

На правах рукописи

Фоломеева Лариса Игоревна

**ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Рязань – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Филиппов Евгений Владимирович**

Официальные оппоненты:

Марцевич Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела профилактической фармакотерапии

Григорьева Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», и.о. заведующего кафедрой клинической медицины Института биологии и биомедицины

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Песков О.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) в настоящее время являются одной из ведущих причин смертности населения. Отмечается снижение смертности от кардиоваскулярной патологии в некоторых странах.

Однако, данная патология остается ведущей причиной смертности среди городского населения, а в группе мужчин этот показатель в 3 раза выше, чем у женщин. Рядом авторов отмечено, что распространенность и рост сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ) является предупреждением о том, насколько существенна проблема здравоохранения, обусловленная ССЗ.

В России в 2000 году мужчины и женщины, умершие от сердечно - сосудистых заболеваний, в структуре общей смертности составили 46% и 65% соответственно. В настоящее время уделяется много внимания профилактическим мероприятиям с целью предупреждения и снижения смертности от ССЗ с воздействием на ведущие факторы риска, такие, как артериальная гипертония (АГ), низкая физическая активность, избыточная масса тела, курение, злоупотребление алкоголем и др. Их вклад в неблагоприятные исходы ССЗ у пациентов разных возрастных групп в настоящее время продолжает активно изучаться.

Учитывая опыт Европейских стран, где важная роль отводится превентивной медицине, вопрос прогностической значимости факторов риска ИБС, разработка и внедрение соответствующего комплекса лечебно-диагностических и медико-социальных профилактических мероприятий, остается актуальной.

В Российской Федерации и во всем мире отмечается прогрессирующее старение населения планеты, одна из характерных черт которого – рост популяции людей старше 80 лет. В связи с этим, широко развивается такое направление, как гериатрическая медицина, учитывающая особенности течения заболеваний и их коррекцию среди пациентов старших возрастных групп.

Однако, увеличение продолжительности жизни пациентов не означает сохранение качества жизни: у пожилых людей чаще выявляется коморбидная патология, а при оказании медицинской помощи в плановом или в экстренном порядке необходимо учитывать патогенетическую ассоциированность основного и сопутствующего заболеваний.

Данные, представленные С.А. Бойцовым и др. (2020), демонстрируют, что для быстрого снижения сердечно-сосудистой смертности необходимо добиться контроля факторов риска и оптимальной медикаментозной терапии не только среди трудоспособного населения, но и среди лиц старших возрастных групп.

Ранее уже упоминалось, что ССЗ являются одной из лидирующих причин смертности населения РФ. Однако, с возрастом их значимость возрастает, в том числе, и за счет инволютивных изменений миокарда, приводящих опосредованно к ишемической болезни сердца (ИБС). Смертность от ИБС в настоящее время в России составляет приблизительно 35% среди всех ССЗ.

Фибрилляция предсердий (ФП) является частым осложнением ИБС. Учитывая распространенность ИБС среди пожилых людей, закономерно и увеличение распространенности ФП, которая составляет от 4,8% до 6,2% среди лиц старше 65 лет. Причем, возрастает и необходимость в стационарном лечении среди пациентов с ФП, так как частота госпитализации пациентов с ФП составляет примерно треть всех госпитализаций пациентов с нарушением ритма сердца.

ИБС предполагает различные клинические проявления, течение и исход заболевания. При своевременной диагностике и отсутствия адекватного выбора лечения клиническое течение заболевания может быть непредсказуемым. Социально-экономический ущерб, причиняемый ИБС, остается высоким. Это требует разработки и внедрения современных методов прогнозирования клинического течения с использованием современных технологий.

Цель исследования

Изучить факторы риска и неблагоприятные исходы у пациентов с хронической ИБС и коморбидной патологией пожилого и старческого возраста с целью улучшения лечения и прогноза.

Задачи исследования

1. Оценить ассоциации традиционных факторов риска с риском неблагоприятных исходов у лиц пожилого и старческого возраста с хронической ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.
2. Изучить морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.
3. Проанализировать показатели variability ритма сердца у больных пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца.
4. Разработать персонафицированную систему прогнозирования риска развития непароксизмальной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.
5. Оценить взаимосвязь распределения частот и аллелей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с риском развития фибрилляции предсердий.

Научная новизна исследования

Впервые проведено проспективное исследование факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца.

Впервые разработана персонафицированная система прогнозирования формирования постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца.

Доказано, что развитие постоянной формы фибрилляции предсердий определяют морфометрические показатели стенки и камеры левого

предсердия, а также морфофункциональные критерии его сократительной активности.

Уточнены данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявлено его влияние на развитие фибрилляции предсердий.

