

На правах рукописи

Ваниева Ольга Сергеевна

**ПРЕДИКТОРЫ РЕЦИДИВА МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ ПОСЛЕ
ЭЛЕКТРОИМПУЛЬСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С
ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПРИСТУПА БОЛЕЕ 48 ЧАСОВ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2010



Работа выполнена на кафедре кардиологии и общей терапии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ,

доктор медицинских наук,

профессор

Сидоренко Борис Алексеевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Коломоец Николай Миронович

доктор медицинских наук, профессор

Барт Борис Яковлевич

Ведущая организация: Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения и социального развития РФ.

Защита диссертации состоится « 19 » апреля 2010 года в 14 часов на заседании диссертационного совета (Д 121.001.01) при ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: 103875, Москва, ул. Воздвиженка, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21.

Автореферат разослан «16» марта 2010 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

 М.Д.Ардатская

Список сокращений

АД	артериальное давление	
АГ	артериальная гипертензия	
ИБС	ишемическая болезнь сердца	
ИМТ	индекс массы тела	
КДО	конечно-диастолический объем	
КСО	конечно-систолический объем	
КДР	конечно-диастолический размер	
КСР	конечно-систолический размер	
ЛЖ	левый желудочек	
ЛП	левое предсердие	
МА	мерцательная аритмия	
МНО	международное нормализованное отношение	
НК	недостаточность кровообращения	
НПВ	нижняя полая вена	
ПЖ	правый желудочек	
ПП	правое предсердие	
ТИА	транзиторная ишемическая атака	
ТЭО	тромбоэмболические осложнения	
УЛП	ушко левого предсердия	
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка	
ХСН	хроническая сердечная недостаточность	
ЧПЭхоКГ	чреспищеводная эхокардиография	
ЧСЖ	частота сокращений желудочков	
ЭИТ	электроимпульсная терапия	
NT-pro-BNP	терминальный фрагмент натриуретического пептида	мозгового

Введение

Актуальность проблемы

По данным широко известного Фремингемского исследования, мерцательная аритмия (МА) является одним из наиболее частых предсердных нарушений ритма сердца [P.A. Wolf, R.D. Abbott, 1991]. В Российской Федерации МА ответственна за 1/3 всех госпитализаций по поводу нарушения ритма сердца [И.М. Горбась, А.Н. Соловьян, 2005]. Распространенность МА в популяции составляет от 0,4% до 1% и увеличивается с возрастом до 8% у лиц старше 80 лет [A.S. Gio, E.M. Hylek, 2001; R.L. McNamara, 2003]. МА вызывает снижение или потерю трудоспособности, ухудшение качества жизни и уменьшение ее продолжительности в связи со значительной частотой развития осложнений [H.A. Мазур, 2005, V.B. Kannel, 1990; P. Sandercock, 1992]. По данным Фремингемского исследования, ежегодный риск инсульта у больных с МА составляет 2,5% и увеличивается с возрастом: от 1,5% в год у лиц 50-59 лет, до 23,5% в год у лиц 80-89 лет [P.A. Wolf и соавт., 1991]. Все это определяет необходимость своевременного лечения МА, одной из важнейших составляющих которого является восстановление синусового ритма. Однако, даже с учетом большого опыта, накопленного клинической медициной, более сложной и многоплановой задачей является поддержание синусового ритма после его восстановления.

Несмотря на большое число исследований, публикаций и рекомендаций на сегодняшний день отсутствуют гарантии полной адекватности проводимой противорецидивной медикаментозной терапии у больных с МА, что в ряде случаев не позволяет своевременно провести коррекцию схемы лечения и предотвратить возможные осложнения. Поэтому понятен интерес кардиологов к поиску прогностических факторов рецидивирования МА. Наряду с активным изучением ЭхоКГ параметров, отражающих состояние сократительной функции сердца при МА, факторов тромбоза предсердий, схем рациональной антикоагулянтной терапии, отмечаются и менее изученные направления

научного поиска, в частности изучение динамики уровней натриуретических пептидов.

Таким образом, актуальность исследования определяется с одной стороны широкой распространенностью МА, а с другой - недостаточной изученностью вопроса о критериях выбора адекватной лечебной тактики, которая может быть основана на поиске объективных структурно-лабораторных предикторов рецидива МА при наблюдении за больными после кардиоверсии.

Цель исследования

Выявление клинических, эхокардиографических и лабораторных предикторов рецидива персистирующей мерцательной аритмии после электроимпульсной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить частоту рецидива мерцательной аритмии в ранние сроки (до 1 месяца наблюдения) после ЭИТ и в отдаленном периоде (до 2 лет наблюдения) у больных, госпитализированных по экстренным показаниям в связи с приступом мерцательной аритмии длительностью более 48 часов.

