

Предикторы возникновения фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е. И. Леонова, Г. Г. Шехян, В. С. Задюченко

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Цель исследования: изучение параметров сердечно-сосудистой системы в качестве предикторов развития фибрилляции предсердий (ФП) у больных ХОБЛ.

Дизайн: сравнительное открытое исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 45 больных неклапанной пароксизмальной ФП и ХОБЛ II–IV стадий (по критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011) вне обострения, в группу контроля вошли 40 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий вне обострения без ФП. Всем пациентам проводили суточное мониторирование ЭКГ, АД с измерением жесткости сосудистой стенки и центрального давления в аорте, ЭхоКГ, исследование выраженности системного воспаления по уровню высокочувствительного СРБ.

Результаты и обсуждение. У больных с ФП было установлено повышение жесткости сосудистой стенки на фоне более выраженного системного воспаления и наблюдалась связь этих параметров с частотой пароксизмов ФП. Были также выявлены особенности ремоделирования миокарда (размеры левого и правого предсердий, базальный диаметр ПЖ) и повышение систолического давления в легочной артерии, коррелировавшие с частотой пароксизмов ФП.

Заключение. Параметры, коррелирующие с частотой пароксизмов ФП, могут рассматриваться в качестве предикторов ее развития у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: предикторы, фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска.

Predictors of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

E. I. Leonova, G. G. Shekhyan, V. S. Zadionchenko

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Study Objective: To investigate the parameters of the cardiovascular system as predictors of atrial fibrillation (AF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Study Design: This was a comparative, open-label, parallel-group study.

Materials and Methods: The study group included 45 patients with paroxysmal non-valvular AF and COPD stage II-IV (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD], 2011) in remission. The control group included 40 patients with COPD stage II-IV in remission who did not have AF. The following study assessments were performed on all patients: ECG monitoring, blood-pressure measurement, measurement of arterial stiffness, measurement of central blood pressure in the aorta, echocardiography, and an evaluation of the severity of systemic inflammation by a high-sensitivity C-reactive protein [CRP] test.

Results and Discussion: Patients with AF had an increased stiffness of the vascular wall accompanied by more significant systemic inflammation. These parameters correlated with the frequency of AF paroxysms. We also identified a number of specific features of myocardium remodeling (the sizes of the left and right atria and the right ventricular basal diameter) and observed an increase in systolic blood pressure in the pulmonary artery. These changes also correlated with the frequency of AF paroxysms.

Conclusion: Parameters that correlate with the frequency of AF paroxysms can be considered as predictors of AF onset in patients with COPD.

Keywords: predictors, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, risk factors.

По данным ВОЗ, ХОБЛ занимает 3-е место в структуре смертности. Ведущей причиной смерти при этом заболевании являются сердечно-сосудистые осложнения. Известно, что хроническое системное воспаление при ХОБЛ — важный фактор риска развития поражения сердечно-сосудистой системы, поэтому данная нозология сопровождается АГ, ИБС, сердечной недостаточностью, аритмиями. Наиболее неблагоприятные осложнения, несмотря на относительно редкую встречаемость у больных ХОБЛ (10%), влечет за собой фибрилляция предсердий (ФП) [5]. Больные ХОБЛ часто не подозревают о наличии у них ФП и не получают антикоагулянтную терапию, имея при этом высокий риск возникновения

тромбоэмболических осложнений. Поэтому поиск предикторов развития ФП у больных ХОБЛ является актуальной проблемой.

Исследования, посвященные данному вопросу, не дают исчерпывающей информации о том, какие изменения сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем влияют на возникновение и протекание этого вида аритмии у пациентов с ХОБЛ. Имеются данные о том, что повышение давления в легочной артерии и увеличение диаметра ПЖ связаны с развитием ФП у больных ХОБЛ [6, 7, 8].

Есть сведения, что диастолическая дисфункция ЛЖ коррелирует с выраженностью бронхообструкции. Предполагают, что хроническое легочное сердце при вторичной легочной

Задюченко Владимир Семенович — д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: z7vladimir@bk.ru

Леонова Елена Игоревна — аспирант кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: ze186@mail.ru

Шехян Грант Георгиевич — к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: grant.shekhyan@mail.ru

гипертензии может изменять геометрию ЛЖ [9, 5]. Однако не установлено, насколько диастолическая функция ЛЖ может влиять на возникновение и течение ФП у больных ХОБЛ.

Н. А. Кароли и соавт. [2] выявили корреляционную связь между жесткостью сосудистой стенки и тяжестью течения ХОБЛ. Авторы другого исследования отмечают, что у больных с сочетанием ХОБЛ и АГ жесткость сосудистой стенки, как и пульсовое давление в аорте, статистически значимо выше, чем у больных с изолированными патологиями. Однако влияние параметров ригидности и центральной гемодинамики на возникновение ФП у больных ХОБЛ не изучено [1].