Практическая значимость исследования

Доказано, что постоянная форма фибрилляции предсердий развивается при трехлетнем наблюдении у 63% обследуемых при дискриминантном коэффициенте равном 13,2. При значении дискриминантного коэффициента более 15 баллов, перманентная фибрилляция предсердий развивается уже у 85% больных.

Отношение гемодинамических скоростей (Е/А) у пациентов основной группы составляло $1,01 \pm 0,02$ и в совокупности с увеличением размеров ЛП свидетельствовало о повышении давления в полости ЛП и наличии псевдонормального типа трансмитрального кровотока.

Установлено, что при значениях Е/А близким к 1,0 постоянная форма фибрилляции предсердий развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 – в 95 % случаев.

Доказана зависимость развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с ИБС и ФП от генотипа СYP11B2: при генотипе С/С все обследованные (100%) имели ГЛЖ; при Т/С – 72,7%; при Т/Т – 53,8%.

Теоретическая значимость исследования

Уточнены данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявлено его влияние на развитие фибрилляции предсердий.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что факторами, ассоциированными с развитием ИБС являлись: нерациональное питание и курение. Для большинства обследованных

лиц с ИБС и артериальной гипертензией характерно следующее сочетание факторов риска: нерациональное питание + гиперхолестеринемия + курение; нерациональное питание + гиперхолестеринемия; нерациональное питание + ожирение.

2. Для больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий характерны следующие морфофункциональные особенности левых отделов сердца: значимое увеличение передне-заднего, верхне-нижнего и медиально-латерального, размеров левого предсердия, увеличение его максимального объема, снижение его ударного объема и фракции выброса ($p < 0,05$).

3. Средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП была в 2,45 раза больше показателя обследованных без НРС ($p < 0,05$). Выявлено дискордантное влияние симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пациентов основной группы.

4. Электрофизиологическое изменение поздних потенциалов предсердий характерно для 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых в течение 3 лет наблюдения развивается постоянная форма фибрилляций предсердий, и для 39% пациентов, у которых спустя три года документирована пароксизмальная форма ФП.

5. Пациенты с фибрилляцией предсердий значимо чаще имеют аллель Т полиморфного – С344/т гена альдостеронсинтазы и его генотип Т/Т, в сравнении с показателями группы контроля ($p < 0,05$). Выявлена значимая ассоциация между частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием фибрилляции, а также частотой встречаемости его аллели Т и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий ($p < 0,05$).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования,

двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы.

Диссертация содержит 16 таблиц и 10 рисунков. Список литературы содержит 196 источников, из которых 70 – отечественных, 126 – иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Представленная работа была проведена на базе «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» г. Москвы, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Для достижения цели и решения поставленных задач на протяжении 2017-2019 гг. проведено комплексное углубленное обследование 105 пациентов в возрасте от 60 до 89 лет с хронической ИБС, артериальной гипертензией и постоянной формой ФП (основная группа). Группу сравнения составили 35 пациентов от 60 до 89 лет с хронической ИБС, артериальной гипертензией без нарушения ритма сердца.

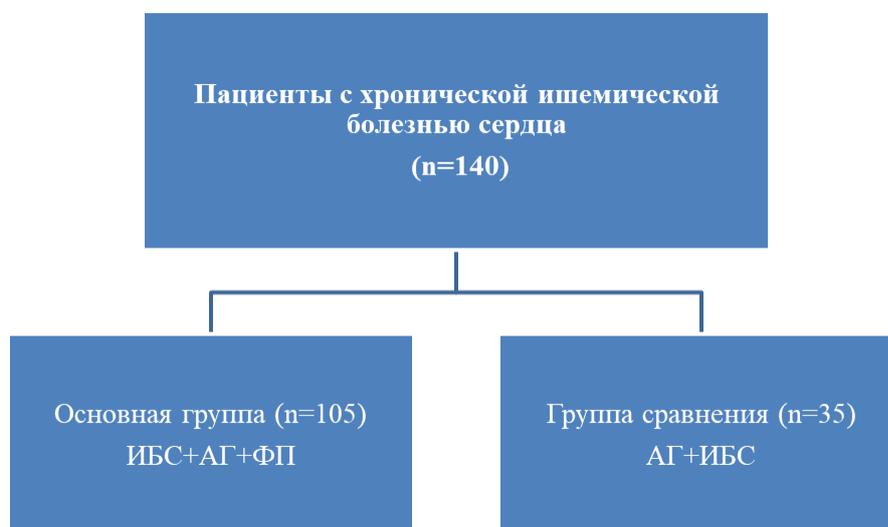


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Верификацию диагноза хронической ИБС проводили согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению стабильной ИБС (2013), международных критериев и международной классификации болезней X пересмотра (I25 – Хроническая ишемическая болезнь сердца).