2. Выявить предикторы раннего (до 1 месяца наблюдения) и позднего (до 2 лет наблюдения) рецидива мерцательной аритмии.

3. Оценить влияние восстановления синусового ритма методом ЭИТ на частоту развития ранних (до 1 месяца наблюдения) и поздних (до 2 лет наблюдения) тромбоземболических осложнений.

4. Изучить динамику терминального фрагмента мозгового натриуретического пептида (NT-pro-BNP) у больных с приступом мерцательной аритмии длительностью более 48 часов после ЭИТ, а так же его корреляцию с различными клинико-анамнестическими и структурно-функциональными показателями у исследуемых больных.

5. Разработать критерии выделения групп повышенного риска рецидива мерцательной аритмии после ЭИТ.

Научная новизна работы

Впервые получены данные о частоте рецидивирования мерцательной аритмии в течение месяца после ЭИТ у больных, госпитализированных по экстренным показаниям в связи с приступом длительностью более 48 часов.

Выявлены предикторы рецидива мерцательной аритмии (ФВ ЛЖ, длительность АГ, приверженность к назначаемой терапии как до, так и после ЭИТ, средняя длительность настоящего приступа МА, частота рецидива МА в месяц) независимо от сроков наблюдения после восстановления ритма, а также установлен дополнительный фактор позднего рецидива МА (до 2 лет наблюдения)- возраст пациентов.

В работе установлено, что применение электроимпульсной терапии в качестве методики восстановления ритма у изучавшейся категории больных не ассоциировано с риском развития тромбоэмболических осложнений.

Впервые получены обобщенные данные о динамике NT-pro-BNP у больных с разными сроками рецидива МА после восстановления синусового ритма и изучена корреляция NT-pro-BNP с клинико-анамнестическими и структурно-функциональными показателями исследуемых больных.

Практическая значимость работы

Определена возможность использования независимых предикторов для оценки риска рецидива МА: ФВ ЛЖ, длительность АГ, приверженность назначаемой терапии как до, так и после ЭИТ, средняя длительность настоящего эпизода МА, частота рецидивов МА в месяц.

Доказана целесообразность динамического определения уровня NT-pro-BNP в качестве прогностического фактора удержания синусового ритма после ЭИТ.

Сформулирована прогностическая модель для выявления пациентов, относящихся к группе высокого риска рецидива МА.

Полученные в работе данные доказывают безопасность восстановления синусового ритма методом ЭИТ.

Основные положения, выносимые на защиту

1 У больных с приступом МА более 48 часов, госпитализированных по экстренным показаниям в кардиологический стационар, частота рецидива МА после ЭИТ в течение 2 лет наблюдения составляет 65,7%, при этом на долю раннего рецидива МА (до 1 месяца наблюдения) приходится 34,3%.

2 Предикторами рецидива МА независимо от сроков наблюдения установлены следующие показатели: ФВ ЛЖ, длительность АГ, приверженность к назначаемой терапии как до, так и после ЭИТ, средняя длительность настоящего эпизода МА, частота рецидивов МА в месяц. Кроме того в ранние сроки после ЭИТ (до 1 месяца наблюдения) достоверная ассоциация рецидива МА установлена со степенью снижения исходного NT-pro-BNP на 7 сутки. При более высоком уровне NT-pro-BNP рецидив МА наступил раньше. Дополнительным предиктором позднего рецидива МА (до 2 лет наблюдения) определен показатель возраста больных.

3 Восстановление синусового ритма методом ЭИТ не сопровождается статистически значимым увеличением частоты тромбоэмболических осложнений как в течение 1 месяца, так и в течение 2 лет после кардиоверсии.

4. Дискриминантный анализ факторов риска выявил, что вероятность риска рецидива МА после ЭИТ у пациентов, поступающих по экстренным показаниям в кардиологический стационар, может быть определена с чувствительностью 96,4%.

Внедрение результатов в практику. Основные положения и результаты исследования внедрены в практику амбулаторного кардиологического кабинета ГКБ №51. Научно-практические положения диссертации используются в лекционном курсе, практических и семинарских занятиях на кафедре кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ.

Апробация диссертации состоялась 5 ноября 2009 на научной конференции кафедры кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ с участием врачей Центральной клинической больницы с поликлиникой УД Президента РФ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в центральной печати. Основные положения работы доложены на 1-ом Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2005), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008), Научно-практической конференции, Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference 2008 Atlanta.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 115 страницах, содержит 7 рисунков, 23 таблицы. Библиографический указатель включает 29 отечественных и 111 зарубежных источников информации.

Содержание работы

Протокол исследования. В исследование включались больные с персистирующей формой МА с длительностью приступа более 48 часов, которым планировалось восстановление синусового ритма, поступившие в отделение неотложной кардиологии Городской клинической больницы №51 г. Москвы в период с мая 2003 года по апрель 2006 года.

