (3)	Р-объем		
				1-2	1-3	2-3
Р-объем ЛП, индекс мл/м ²	39,37 + 19,86	34,02 + 10,30	17,98 + 5,64	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Максимальный объем ЛП, индекс мл/м ²	45,09 +20,33	51,00 + 12,10	29,75 + 7,02	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Минимальный объем ЛП, индекс мл/м ²	31,98 + 18,53	22,37 + 8,03	9,86 + 3,81	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Фракция пассивного опустошения ЛП, %	13,78 + 9,36	33,52 + 8,39	40,03 + 7,06	<0,001	<0,001	<0,001
Фракция активного опустошения ЛП, %	19,40 + 13,02	34,98 + 9,88	45,83 + 7,85	<0,001	<0,001	<0,001
Индекс расширения ЛП, %	50,37 + 37,58	139,43 + 44,29	219,40 + 65,2	<0,001	<0,001	<0,001
Диаметр ЛП, см	4,55+0,84	4,79+0,68	4,12+0,43	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Численность первой группы - 19 человек. Диаметр левого предсердия в данной группе составил $4,55 \pm 0,84$ см ($p < 0,05$) с разбросом величин данного показателя от 2,95 см (что является вариантом нормы) до 5,40 см. Кроме того, у пяти пациентов из этой группы (26,3 %) диаметр левого предсердия укладывался в нормальные значения показателя (2,04,0 см). Те же показатели были измерены и во второй группе пациентов - с подтвержденной СН и сохранившимся СР за время периода наблюдения. Эта группа включала 18 человек.

Показатели диаметра левого предсердия в данной группе оказались $4,79 \pm 0,68$ см с разбросом от 3,80 см до 6,10 см. Количество пациентов с нормальными значениями диаметра ЛП (2,0-4,0 см) составило 4 человека, или 22,2 % от общего числа группы. Контрольная группа являлась наиболее многочисленной - в нее вошли 47 человек сходного с пациентами из первых двух групп возраста, без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Необходимо отметить, что несмотря на увеличенный диаметр ЛП во всех трех группах пациентов, показатели, характеризующие диаметр ЛП у пациентов с СН, были достоверно больше таковых, чем у пациентов, вошедших в контрольную группу. Однако при сравнении показателей диаметра ЛП у пациентов из группы с развившейся ФП и сохранившими СР на фоне СН достоверной разницы между показателями не получено.

В отношении объемных показателей также было получено достоверное увеличение всех индексов объемных показателей на фоне СН по отношению к контрольной группе, однако значимой разницы между группами пациентов с СН не обнаружено.

Что касается всех функциональных показателей работы левого предсердия, то можно отметить, что результаты достоверно подтверждают снижение всех функциональных компонентов работы ЛП у пациентов не только на фоне СН, но также у пациентов с развивающейся ФП еще на фоне сохраненного СР.

После оценки результатов анатомии и функции ЛП был выполнен сравнительный анализ показателей, с доказанной статистической достоверностью позволяющий оценить прогноз развития ФП у пациентов с СН (табл. 3).

Таблица 3
Функция миокарда левого предсердия у больных с сердечной недостаточностью

Показатель функции миокарда левого предсердия	Фибрилляция предсердий		t	P	U	P
	Не развилась	Развилась				
Минимальный объем ЛП, индекс мл/м ²	18	19	2,46	0,019	103	0,039
Фракция пассивного опустошения ЛП, %	18	19	6,74	0,000	21	<0,001
Фракция активного опустошения ЛП, %	18	19	4,08	0,000	52	<0,001
Индекс расширения ЛП, %	18	19	6,60	0,000	24	<0,001

Результаты сравнительного анализа состояния функции миокарда левого предсердия, полученные с помощью t-критерия Стьюдента, подтверждены при использовании непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (см. табл. 3).

С учетом наличия статистически достоверной разницы между 2 подгруппами пациентов по ряду показателей был применен дискриминантный анализ, в ходе которого данные об отдельных параметрах суммировались в виде сводной характеристики состояния миокарда ЛП - так называемой дискриминантной функции, отражающей связь между совокупностью этих показателей и фактом наступления изучаемого исхода - развитием фибрилляции предсердий:

$$DF = 0,0245 \times LA_{min} + 0,123 \times LA_{ref} + 0,065 \times LA_{aef} - 0,00195 \times LA_{exind},$$

где DF - дискриминантная функция, на основании которой строится прогноз в отношении фибрилляции предсердий, ед.; LA min - индекс минимального объема ЛП, ед.; LA ref - фракция пассивного опустошения ЛП, ед.; LA aef - фракция активного опустошения ЛП, ед.; LA exind - индекс расширения ЛП, ед.

На основании анализа результатов расчета DF, выполненного для 37 больных с известным исходом состояния функции возбуждения миокарда левого предсердия, было сформулировано решающее диагностическое правило: если значение дискриминантной функции, рассчитанное по формуле, не превышает 6,10, то прогнозируется (в течение последующих 12 месяцев) развитие фибрилляции предсердий, а если значение DF больше, чем 6,10, то делается вывод об отсутствии значимого риска возникновения этого вида осложнения.