Верификацию диагноза ФП проводили согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2013), международным критериям и

международной классификации болезней X пересмотра (I48 – Фибрилляция и трепетание предсердий).

53,3% обследованных основной группы (n=56) были пациенты пожилого возраста (60-75 лет). Доля больных с ИБС и ФП старческого возраста (старше 75 лет) составила 46,7% (n=49). В группе сравнения 48,6% обследованных (n=17) были пожилого возраста, 51,4% (n=18) - старше 75 лет.

Распределение пациентов по полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Гендерное распределение обследованных пациентов (n=140)

Пол	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Мужчины	55	52,4	19	54,3
Женщины	50	47,6	16	45,7

Согласно данным таблицы 1, в основной группе мужчины составляли 52,4% (n=55), женщины – 47,6% (n=50). В группе сравнения гендерное распределение не отличалось от пациентов основной: 54,3% (n=19) были обследованные мужского пола, 45,7% (n=16) – женского (p>0,05). Группы исследования были статистически сопоставимы по полу и возрасту.

Клиническая оценка состояния здоровья пациентов начиналась с рутинного опроса пациентов с целью выявления активных и пассивных данных, анамнеза. Согласно клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение хронической ИБС», в ходе расспроса в зависимости от переносимой физической нагрузки у обследованных больных было установлено наличие 1 и 2 функциональных классов стабильной стенокардии напряжения (по классификации Канадского кардиологического общества). В обеих группах исследования преобладали пациенты ФК-2 стабильной стенокардии напряжения, без достижения значимой разницы (63,8% и 57,1% соответственно, p>0,05). Длительность ИБС и пароксизмальной формы ФП составила от одного года до пяти лет. В среднем, анамнестическая длительность аритмии была $3,85 \pm 0,5$ лет. Пароксизмы беспокоили пациентов с частотой от двух раз в неделю, до одного раза в квартал ($2,8 \pm 2,0$ эпизода/месяц). Минимальная

продолжительность пароксизма составляла три часа, максимальная – двое суток, в среднем 21 ± 10 часов.

Верификация постоянной формы ФП основывалась на оценке ее длительности при неэффективной кардиоверсии и в случаях, если она не проводилась. В основной группе пациентов анамнестическая длительность ИБС также составляла от одного года до пяти лет (в среднем $4,27 \pm 0,5$ лет), длительность постоянной формы ФП – $2,3 \pm 0,6$ года. Постинфарктный кардиосклероз не был документирован у пациентов обеих групп исследования. Артериальная гипертензия была диагностирована у всех пациентов (100%), как основной группы, так и группы сравнения. Для анализа степени выраженности клинических проявлений ФП использовалась шкала «EHRA». Оценка степени риска тромбоэмболических осложнений проводилась в соответствии со шкалой CHA2DS2-VASc. Максимально высокий риск, согласно этой шкале, обнаруживался у пациентов основной группы старше 75 лет. В среднем, в когорте с ФП средний балл составлял $2,35 \pm 0,5$, тогда как в группе сравнения – $2,18 \pm 0,3$.

Таблица 2 – Группы препаратов, применяемых у обследованных пациентов (n=140)

Группа препаратов	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%
Бета-блокаторы	61	58,1	20	57,1
Антагонисты кальция	14	13,3	5	14,3
Ингибиторы АПФ	63	60,0	22	62,9
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	13	12,4	4	11,4
Нитраты	10	9,5	3	8,6
Антиаритмические препараты	2	1,9	0	-
Антиагреганты	68	64,8	22	62,9
Диуретики	7	6,7	2	5,7
Антикоагулянты	18	17,1	6	17,1
Гипогликемические препараты	5	4,8	2	5,7
Статины	95	90,5	32	91,4

Медикаментозная терапия назначалась с применением персонифицированного подхода, учитывая клиническую эффективность назначений, а также ранее проводимую терапию. Назначенные группы препаратов (n=11 в основной группе и n=10 – в группе сравнения) и их частота у обследованных пациентов обеих групп представлена в таблице 2.

Как представлено в таблице 2, наиболее часто пациентам основной группы и группы сравнения назначались статины (90,5% и 91,4% соответственно), антиагреганты (64,8% и 62,9% соответственно), ингибиторы АПФ (60,0% и 62,9% соответственно), бета-блокаторы (58,1% и 57,1% соответственно). Различий по частоте применяемых лекарственных препаратов не было ($p>0,05$).