При поступлении в стационар всем больным проводилось рутинное лабораторное обследование, а также определение NT-ProBNP и параметров системы гемостаза. Всем больным назначалась антикоагулянтная терапия (нефракционированный гепарин и варфарин одновременно), далее при исходно нормальных значениях МНО или по достижении их больные продолжали прием только варфарина. В течение первых трех дней с момента госпитализации после предварительной эзофагогастроскопии всем больным проводилась ЧПЭхоКГ, трансторакальная ЭхоКГ и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). В случае подозрения на тромб УЛП,

кардиоверсия не проводилась, больные продолжали прием варфарина. Под адекватной антикоагулянтной терапией понимали уровень МНО от 2 до 3. Если показатель МНО был <2 , то сроки лечения увеличивались и 8 недель отсчитывались с момента, когда МНО достигало оптимальных значений (>2). После 8 недель антикоагулянтной терапии (поддерживался уровень МНО от 2 до 3) повторно выполнялась ЧПЭхоКГ и МСКТ. Если при повторном исследовании выявленное исходно образование не регистрировалось, то проводилось восстановление синусового ритма методом ЭИТ (рис.1).



Рисунок 1. План исследования

Синхронизированная электроимпульсная терапия проводилась аппаратом «Hewlett-Packard» Code Master 100 (США), первоначально разрядом 200Дж при мерцании предсердий и 100Дж при трепетании предсердий. Использовался переднелатеральный доступ. Если эффект не достигался, проводились повторные попытки купирования разрядами 300Дж, 360Дж и 200Дж, 300Дж, соответственно. Интервал между двумя последовательными разрядами был не менее 1 минуты. Процедура выполнялась натошак под внутривенной анестезией тиопенталом натрия, доза которого рассчитывалась в зависимости от веса больного (в среднем 3 мг/кг). Тиопентал натрия вводился

внутривенно струйно медленно с мониторингом АД через каждые 2 минуты и постоянным мониторингом ЭКГ. После восстановления синусового ритма все больные принимали варфарин не менее 6 недель, а также назначалась постоянная профилактическая сердечно-сосудистая терапия, включающая ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты и антикоагулянты.

В плане исследования было выделено четыре контрольных этапа (День 0¹, День ЭИТ, День 7, День 30) и, по крайней мере, 1 телефонный контакт для выявления конечных точек в течение 2 лет. Конечные точки определяли по времени возникновения: до 1 месяца, до 1 года, до 2 лет - и по типу: рецидив МА, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии. Кардиогенная природа смертельных исходов при ТЭО подтверждалась результатами патологоанатомического исследования. Смерть по некоронарной причине являлась критерием исключения больного из исследования. Конечные точки группировались как ранние, до 1 месяца, поздние – от 1 месяца до 1 года и отдаленные – от 1 года до 2 лет.

Клиническая характеристика больных и методы исследования

В исследование было включено 108 больных (76 мужчин и 32 женщины). Средний возраст составил $64,3 \pm 1,02$ лет. У 6 (5,5%) больных МА была расценена как идиопатическая. У подавляющего большинства больных – 82 (74%) наблюдалась тахисистолическая форма МА. У 72 (76%) больных МА была выявлена впервые. У 36 (33,3%) больных данный эпизод МА был очередным, из них у 14 (13%) рецидивы МА были раз в месяц и чаще. Средняя длительность заболевания составила $9,4 \pm 2,03$ лет. Средняя длительность настоящего эпизода МА составила $15,3 \pm 4,3$ дней. У 12 больных определить длительность эпизода МА не удалось. У 48 (44,4%) больных МА была выявлена случайно, у остальных 60 (55,6%) больных отмечались симптомы аритмии, которые послужили причиной обращения к врачу. Избыточная масса

¹ День 0 – день отбора пациента, поступившего в стационар, этот день не совпадает с проведением ЭИТ, а дальнейший отсчет ведется не от него, а от дня, когда был восстановлен синусовый ритм.

тела (ИМТ более 25 кг/м²) отмечалась у 80 (74%) больных. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. В различных сочетаниях сопутствующие заболевания выявлены у 83 (77%) больных. До поступления в стационар 56 (51,8%) больных получали терапию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, при этом ее приверженцами являлись 52 (48%) пациентов.

Эхокардиография проводилась в ОФД ФГУ ЦКБ с поликлиникой УДП РФ ультразвуковым аппаратом Sonos 5500 («Hewlett – Packard», США) датчиком S4 с диапазоном частот от 2 до 4 МГц.