Известно, что высокочувствительный СРБ (ВчСРБ) связан как с возникновением, так и с частотой рецидивирования ФП в общей популяции [4]. Однако степень влияния системного воспаления на возникновение ФП у больных ХОБЛ не изучена.

Цель исследования: изучение состояния сердечно-сосудистой системы и системного воспаления у больных ХОБЛ с ФП и выявление параметров, влияющих на возникновение данного вида аритмии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе кардиологического и пульмонологического отделений филиала № 1 Городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы в период с февраля 2014 по январь 2015 г. В исследование включали пациентов с ХОБЛ, наличие которой подтверждалось спирометрией. Изучали также данные оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test) и модифицированной шкалы одышки Modified Medical Research Council. Критериями исключения являлись ИБС, пороки сердца, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, бронхиальная астма, синдром Вольфа — Паркинсона — Уайта, синдром слабости синусового узла, постоянная форма ФП.

Распределение пациентов по группам проводили на основании подтвержденного медицинскими документами анамнеза пароксизмальной формы ФП и результатов суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ).

Исследуемую группу составили 45 больных с неклапанной пароксизмальной ФП и ХОБЛ II–IV стадий (по критериям Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2011) вне обострения. Из них 22 человека имели ФП в анамнезе,

у 23 данный вид аритмии был зарегистрирован впервые при включении в исследование. Группу контроля составили 40 пациентов с ХОБЛ II–IV стадий вне обострения без ФП.

Средний возраст больных в группе ХОБЛ и ФП (Ме [25к%; 75к%]) составил 68 [62; 74] лет, в контрольной группе — 65 [61; 69] лет ($p = 0,032$). Длительность течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией составила 10,0 [6,0; 12,0] года, в группе больных ХОБЛ — 8,5 [6,3; 11,0] года ($p = 0,137$). Индекс курения (пачка/лет) статистически значимых различий не имел. В обеих группах преобладали лица мужского пола (табл. 1). С учетом возможного влияния терапии ХОБЛ на возникновение и частоту пароксизмов ФП проводили ее сравнительную оценку, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. По результатам ХМ-ЭКГ оценивали наличие и количество эпизодов ФП за сутки.

Пациентам обеих групп проводили СМАД с определением центрального давления в аорте и параметров жесткости сосудистой стенки: средней скорости распространения пульсовой волны в аорте (PWao), времени распространения отраженной пульсовой волны (RWTT), амбулаторного индекса ригидности артерий (AASI), а также максимальной скорости нарастания АД (dP/dt) с помощью суточного монитора АД VPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород).

Всем пациентам выполняли ЭхоКГ с использованием эхокардиографа Vivid 7 Expert (General Electric Medical Systems, Германия) с определением диастолической функции миокарда ЛЖ: пиковых скоростей раннего наполнения (vE, м/с) и позднего наполнения (vA, м/с), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT), времени изоволюметрического расслабления (IVRT). В качестве маркера выраженности системного воспаления оценивали ВчСРБ.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Межгрупповое сравнение производили с использованием U-критерия Манна — Уитни. Для анализа взаимосвязи признаков применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Данные описательной статистики представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для оценки качественных признаков использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Проводился линейный регрессионный анализ.

Таблица 1

Характеристика групп

Параметры характеристики	Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с фибрилляцией предсердий	Хроническая обструктивная болезнь легких без фибрилляции предсердий	P
Число больных, n	45	40	–
Пол (муж./жен.)	40/5	38 /2	0,474
Возраст, лет	68 [62; 74]	65 [61; 69]	0,032
Стадия хронической обструктивной болезни легких	II–IV	II–IV	–
Длительность хронической обструктивной болезни легких, лет	10,0 [6,0; 12,0]	8,5 [6,3; 11,0]	0,137
Индекс курения (пачка/лет)	40 [35; 50]	41 [40; 50]	0,206
Артериальная гипертензия (степень)	2–3	2–3	–
Длительность артериальной гипертензии, лет	7 [5; 10]	5 [3; 12]	0,564

Примечание. Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Для расчета статистической значимости различий между группами использовали двухсторонний U-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп имели АГ, преимущественно 3-й степени, и патологические суточные профили АД без статистически значимых различий. По длительности течения АГ статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,564$) (см. табл. 1). При этом у больных ХОБЛ в сочетании с ФП было отмечено статистически значимое повышение систолического АД в дневное время ($p = 0,024$) в сравнении с контрольной группой, что, вероятно, связано с наибольшей активацией у них симпатoadренальной системы на фоне ХОБЛ (табл. 2).

При изучении параметров жесткости сосудистой стенки PWao была статистически значимо выше у больных с ФП ($p < 0,001$) и коррелировала с количеством пароксизмов ($R = 0,388$, $p = 0,023$).