Инструментальным сопровождением работы стали следующие методы: электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковое исследование сердца (Эхо-КГ). При ЭхоКГ определяли следующие параметры: диаметр левого предсердия в конечно-систолическую фазу (далее – систолический размер) (ЛП, мм); конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический объемы левого желудочка (КСО, мл); ударный объем левого желудочка (УО, мл); фракцию выброса левого желудочка (ФВ%), подсчитанную методом двухмерной ЭхоКГ по методу Simpson; конечный диастолический и систолический диаметры левого желудочка (КДД, КСД, мм); диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм); толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) в диастолу, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), локальная сократимость миокарда (ФВ). Допплерографическое исследование использовалось для оценки диастолической функции левого желудочка и выраженности регургитаций. Изучались также показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП. Расчет производился по формулам оценки параметров ЛП.

Также проводилось исследование однонуклеотидного полиморфизма – С344/Т гена альдостеронсинтазы (rs1799998). Выявление полиморфизма гена альдостеронсинтазы (–С344/Т СУР11В2) проводилось в сыворотке крови, полученной от 30 пациентов всех групп. С использованием набора реагентов

«Нуклеосорб» (комплектацияВ) выделяли геномную ДНК из лейкоцитов крови для дальнейшей полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в формате TaqMan.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного набора непараметрических критериев и статистических программ (Statistica 10.0). Для представления цифровых значений исследуемых параметров использовали медиану и интерквартильный диапазон, а для описания категориальных данных – распределение абсолютных и относительных частот. Критерий Шапиро–Уилка был использован для оценки соответствия количественных параметров закону нормального распределения: при согласованности данных производился подсчет среднего значения и стандартного отклонения, а при отсутствии его – медианы и 25% и 75% квартилей. Неоднородность независимых друг от друга переменных проверялась с помощью коэффициента Манна-имеющихся вышеуказанной тяжелым Уитни, а для оценки однородности исследуемых параметров был использован ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Оценка зависимости и влияния переменных осуществлялась на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена, который использовался для количественных данных, а для категориальных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона и тест Фишера. Для прогностической оценки исследуемых критериев использовали «Обобщенные деревья классификации и регрессии». Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Изучение прогностической значимости влияния модифицируемых факторов риска ССЗ на прогрессирование ИБС с использованием методов математического моделирования

Было осуществлено изучение прогностической значимости влияния модифицируемых факторов риска ССЗ на прогрессирование ИБС с использованием методов математического моделирования.

Таблица 3 – Влияние факторов риска ССЗ на прогрессирование ИБС

№	Корректируемый фактор риска	Основная группа ИБС и ФП (n=105)		Группа сравнения ИБС (n=35)	
		Статистика Вальда, W	Диагностическая значимость, p	Статистика Вальда, W	Диагностическая значимость, p
1	Курение табачных изделий	30,047	0,001	29,78	0,001
2	Злоупотребление алкоголем	2,856	0,091	2,671	0,076
3	Нерациональное питание	37,72	0,001	34,12	0,001
4	Низкая физическая активность	0,504	0,478	0,453	0,53
5	Гиперхолестеринемия	1,770	0,183	1,571	0,201
6	Ожирение	7,247	0,042	6,153	0,038

Для анализа были отобраны наиболее значимые модифицируемые ФР, ассоциированные с прогрессированием ИБС у пациентов основной и контрольной групп (таблица 3).

На рисунке 2 представлена частота анализируемых факторов риска прогрессирования ИБС в группах сравнения.