Чреспищеводная эхокардиография проводилась с помощью чреспищеводного ультразвукового многопланового датчика Omni Plane HP 21364A (7МГц). Производилась видеозапись ЧПЭхоКГ. Расчет данных производился по видеозаписи. Проводилось полипозиционное двухмерное сканирование УЛП с регистрацией в двух взаимно перпендикулярных сечениях: поперечном и продольном.

Мультиспиральная компьютерная томография проводилась в отделении томографии РКНПК с помощью мультиспирального компьютерного томографа Sensation 4 (Siemens, ФРГ).

Определение NT-ProBNP. Уровень NT-ProBNP определяли методом электрохемилюминесценции тест-системой Elecsys proBNP (Roche) с помощью двух типов поликлональных антител исходно в День 0, через 7 дней после восстановления ритма и через 30 дней после успешной кардиоверсии. В случае наступления конечной точки NT-ProBNP не определяли.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов статистических программ Statistica for Windows и SPSS 15.0 с последующим анализом полученных материалов, включающим параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики, кластерный, регрессионный и дискретный анализ.

Результаты исследования

Оценка частоты рецидивов МА. Результаты исследования прослежены в течение 2 лет у всех 108 (100%) больных. В течение месяца нарушения ритма были зарегистрированы у 35 (32,4%) пациентов, в том числе у 8 (7,4%) пациентов до 1 недели после ЭИТ. В течение года после ЭИТ рецидив МА развился у 24 (22,2%) пациентов. В период от 1 года до 2 лет наблюдения МА рецидивировала у 12 (11,1%) больных. Таким образом, в течение 2 лет наблюдения рецидив МА развился у 71 (65,7%) больных. Отсутствие рецидива МА отмечено у 37 (34,3%) пациентов.

ТЭО (ОНМК, ТИА) в 2 случаях со смертельным исходом развились у 14 (12,9%) больных. При этом только ТЭО отмечено у 2 (1,8%) из них, а сочетание рецидива МА и ТЭО зарегистрировано у 12 (11,1%) пациентов. Отсутствие конечных точек отмечено у 35 (32,4%) больных.

Исследуемые больные были разделены на 3 основные группы в зависимости от времени возникновения рецидива: в течение 1 месяца, в сроки от 1 месяца до 1 года и от 1 года до 2 лет наблюдения. Группу контроля составили 37 (34,2%) больных с отсутствием рецидива в течение 2 лет (рис. 2).

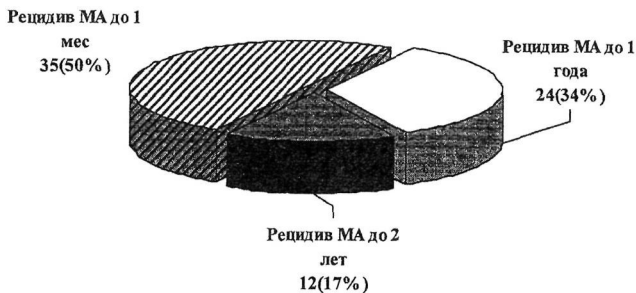


Рисунок 2. Распределение больных в зависимости от времени возникновения рецидива МА (n=71).

Сравнительная характеристика исследуемых больных проводилась по клинико-анамнестическим данным, результатам лабораторных и

инструментальных методов исследования. При этом достоверные различия по клиническим характеристикам во всех исследуемых группах получены только в отношении средней длительности настоящего эпизода МА ($18,1 \pm 2,9$; $16,6 \pm 3,1$; $17,3 \pm 4,5$ против $8,9 \pm 2,2$ при $p < 0,01$), а также частоты эпизодов МА более 1 раза в месяц (54,3%, 62,5% и 50% соответственно против 29,7%, при $p < 0,01$). Также, в течение 2 лет МА рецидивировала достоверно чаще у более пожилых больных ($76,74 \pm 8,46$ против $60,52 \pm 7,12$, при $p < 0,05$).

Достоверные различия по сопутствующим заболеваниям во всех исследуемых группах получены только в отношении длительности АГ ($19,2 \pm 4,37$, $17,9 \pm 3,83$ и $16,4 \pm 2,19$ соответственно против $7,5 \pm 1,18$, при $p < 0,01$). Также, исследуемые группы не различались по составу предшествующей терапии и терапии, назначаемой после ЭИТ. Однако при анализе приверженности к назначаемой терапии установлено достоверно большее количество больных, регулярно принимающих назначаемую терапию как до поступления в стационар, так и в течение 2 лет динамического наблюдения после ЭИТ в группе контроля, по сравнению с другими группами (89% против 23%, 29% и 33%, при $p < 0,05$).