RWT ($p = 0,03$), AASI ($p = 0,018$) и $(dP/dt)_{max}$ ($p = 0,009$) также оказались выше в группе больных с коморбидной

патологией и не коррелировали с количеством пароксизмов ФП. При оценке центрального давления в аорте статистически значимых различий выявлено не было.

Уровень СРБ был выше в группе ХОБЛ и ФП ($p = 0,001$) и коррелировал с частотой пароксизмов ФП за сутки ($R = 0,583$; $p = 0,002$), а также с PWao ($R = 0,374$, $p = 0,04$). Повышение жесткости сосудистой стенки и бóльшая выраженность системного воспаления в группе с ФП, вероятно, обусловлены более тяжелым течением ХОБЛ.

По данным ЭхоКГ, группы статистически значимо различались объемом левого предсердия ($p = 0,006$) и площадью правого предсердия ($p = 0,001$), которые коррелировали с частотой пароксизмов ФП ($R = 0,432$; $p = 0,02$ и $R = 0,429$; $p = 0,011$ соответственно) (см. табл. 2).

Конечный систолический и диастолический размеры и объемы ЛЖ у пациентов обеих групп находились в пределах

Таблица 2

Сравнительный и корреляционный анализы в группах

Показатель	Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с фибрилляцией предсердий (n = 45)	Хроническая обструктивная болезнь легких без фибрилляции предсердий (n = 40)	P (между группами)	Корреляция с количеством пароксизмов ФП в сутки	P (корреляции)
Систолическое артериальное давление в дневное время, мм рт. ст.	140 [132; 157]	132 [127; 139]	0,024	ns	–
Средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с	12,5 [11,5; 14,0]	11,4 [10,7; 12,6]	< 0,001	R = 0,388	0,023
Время распространения отраженной пульсовой волны, мс	121 [113; 128]	115 [112; 123,5]	0,03	ns	–
Амбулаторный индекс ригидности артерий	0,49 [0,35; 0,62]	0,45 [0,29; 0,54]	0,018	ns	–
Максимальная скорость нарастания артериального давления, мм рт. ст./с	695 [528; 805]	582 [475; 667]	0,009	ns	–
Левое предсердие, мл	68,5 [52,7; 80]	56 [45,5; 64]	0,006	R = 0,432	0,02
Правое предсердие, см ²	55,5 [43,3; 67,7]	35,0 [23,5; 47,0]	0,001	R = 0,429	0,011
Базальный диаметр правого желудочка, см	3,2 [2,7; 3,7]	2,7 [2,5; 2,9]	0,02	R = 0,511	0,002
Задняя стенка левого желудочка, см	1,2 [1,0; 1,2]	1 [0,9; 1,1]	0,005	ns	–
Свободная стенка правого желудочка, см	0,6 [0,5; 0,7]	0,5 [0,4; 0,6]	0,044	ns	–
Межжелудочковая перегородка, см	1,12 [1,10; 1,30]	1,05 [1,00; 1,20]	0,01	ns	–
Индекс относительной толщины левого желудочка	0,49 [0,47; 0,52]	0,41 [0,38; 0,43]	0,005	ns	–
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	29 [26; 38]	19 [14; 23]	0,006	R = 0,412	0,002
C-реактивный белок, нг/мл	4,4 [2,7; 9,5]	2,4 [0,9; 3,7]	< 0,001	R = 0,583	0,002
Фракция выброса левого желудочка, %	61,5 [57,0; 66,5]	64,0 [62,5; 69,0]	0,01	ns	–

Примечание. Данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей. Для расчета статистической значимости различий между группами использовали двухсторонний U-критерий Манна — Уитни, для определения взаимосвязи признаков — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

нормы и статистически значимо не различались. Фракция выброса ЛЖ была ниже у пациентов с ФП (вне пароксизма) ($p = 0,01$), что говорит о влиянии ФП на сократительную способность миокарда ЛЖ.

Базальный диаметр ПЖ (БДПЖ) был выше у пациентов группы ХОБЛ и ФП ($p = 0,02$) и коррелировал с частотой пароксизмов ($R = 0,511$; $p = 0,002$).

Задняя стенка ЛЖ, свободная стенка ПЖ и межжелудочковая перегородка оказались более утолщенными у больных с ФП ($p = 0,005$; $p = 0,044$; $p = 0,01$ соответственно), однако корреляционной связи этих параметров с частотой пароксизмов ФП выявлено не было. Индекс массы миокарда ЛЖ был выше нормы в обеих группах: у пациентов с ФП (Ме [25к%; 75к%]) он составил 138 [128; 154] г/м², в контрольной группе — 134 [126; 138] г/м², но без статистически значимых различий. При этом индекс относительной толщины ЛЖ был выше нормальных значений у больных с коморбидной патологией и в норме в группе без ФП ($p = 0,005$). Таким образом, у пациентов с ФП наблюдался прогностически наиболее неблагоприятный концентрический тип гипертрофии ЛЖ, тогда как у больных ХОБЛ без ФП — эксцентрический.