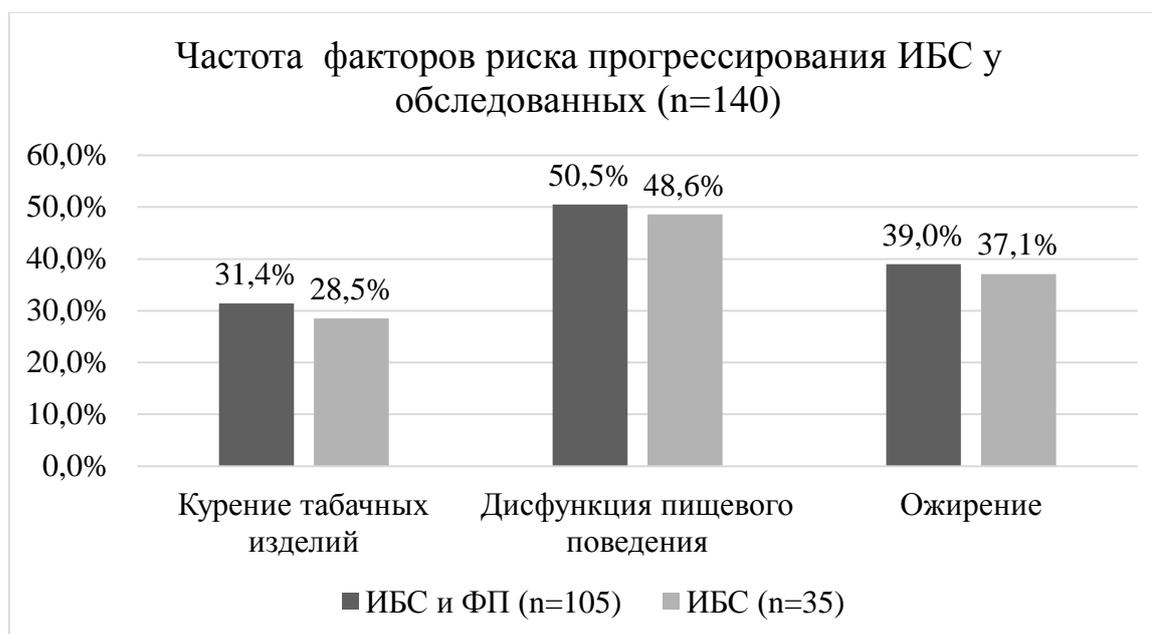


Рисунок 2 – Частота корректируемых факторов риска прогрессирования ИБС у обследованных пациентов (n=140)

Среди пациентов основной группы табачные изделия курили 31,4% – 33 чел., группы сравнения 28,5% – 10 чел. Дисфункцию пищевого поведения отмечали 53 пациента с ИБС и ФП (50,5%) и 17 больных (48,6%) – только с

ИБС. Ожирение было диагностировано у 39,0% (n=41) обследованных основной группы и у 37,1% (n=13) больных группы сравнения.

Статистически значимых различий по частоте факторов риска прогрессирования ИБС у пациентов групп сравнения выявлено не было.

Многофакторный регрессионный анализ, основанный на статистике Вальда (W), позволил выявить, статистически значимыми прогностическими факторами риска прогрессирования ИБС в обеих группах являлось нарушение культуры питания (W=37,72 при $p=0,001$ у пациентов ОГ и W=34,12 при $p=0,001$ в ГС), курение табачных изделий (W=30,05 при $p=0,001$ у больных с ИБС и ФП, W=29,78 при $p=0,001$ в группе сравнения) и ожирение (W=7,25 при $p=0,042$ у пациентов ОГ и W=6,153 при $p=0,038$ в ГС).

Значение хи-квадрат принималось достоверным при уровне 124,8 и $p=0,001$. При анализе сочетанности факторов риска у пациентов, подвергшихся прогрессированию ИБС, как в основной группе, так и у пациентов группы сравнения, было выявлено, что у большинства обследуемых наблюдается сочетание следующих корригируемых факторов: дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия + курение (88,3%); дисфункция пищевого поведения + гиперхолестеринемия (74,6%); дисфункция пищевого поведения + ожирение (56,6%).

Также был проведен сравнительный анализ ряда конечных точек (исходов) у пациентов с ИБС и ФП и у пациентов с ИБС без нарушений ритма сердца в периоде 36 месяцев, результаты которого представлены в таблице 4. Значимость ($p<0,05$) рассчитана при помощи критерия Стьюдента.

Значимость ($p<0,05$) рассчитана при помощи критерия Стьюдента.

Как представлено в таблице 4, статистически значимыми ($p<0,05$) конечными точками у пациентов с ФП на фоне ИБС являются смерть от любых исходов, нестабильная стенокардия, потребовавшая коронарного стентирования и ишемический инсульт, в сравнении с показателями группы сравнения.

Таблица 4 – Результаты конечных точек (исходов)

Конечные точки	Обследованные пациенты				p
	Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=35)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Смерть от любых исходов	18	17,1	2	5,7	<0,05
Инфаркт миокарда	29	27,6	8	22,9	>0,05
Нестабильная стенокардия, необходимость коронарного стентирования	16	15,2	1	2,9	<0,05
Коронарное шунтирование	10	9,5	3	8,6	>0,05
Ишемический инсульт	12	11,4	1	2,9	<0,05
Транзиторная ишемическая атака	21	20,0	6	17,1	>0,05

Доказана роль курения в развитии латентных и бессимптомных окклюзионных процессов в магистральных сосудах лиц пожилого возраста.

Учитывая вышеуказанное, представляло научный интерес сравнительный анализ неблагоприятных исходов у пациентов основной группы в зависимости от наличия вышеописанных корригируемых факторов риска прогрессирования ИБС. Для решения этой задачи был проведен регрессионный линейный анализ. У пациентов с ИБС и ФП доказана ассоциация между курением табачных изделий и нестабильной стенокардией, потребовавшей коронарного стентирования (ОШ=3,18, ДИ 1,54-5,99, p=0,026); выявлена зависимость между курением табачных изделий и ишемическим инсультом (ОШ=5,20, ДИ 3,07-7,11, p=0,018).