Результаты эхокардиографического исследования. Среди показателей Эхо-КГ достоверные различия были получены только в отношении ФВ ЛЖ [$42,9 \pm 1,16$; $43 \pm 2,80$; $42,9 \pm 1,2$ против $55,4 \pm 2,80$, $p < 0,01$], времени ускорения потока ВТ ЛЖ [$83,3 \pm 3,48$; $86,3 \pm 3,93$; $82,1 \pm 3,12$ против $56,4 \pm 1,34$ мс, $p < 0,01$], трикуспидальной [11 (31,4%), 8 (33,3%), 4 (33%) против 6 (16,2%), $p < 0,01$] и аортальной регургитации II-IV степени [16 (45,7%), 9 (37,5%), 5 (42%) против 11 (29,7%), $p < 0,05$]. Статистически достоверных различий по другим показателям Эхо-КГ установлено не было ($p > 0,05$).

Результаты изучения динамики NT-pro-BNP. Одной из задач настоящего исследования явилось изучение динамики уровня NT-pro-BNP у исследуемых больных, которая была прослежена в течение месяца после

восстановления синусового ритма на основании 3 точек измерения (исходно, на 7 сутки и на 30 сутки) (рис.3).

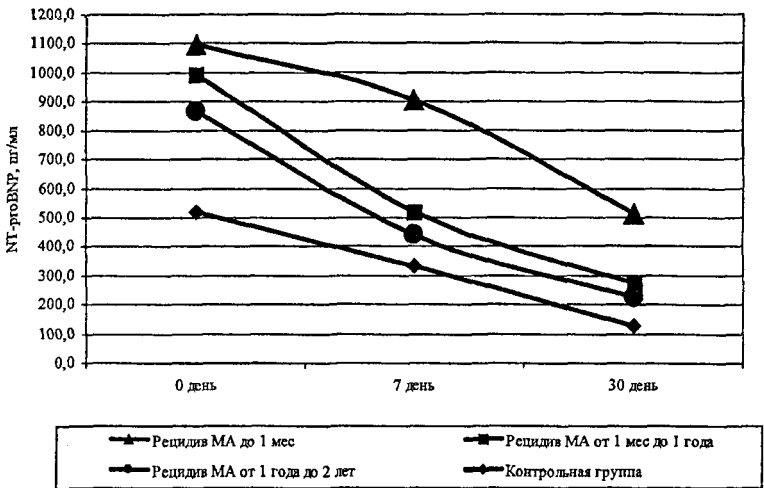


Рисунок 3. Динамика NT-pro-BNP в исследуемых группах.

Согласно полученным результатам во всех группах нашего исследования отмечалось достоверное снижение уровня NT-pro-BNP к 30 дню после восстановления СР, которое было статистически достоверным только у пациентов с рецидивом МА от 1 месяца до 1 года и от 1 года до 2 лет, а также в группе контроля ($p=0,013$, $0,007$ и $0,004$ соответственно). В группах с рецидивом МА до 1 месяца снижение уровня пептида было недостоверным ($p>0,05$).

Для сравнения уровней пептида в одинаковых точках разных групп изучался индекс снижения исходного NT-pro-BNP к 7 суткам, который определяли как соотношение концентрации исходного уровня пептида к 7 или 30 дневному (табл.1).

Таблица 1. Динамика индекса снижения концентрации NT-pro-BNP в зависимости от времени возникновения рецидива МА в течение 2 лет наблюдения

День измерения	Рецидив МА до 1 месяца (n=35)	Рецидив МА от 1 мес до 1 года (n=24)	Рецидив МА от 1 года до 2 лет (n=12)	Группа контроля (n=37)
День 7	1,21±0,4* p=0,033	1,92±0,5	1,87±0,6	2,2±0,8
День 30	3,14±0,7	3,6±1,5	3,8±1,5	3,96±1,7

* - различия по сравнению с контрольной группой

При сравнительном анализе индекса снижения исходного NT-pro-BNP в исследуемых группах в одинаковых точках измерения, отмечен достоверно более низкое его значение (1,21±0,4) на 7 сутки в группе пациентов с ранним рецидивом МА (до 1 месяца) по сравнению с группой контроля (p<0,05), что свидетельствует о более медленном уменьшении концентрации пептида у указанных больных на фоне ЭИТ.

Для обоснования роли NT-pro-BNP в патогенезе МА нами проведен корреляционный анализ клинических, лабораторных и структурно-функциональных показателей со средними уровнями NT-pro-BNP сыворотки крови у больных с различными сроками рецидива МА и контрольной группой. Отмечена умеренная положительная корреляция исходного NT-pro-BNP с рядом клиничко-anamnestических данных – частотой рецидива МА, средней длительностью настоящего эпизода МА (r=0,51 и 0,43 при p<0,05). На 7 сутки помимо рассмотренных клиничко-anamnestических параметров, корреляция с которыми несколько уменьшилась, уровень NT-pro-BNP синхронно изменялся с рядом показателей ЭхоКГ: ФВ ЛЖ и аортальной регургитацией II-IV ст. (r=0,55 и 0,42 при p<0,05), а к 30 дню отмечена возрастающая корреляция лишь

с ФВ ЛЖ ($r=0,66$ при $p<0,05$). В группе контроля по аналогичным параметрам корреляция была значительно слабее или отсутствовала.