При оценке диастолической функции выявлено, что соотношение vE/vA ЛЖ было менее 1 в обеих группах, что свидетельствует о наличии диастолической дисфункции I типа, связанной с гемодинамическими изменениями на фоне АГ. DT и IVRT ЛЖ были выше нормы в обеих группах без статистически значимых различий. Систолическое давление в легочной артерии (СисДЛА) было выше в группе ХОБЛ и ФП ($p = 0,006$) и имело взаимосвязь с количеством пароксизмов ($R = 0,412$; $p = 0,002$). Зависимость количества пароксизмов ФП от $PWao$, БДПЖ, СисДЛА и размеров предсердий была подтверждена в линейном регрессионном анализе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Системное воспаление влияет на жесткость сосудистой стенки, о чем свидетельствует прямая корреляционная связь между $PWao$ и уровнем СРБ. Взаимосвязь между $PWao$, СРБ и количеством пароксизмов ФП позволяет рассматривать эти показатели в качестве предикторов возникновения аритмии.

Более выраженное системное воспаление, большая жесткость сосудистой стенки и повышенное систолическое АД днем, характерные для больных с ФП, могут являться механизмами ремоделирования миокарда и способствовать развитию аритмии.

Учитывая статистически значимую корреляционную связь между количеством пароксизмов ФП и СисДЛА, правым предсердием, БДПЖ, можно сделать вывод о влиянии тяжести течения ХОБЛ на возникновение аритмии. Поэтому особенности течения ХОБЛ в качестве предикторов развития ФП должны стать предметом дальнейшего изучения.

Отметим, что у 22 (49%) больных основной группы ФП была выявлена впервые, по результатам ХМ-ЭКГ, и протекала практически бессимптомно, остальные 23 (51%) пациента имели ФП в анамнезе, при этом из всех больных антикоагулянтную терапию получали только 8 (17,8%) человек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Параметры, коррелирующие с количеством пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), могут быть рассмотрены в качестве предикторов развития данного вида аритмии у больных ХОБЛ. К ним относятся средняя скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ, площадь правого предсердия и объем левого предсердия, базальный диаметр ПЖ и систолическое давление в легочной артерии.


Параметры, имеющие статистически значимые различия между группами, но не коррелирующие с количеством пароксизмов ФП, вероятно, могут рассматриваться как факторы риска развития ФП. Среди них возраст, увеличение времени распространения отраженной пульсовой волны, амбулаторного индекса ригидности артерий и максимальной скорости нарастания АД, а также утолщение задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, свободной стенки ПЖ и повышение индекса относительной толщины ЛЖ.

Частое бессимптомное течение ФП у пациентов с ХОБЛ говорит о необходимости проведения суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру для исключения данного вида аритмии.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксенова Т. А., Горбунов В. В., Царенок С. Ю., Пархоменко Ю. В. Показатели артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с гипертонической болезнью при суточном мониторинговании // Пульмонология. 2013. № 3. С. 41–44.
- Кароли Н. А., Долишняя Г. Р., Ребров А. П. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания // Фундам. исследования. 2013. № 3. С. 74–78.
- Aviles R. J., Martin D. O., Apperson-Hansen C., Houghtaling P. L. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation // Circulation. 2003. Vol. 108. N 24. P. 3006–3010.
- Camm A. J., Lip G. Y. H., De Caterina R., Savelieva I. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special

contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. 2012. Vol. 14. N 10. P. 1385–1413.

- De Oliveira Caram L. M., Ferrari R., Naves C. R., Tanni S. E. et al. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease // Clinics (Sao Paulo). 2013. Vol. 68. N 6. P. 772–776.
- Haissaguerre M., Jais P., Shah D. C., Takahashi A. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. N 10. P. 659–666.
- Kang H., Bae B. S., Kim J. H., Jang H. S. et al. The relationship between chronic atrial fibrillation and reduced pulmonary function in cases of preserved left ventricular systolic function // Korean Circ. J. 2009. Vol. 39. N 9. P. 372–377.
- Melnichenko O. V., Nekrasov A. A., Kuznetsov A. N. Factors Associated with the Development of Atrial Fibrillation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // IJBM. 2011. Vol. 1. N 2. P. 71–73.
- Shujaat A., Minkin R., Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2007. Vol. 2. N 3. P. 273–282. 

Библиографическая ссылка:

Леонова Е. И., Шехян Г. Г., Задонченко В. С. Предикторы развития фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // Доктор.Ру. Терапия. Заболевания органов дыхания. Клиническая медицина сна. 2015. № 3 (104) — № 4 (105). С. 3–6.