Оценка морфофункциональных особенностей левых отделов сердца у больных пожилого и старческого возраста с ИБС и ФП

В процессе исследования удалось выявить специфические признаки ремоделирования миокарда левых отделов сердца у пациентов с ФП на фоне ИБС: значимое (p<0,05) передне-заднего (4,35±0,07 см), верхне-нижнего (6,21±0,04 см) и медиально-латерального (4,15±0,11), размеров ЛП, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма (3,18±0,04 см, 5,17±0,05 см и 3,63±0,05 соответственно). У больных с ФП было документировано

значимое увеличение максимального объема ЛП (69,7 мл, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения (38,1 мл). Установлено значимое ($p < 0,05$) снижение УО ЛП (9,18 мл) и ФВ (27,2%) в сравнении с данными пациентов группы сравнения (11,8 мл и 36,3% соответственно). У обследованных пациентов с ИБС и постоянной формой ФП документировано значимое ($p < 0,05$) увеличение конечно-диастолического объема (138,9 мл) и средне-систолического давления в легочной артерии (32,8 мм. рт. ст.), в сравнении с показателями группы сравнения (112,5 мл и 15,3 мм. рт. ст., соответственно).

Полученные результаты согласуются с результатами исследования других авторов, которые считают что, коллагеногенез и дисметаболические нарушения стромального компонента поперечно-полосатой сердечной мышечной ткани носят локальный характер, то есть, не являются вариантом системной патологии обмена коллагена. Однако, ремоделирование миокарда обусловлено именно тандемными трансформациями кардиомиоцитов и коллагенового матрикса. Наряду с этим, помимо гипертрофии кардиомиоцитов наблюдается угнетение апоптоза и нарушение архитектоники мышечных волокон, что приводит к увеличению общей массы полостей сердца и, как следствие, к предсердному ремоделированию. Фибротические изменения соединительной ткани являются морфологическим субстратом для формирования механизма micro re-entry в миокарде предсердий.

Оценка возможностей прогнозирования формирования постоянной формы фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста

Установлена взаимосвязь между вариабельностью сердечного ритма и смертностью от ССЗ, в том числе, и среди пациентов с ФП, так как возникновение пароксизмов ассоциировано с вагусной регуляцией.

Импульсы, посылаемые симпатической нервной системой, являются триггерами в возникновении нарушении ритма сердца, а парасимпатическое влияние вегетативной нервной системы приводят к запуску механизма re-entry. У пациентов с персистирующей формой ФП субстратом к предсердному

ремоделированию является усиленное влияние симпатической предсердной иннервации. Причем, такому механизму влияния подвержены и пациенты с персистирующей формой ФП, как начинающейся, так и рецидивирующей после кардиоверсии. У пациентов с пароксизмальной формой ФП были описаны «вагусные» и «адренергические» формы ФП, а также переменные желудочковые сокращения у пациентов с постоянной формой ФП и парасимпатическая активность ночных эпизодов ФП у пациентов без органических поражений миокарда. Что также подтверждено результатами проведенного исследования: средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза значимо ($p < 0,05$) больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки). У пациентов основной группы документировано статистически значимое ($p < 0,05$) снижение pNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно). Выявлено истощение симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пациентов основной группы: в течение суток и в ночное время констатируется снижение индексов SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно). Было установлено наличие поздних потенциалов предсердий у 45,7% ($n=48$) обследованных с ИБС и ФП и у 10 пациентов (28,6%) группы сравнения.

Результаты дискриминантного анализа, проведенного для оценки возможностей прогноза формирования постоянной формы ФП, свидетельствуют, что развитие постоянной формы ФП определяют морфометрические показатели стенки и камеры ЛП, а также морфофункциональные критерии его сократительной активности

Было установлено, что изменение поздних потенциалов предсердий (ППП) выявляется у 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых спустя три года после первичного обследования была верифицирована постоянная форма ФП.

Прогностическая оценка на основании дискриминантного анализа осуществлялась с использованием дискриминантного коэффициента, для расчета которого применялись следующие математические вычисления:

1. От значения дискриминантной переменной для фракции выброса левого предсердия (ФВ ЛП), которая составляла 35,8 умноженного на сам показатель ФВЛП, вычитали значения дискриминантной переменной (0,334) для максимального объема левого предсердия (V_{ma}), умноженного на показатель V_{ma} .