Результаты оценки риска развития ТЭО. Одной из задач нашего исследования явилось изучение взаимосвязи рецидива МА после ЭИТ с развитием ТЭО. По нашим данным группы достоверно различались лишь по одному фактору риска ТЭО - длительности сопутствующей артериальной гипертензии. В остальном группы не различались по основным факторам риска ТЭО – возрасту, частоте инсульта, наличию сахарного диабета, артериальной гипертонии. В результате исследования установлено достоверно более частое развитие ТЭО у пациентов в группе с рецидивом МА до 1 года и до 2 лет по сравнению с группой контроля (33% и 27% против 5%, при $p<0,001$), в то время как ранние тромбоэмболические осложнения развились лишь у 1 пациента. Таким образом, ранний рецидив МА (до 1 месяца) достоверно не сопровождался большим количеством ТЭО. Наряду с этим полученные данные не подтверждают мнение о возможном развитии так называемых нормализационных тромбоэмболий на фоне восстановления синусового ритма.

По данным сравнительного анализа клинических, эхокардиографических факторов и лабораторных параметров исследуемых групп, выявлены достоверные различия между группами с рецидивом мерцательной аритмии в разные сроки и контрольной группой по ряду признаков (табл. 2).

С целью определения значимости указанных критериев и определения среди них предикторов рецидива МА применены методы статистики, позволяющие определить наличие причинно-следственных связей между переменными (корреляционный, дискриминантный анализ).

Таблица 2. Достоверно различающиеся клинические, эхокардиографические и лабораторные параметры исследуемых групп

Рецидив МА до 1 месяца (n=35)	Рецидив МА от 1 мес до 1 года (n=24)	Рецидив МА от 1 года до 2 лет (n=12)
Средняя длительность настоящего эпизода МА	Средняя длительность настоящего эпизода МА	Средний возраст
Частота рецидивов МА 1 раз и более в месяц	Частота рецидивов МА 1 раз и более в месяц	Средняя длительность настоящего эпизода МА
Длительность АГ	Длительность АГ	Частота рецидивов МА 1 раз и более в месяц
Приверженность назначаемой терапии	Приверженность назначаемой терапии	Длительность АГ
ФВ ЛЖ	ФВ ЛЖ	Приверженность назначаемой терапии
Время ускорения потока ВТ ЛЖ	Время ускорения потока ВТ ЛЖ	ФВ ЛЖ
Степень снижения исходного NT-pro-BNP на 7 сутки	Аортальная регургитация: II-IV	Время ускорения потока ВТ ЛЖ
Аортальная регургитация: II-IV	Трикуспидальная регургитация: II-IV	Аортальная регургитация: II-IV
Трикуспидальная регургитация: II-IV		Трикуспидальная регургитация: II-IV

По результатам корреляционного анализа рецидив МА во всех точках коррелировал с группой показателей, характеризующих течение МА, состояние центральной гемодинамики, эхокардиографическим показателем ФВ ЛЖ, и приверженности к назначаемой терапии. Индекс снижения исходного NT-pro-BNP на 7 сутки у больных с рецидивом МА до 1 месяца отличался от других показателей с коэффициентом корреляции порядка 0,66 ($p < 0,01$). Возраст больных достоверно коррелировал с поздним развитием рецидива МА.

Для сокращения числа переменных и определения структуры взаимосвязей между ними, методом бинарной логистической регрессии была произведена оценка факторов, ассоциированных с рецидивом МА после ЭИТ в

течение 2 лет наблюдения. При этом с рецидивом МА во всех контрольных точках был связан показатель ФВ ЛЖ, длительности АГ, приверженности назначаемой терапии как до, так и после ЭИТ, средней длительности настоящего эпизода МА, частоты рецидивов МА в месяц. Кроме того, в течение 1 месяца после ЭИТ достоверно установлена ассоциация рецидива МА со степенью снижения исходного NT-pro-BNP на 7 сутки, длительностью настоящего эпизода МА и частотой эпизодов МА в месяц. В более поздние сроки от 1 месяца до 1 года и от 1 года до 2 лет после ЭИТ с рецидивом МА достоверным фактором рецидива определен показатель возраста больных. Полученные результаты позволили выделить две наиболее однородные совокупности, представляющие больных с ранним рецидивом МА и поздним рецидивом МА.