Отмечена высокая степень соответствия между результатами прогноза развития фибрилляции предсердий и фактическими данными о наступлении этого осложнения ($\chi^2=19,69$; $p < 0,001$; $\tau=0,78$; $p < 0,001$). Прогноз подтвердился у 33 из 37 (87,7 %) пациентов. Во всех 4 случаях, когда прогноз не подтвердился (2 - ложноположительные и 2 - ложноотрицательные результаты), значения DF находились в диапазоне от 5,02 до 6,27 ед.

Операционные характеристики модели предсказания следующие: чувствительность - 88,3 %, специфичность - 86,2 %, предсказательная ценность положительного результата - 94,4 %, предсказательная ценность отрицательного результата - 73,5 %, общая точность предсказания - 87,7 %.

Обсуждение результатов. Проведенный анализ показал, что у пациентов с развившейся в течение года ФП отмечалось статистически значимое ухудшение показателей, характеризующих все функции ЛП (насосную, резервуарную и проводниковую), по сравнению с пациентами, сохранивших СР. Необходимо также отметить, что все функциональные показатели (пассивная и активная фракции опустошения, индекс расширения левого предсердия) были хуже у пациентов описанных групп в сравнении с контрольной группой.

Полученные данные могут представлять определенный интерес, поскольку до настоящего времени размерам ЛП отдается приоритет в оценке риска развития ФП. В повседневной клинической практике с целью установления размеров ЛП оценивается его диаметр, измеряемый в парастернальной позиции. Можно сделать вывод, что более точной оценка размеров будет, если использовать объемы ЛП, а не рутинное измерение размеров предсердия.

Таким образом, анатомические и функциональные изменения ЛП, происходящие с возрастом, при наличии СН и ряда других заболеваний, не позволяют достаточно точно выявить приоритет первично измененной морфологии ЛП, ведущей к изменению функции, или функции ЛП, приводящей к развитию ФП и последующим изменениям морфологии предсердия.

В проведенной работе при оценке анатомических характеристик ЛП не было выявлено изменений объемных показателей предсердия среди пациентов с СН при достоверном увеличении этих же показателей в сравнении с контрольной группой. В случае оценки диаметра ЛП также не установлено статистически достоверной разницы среди выделенных групп. Представляется, что изменения этих анатомических характеристик были обусловлены в большей степени СН, приводящей к ремоделингу ЛП и увеличению его размеров. Возникающая со временем ФП уже не вносит значимый вклад в изменения анатомических характеристик ЛП у таких пациентов. В то же время, при оценке функциональных показателей работы ЛП была получена статистически достоверная разница во всех показателях, характеризующих его работу. Так, у пациентов с развившейся во время наблюдения ФП отмечалось значимое снижение всех функциональных показателей левого предсердия.

На основании полученных результатов при помощи статистической обработки нами была получена формула, позволяющая прогнозировать развитие данного нарушения ритма у пациентов с СН.

Безусловно, эта проблема требует более тщательного изучения с привлечением большего количества пациентов, а также более детального исследования причин, вызывающих изменение функции ЛП у пациентов с СН. Однако уже в настоящий момент можно говорить о том, что на фоне существующей сердечной недостаточности происходит изменение всех функциональных компонентов работы левого предсердия, ведущее к развитию фибрилляции предсердий. Такие изменения имеют место еще задолго до развития непосредственно нарушения ритма, что позволяет сделать вывод: фибрилляция предсердий является следствием изменения функции левого предсердия у пациентов с существующей сердечной патологией, в частности, с сердечной недостаточностью.

Summary

Luneva E.B., Nikitin N.P., Tatarskiy B.A., Cleland J.G.F. Prognosis of atrial fibrillation in patients with heart failure by means of echocardiography.

Left atrium anatomy and function assessment by means of routine echocardiography allow investigators to perform prognosis on atrial fibrillation development in patients with chronic heart failure, 84 patients aged from 60 to 88 were included in the study. By means of atrial volume formula $V=8A_1A_2/3$ -n-L data on minimal, maximal and P-volume were obtained as well as data on left atrial function. Indices appeared statistically significant were analyzed and a formula for prediction of atrial fibrillation was obtained. Left atrial function is worse prior to the onset of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure. The utility of these indices for prediction of the onset of new AF should be explored further as this may allow efficient targeting of potential prophylactic therapies.

Key words: echocardiography, left atrium, atrial fibrillation, heart failure.

Литература

1. *Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P.* Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 1042-1046.
2. *Kannel W.B., Abbot R.D., Savage D.D.* Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 306. P. 1018-1022.
3. American Heart Association: Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002.
4. *Jessup M., Brozena S.* Heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 2007-2018.
5. *Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al.* Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study // *JAMA*. 1994. Vol. 271. P. 840-844.
6. *Wang T.J., Parise H., Levy D. et al.* Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation // *Ibid*. 2004. Vol. 292. P. 2471-2477.
7. *Gami A.S., Pressman G., Caples S.M. et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 364-367.
8. *Ren J.F., Kotler M.N., DePace N.L. et al.* Two-dimensional echocardiographic determination of left atrial emptying volume: a non-invasive index in qualifying the degree of nonrheumatic mitral regurgitation // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1983. Vol. 2. P. 729.
9. *Fiegenbaum H.* Echocardiographic evaluation of cardiac chambers // *Echocardiography*. 5th ed. / Ed. by H. Fiegenbaum. Philadelphia: Lea&Febiger, 1993. P. 166-167.
10. *Nikitin N.P. et al.* Effect of age and sex on left atrial morphology and function // *Eur. J. Echocardiogr.* 2003. № 4. P. 36-42.