2. От полученного числа вычитали коэффициент дискриминантной функции (17,2).

В тех случаях, когда дискриминантный коэффициент был равен 13,2, было прогнозируемым развитие у 63% обследуемых постоянной формы ФП в трехлетней перспективе. При прочих равных условиях, но значении обсуждаемого показателя более 15 баллов, такую перспективу ожидали уже у 85% больных.

Помимо этого, для прогнозирования частоты выявления постоянной формы ФП в течение трех лет в обследуемой когорте лиц пожилого и старческого возрастов может быть использован и другой коэффициент, обладающий своей диагностической значимостью, преимущественно, среди тех больных, у которых наблюдалась дилатация правых отделов сердца, особенно предсердий. Этот коэффициент (Е/А) рассчитывался по соотношению гемодинамических скоростей: скорости наполнения левого желудочка в диастолу к скорости кровотока в период систолы предсердий.

При значениях Е/А близким к 1,0 постоянная форма ФП развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 прогноз будет составлять 95 % случаев.

Итак, результаты дискриминантного анализа, что развитие постоянной формы ФП у лиц пожилого возраста определяют морфометрические показатели стенки и камеры ЛП, а также морфофункциональные критерии его сократительной активности. Доказано, что изменение ППП выявляется у 71% пожилых пациентов с ИБС, у которых спустя три года после первичного

обследования была верифицирована постоянная форма ФП. Установлено, что при значениях E/A близким к 1,0 постоянная форма ФП развивается у 80% пациентов, а при значении 1,1 прогноз будет составлять 95 % случаев.

Анализ прогностической значимости CYP11B2 и его генотипов в патогенезе ФП у пациентов с ИБС

Было исследовано распределение частот и аллелей полиморфного – C344/Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) у обследованных пациентов с ИБС и ФП (n=35) в зависимости от показателей возрастной, половой характеристик, а также особенностей клинического состояния сердечно-сосудистой системы. Изучена взаимосвязь распределения частот и аллелей CYP11B2 с риском развития ФП. Было установлено, что пациенты с ФП значимо чаще ($p<0,05$) имели аллель Т полиморфного – C344/Т гена альдостеронсинтазы (54,3%), в сравнении с показателем группы контроля (33,3%). Установлено, что у пациентов с ИБС и ФП значимо чаще ($p<0,05$) был документирован генотип Т/Т гена CYP11B2 (37,1%), по сравнению с показателем обследованных без ФП (16,7%). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – C344/Т гена альдостеронсинтазы и наличием ФП (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p=0,032$). Доказана значимо значимая ассоциация между частотой встречаемости аллели Т полиморфного – C344/Т гена альдостеронсинтазы и общим количеством эпизодов ФП (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, $p=0,03$). Установлено, что близость локусов гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) и 11В-гидроксилазы (CYP11B1) на хромосоме 8q24, является причиной кроссинговерной регуляции глюкокортикоидиндуцируемого альдостеронизма. Именно это играет ключевую роль в патогенезе наследственной гипертензии.

У пациентов, гомозиготных по Т-аллели, обнаруживали повышение экскреции тетра-гидро-18-деоксикортизола с мочой, которое, вероятно, возникло вследствие снижения активности 11В-гидроксилазы CYP11B1. Эти данные привели к гипотезе, что полиморфизм CYP11B2 –C344/Т способен находиться в неравновесном сцеплении с вариантами гена CYP11B1.

Существует предположение, что полиморфизм CYP11B2- CYP11B1 может привести к синдрому, при котором снижение активности 11В-гидроксилазы является первичным дефектом, приводящим к компенсаторной гипертрофии коры надпочечников и, как следствие, повышению уровня альдостерона. Эта гипотеза была подвергнута критике, но она может подтвердить признание сложности биосинтеза стероидов. Таким образом, по-прежнему не ясно, как полиморфизм – С344/Т CYP11B2 влияет на биосинтез альдостерона на молекулярном уровне.

Влияние национальности и этнической принадлежности пациентов с гиперальдостеронизмом на фоне ФП также установлено в некоторых исследованиях, но этот вопрос до сих пор остается дискуссионным.