С целью выявления показателей, обладающих наиболее мощной и точной прогностической способностью в отношении рецидива МА были рассчитаны дискриминантные функции для двух совокупностей. При этом, оценивали (Y₁) - функцию для дискриминации между совокупностью 1 (больные с рецидивом МА в сроки до 1 мес., от 1 мес. до 1 года, от 1 года до 2 лет 1), взятыми вместе, и совокупностью 2 (больные без рецидива МА в течение 2 лет) и (Y₂) - другую функцию для дискриминации между совокупностью 1 (ранний рецидив – до 1 месяца) и совокупностью 2 (поздний рецидив от 1 месяца до 2 лет).

Построено 2 линейных уравнения дискриминантной функции:

$$Y_1 = -0,014 \times \text{ФВ ЛЖ} - 0,139 \times \text{ПНТ} + 0,003 \times \text{ДНЭ МА} + 0,193 \times \text{ЧР} + 0,06 \times \text{ДАГ}$$

$$Y_2 = -0,0156 \times \text{ИС NT-pro-BNP 7} + 0,004 \times \text{ВБ}$$

Где Y₁ - дискриминантная функция между больными с рецидивом МА независимо от сроков и больными без рецидива МА в течение 2 лет. А Y₂ - дискриминантная функция между больными с ранним и поздним рецидивом МА в течение 2 лет.

В относительных значениях вводится ФВ ЛЖ. В абсолютных значениях вводятся: индекс снижения исходного NT-pro-BNP на 7 сутки (ISNT-pro-

BNP7), длительность настоящего эпизода МА (ДНЭМА), длительность АГ (ДАГ), возраст больного (ВБ).

В баллах вводятся: частота рецидивов МА (ЧР) - (0 баллов – реже 1 раза в месяц, 1 балл – 1 раз в месяц и чаще); приверженность назначаемой терапии (ПНТ) - (0 баллов – нет, 1 балл – да).

По близости значения Y_1 к центроидам групп с рецидивом МА независимо от сроков (0,851) и без рецидива МА в течение 2 лет (-0,518); а по близости значения Y_2 к центроидам групп с ранним рецидивом МА (0,073) и поздним рецидивом МА (-0,016) делается заключение о прогнозе для конкретного пациента. Значение критерия Уилкса: $\Lambda=0,0010$ в обоих случаях стремилось к нулю, что говорит о хорошем различии между выборками.

На основе полученных дискриминантных функций были протестированы 108 пациентов. При этом, чувствительность определения вероятности рецидива по дискриминантной функции (Y_1) составила 96,4 %, а в зависимости от сроков возникновения рецидива (ранний/поздний) (Y_2) – 94,7 %.

Значимость выявленных факторов с учетом знаков коэффициентов дискриминирующей функции приведена на рис. 4.

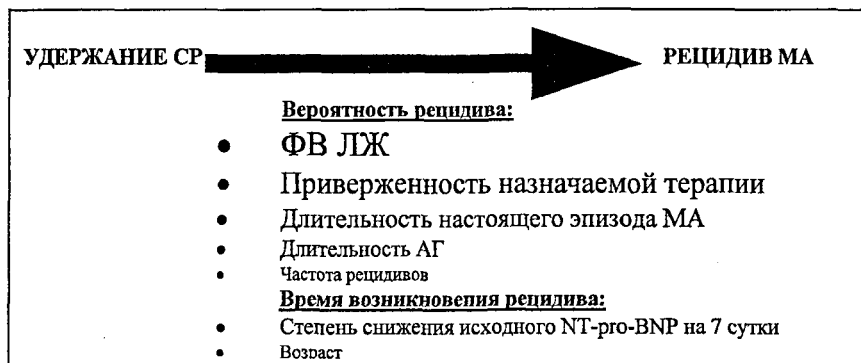


Рисунок 4. Результаты дискриминантного анализа данных.

Таким образом, на основании статистического анализа клинико-анамнестических, структурно-функциональных и лабораторных показателей в зависимости от возникновения рецидива мерцательной аритмии определен ряд

достоверно различающихся параметров, которые могут использоваться в качестве предикторов рецидива мерцательной аритмии в различные сроки после ЭИТ. По результатам статистического анализа определены наиболее значимые предикторы рецидива МА в различные сроки, и построены дискриминантные уравнения, позволяющие прогнозировать рецидив МА у конкретного больного в различные сроки.

Выводы

1. У больных с приступом МА более 48 часов, госпитализированных по экстренным показаниям в кардиологический стационар, частота рецидива МА после ЭИТ в течение 2 лет наблюдения составляет 65,7%, и при этом на долю раннего рецидива МА (до 1 месяца) приходится 34,3%.

2. Предикторами рецидива МА вне зависимости от сроков наблюдения являются следующие показатели: ФВ ЛЖ (менее 40%), длительность АГ более 8 лет, слабая приверженность к назначаемой терапии как до, так и после ЭИТ, средняя длительность настоящего эпизода МА более 9 суток, высокая частота рецидивов МА в месяц. Наряду с этим в ранние сроки после ЭИТ (до 1 месяца) установлена достоверная ассоциация рецидива МА со степенью снижения исходного NT-pro-BNP на 7 сутки. Дополнительным предиктором позднего рецидива МА (до 2 лет) является возраст больного.

3. Восстановление синусового ритма методом ЭИТ не сопровождается статистически значимым увеличением частоты ТЭО как в течение 1 месяца, так и в течение 2 лет после кардиоверсии.

4. В результате проведенного исследования установлено, что изменения концентрации NT-pro-BNP коррелируют с частотой рецидива МА, средней длительностью настоящего эпизода МА, а также с таким показателем ЭхоКГ, как ФВ ЛЖ и наличием аортальной регургитации II-IV ст. ($p < 0,05$).

5. На основании дискриминантного анализа факторов риска, установлено, что к группе высокого риска рецидива мерцательной аритмии относятся следующие факторы, расположенные в порядке убывания их

значимости: ФВ ЛЖ, приверженность к назначаемой терапии, длительность настоящего эпизода МА, длительность АГ и частота рецидивов МА.

Практические рекомендации

1. Больные с низкой ФВ ЛЖ (<40%), слабой приверженностью к проводимой терапии, длительностью настоящего эпизода МА более 9 суток, длительностью артериальной гипертензии более 8 лет, высокой частотой рецидивов МА в месяц нуждаются в регулярном динамическом наблюдении кардиолога.

2. Целесообразно проводить оценку динамики уровня NT-pro-BNP на 7 сутки после ЭИТ, что позволяет установить вероятность риска рецидива МА в первый месяц после кардиоверсии.

3. Рекомендуется проводить восстановление синусового ритма методом ЭИТ, т.к. это не сопровождается увеличением частоты тромбоэмболических осложнений, как в течение 1 месяца, так и в течение последующих 2 лет наблюдения.

Список публикаций по теме диссертации

1. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Ваниева О.С., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Веселова Т.Н., Сеницин В.Е., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А.. Выявление тромбоза ушка левого предсердия: сравнение методик чрезпищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. //Кардиваскулярная терапия и профилактика, 2005, т.4 №4 (приложение) с. 128

2. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Ваниева О.С., М.Н. Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Веселова Т.Н., Сеницин В.Е., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Отбор больных мерцательной аритмией для кардиоверсии: сравнение чрезпищеводной ЭхоКГ и мультиспиральной компьютерной томографии.//Материалы Всероссийского съезда аритмологов 18-21 июня 2005., с. 115

3. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Ваниева О.С., Веселова Т.Н., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска

развития тромбоэмболических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. //Кардиология. 2007 т.47, №5, с. 40-45

4. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Привалов Д.В., **Ваниева О.С.**, Веселова Т.Н., Синицын В.Е., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Выявление тромбоза ушка левого предсердия: сравнение чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии// Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2006. - № 2.- с. 20-24

5. **Ваниева О.С.**, Зотова И.В., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Динамика уровня мозгового натриуретического пептида после кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007, 6 (5) с. 49-51

6. Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., **Ваниева О.С.**, Т.Н.Веселова, Б.А.Сидоренко. Совместное применение чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии существенно увеличивает количество выявляемых внутрисердечных тромбов.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007, 6 (5) с. 108

7. Зотова И.В., **Ваниева О.С.**, Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Высокий уровень мозгового натриуретического пептида является фактором риска рецидивов мерцательной аритмии после успешной кардиоверсии.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007, 6 (5) с. 110

8. Зотова И.В., Исаева М.Ю., **Ваниева О.С.**, Цимбалова Т.Е., Алехин М.Н., Затейщиков Д.А. Система гемостаза у больных мерцательной аритмией: маркеры тромбоза ушка левого предсердия.// Кардиология 2008 48(2) с. 36-40

9. Zotova I., Brovkin A., Isaeva M., **Vanieva O.**, Alechin M., Nosikov V., Zateyshchikov D. Factor V polymorphism associated with left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference, 2008. Atlanta, april 16-18. p.125

10. Зотова И.В., Исаева М.Ю., **Ваниева О.С.**, Бровкин А.Н., Алехин М.Н., Затейщиков Д.А., Носиков В.В., Сидоренко Б.А. Полиморфизм гена фактора V ассоциирован с наличием тромба в ушке левого предсердия у больных мерцательной аритмией.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Материалы Российского национального конгресса кардиологов. – 2008 – 7(6), (приложение 1) - с. 151

Заказ №367. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз.

Отпечатано в ООО «Петрорус».

г. Москва, ул. Палиха-2а, тел. 250-92-06

www.postator.ru