Выявлено, что около 30% представителей негроидной расы и примерно 46% пациентов европейской этнической группы имеют общий SNP в промоторной области – С344/Т гена CYP11B2 (rs1799998). У этих же представителей национально-этнического типа выявляется сродство к стероидогенному фактору транскрипции 1 (SF-1), которое имеет четырехкратное превалирование в сравнении с представителями другой этнической принадлежности. Гиперальдостеронизм в моче, вызванный влиянием -344С аллели, приводит к гипертрофии ЛЖ у представителей европейской расы и к ишемии мозга у азиатов. Аллель гена CYP11B2-344Т также ассоциирована с влиянием РААС и повышением альдостерона в плазме. Носительство аллели С CYP11B2 ассоциировано со скоростью прогрессирования почечной недостаточности и ХСН у афроамериканцев; определяет объем полости ЛЖ, массу миокарда и диастолическую дисфункцию у здоровых лиц. Однако, эти данные являются противоречивыми. Полученные результаты данного исследования подтверждают данные литературы о роли генотипических особенностей полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы в патогенезе заболеваний сердечно - сосудистой системы, а также свидетельствуют о влиянии гена CYP11B2 на развитие ФП у пациентов с ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска, ассоциированными с прогрессированием ИБС, у лиц пожилого и старческого возраста являются нерациональное питание ($W=37,72$ при $p<0,0001$) и курение ($W=30,05$ при $p<0,0001$). При гендерной оценке риска прогрессирования ИБС у мужчин выявлены более высокие показатели курения ($\chi^2=8,124$; $p=0,004$; у женщин – $\chi^2=1,34$; $p=0,078$), нерационального питания ($\chi^2=4,344$; $p=0,037$; у женщин – $\chi^2=2,08$; $p=0,06$) и ожирения ($\chi^2=14,132$; $p<0,0001$; у женщин – $\chi^2=2,56$; $p=0,057$). У большинства обследуемых с ИБС документировано сочетание следующих факторов риска: нерациональное питание + гиперхолестеринемия + курение (88,3%); нерациональное питание + гиперхолестеринемия (74,6%); нерациональное питание + ожирение (56,6%).

2. Установлены следующие морфофункциональные особенности левых отделов сердца у больных пожилого возраста с ИБС и фибрилляцией предсердий по сравнению с пациентами с ИБС без нее: увеличение передне-заднего ($4,35\pm 0,07$ см, $p<0,05$), верхне-нижнего ($6,21\pm 0,04$ см) и медиально-латерального ($4,15\pm 0,11$), размеров ЛП, в сравнении с параметрами пациентов с ИБС без нарушений ритма ($3,18\pm 0,04$ см, $5,17\pm 0,05$ см и $3,63\pm 0,05$ соответственно). У больных с фибрилляцией предсердий было документировано значимое увеличение максимального объема левого предсердия ($69,7$ мл, $p<0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения ($38,1$ мл). Также отмечается значимое снижение УО левого предсердия ($9,18$ мл) и ФВ (27,2%) в сравнении с данными пациентов группы сравнения ($11,8$ мл и 36,3% соответственно, $p<0,05$).

3. У пациентов основной группы документировано статистически значимое ($p<0,05$) снижение рNN50 (3,30%) и RMSSD (19,99 мс), по сравнению с показателями группы контроля (4,80% и 25,1 мс, соответственно). Выявлено истощение симпатической и парасимпатической нервной системы на ВРС у пожилых пациентов основной группы: в течение суток и в ночное время констатировано снижение индексов SDNN-i (29,7 мс) и SDANN (77,4 мс), что

было значимо ($p < 0,05$) ниже показателей группы сравнения (24,1 мс и 102,5 мс, соответственно). Кроме того, установлено, что средняя суточная продолжительность ишемии миокарда в группе пациентов с ИБС и ФП составила $66,38 \pm 3,60$ мин/сутки и была в 2,45 раза больше показателя обследованных без НРС ($27,06 \pm 0,31$ мин/сутки, $p < 0,05$).

4. Риск развития перманентной фибрилляции предсердий у пожилых пациентов с ИБС может быть описан дискриминантным коэффициентом по формуле: $ДК = 35,8 * ФВ ЛП - 0,334 * V_{ma} - 17,2$. При ДК равном 13,2, риск развития фибрилляции предсердий в течение 3 лет составляет 63%. При прочих равных условиях, при значении ДК более 15 баллов, риск составляет 85%.

5. Выявлено, что пациенты с фибрилляцией предсердий пожилого и старческого возрастов значимо чаще ($p < 0,05$) имели аллель Т (54,3%) полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы и его генотип Т/Т (37,1%), в сравнении с показателями группы контроля (33,3%, и 16,7%, соответственно). Доказано, что фибрилляция предсердий у обследованного контингента ассоциируется с более высокой частотой встречаемости генотипа Т/Т полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы (ОШ=3,21, ДИ 1,08-9,99, $p=0,032$). Установлена ассоциация между аллелем Т и общим количеством эпизодов фибрилляции предсердий у лиц пожилого возраста (ОШ=1,89, ДИ 2,3-2,8, $p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использование дискриминантного коэффициента риска развития перманентной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста с ИБС в рамках диспансерного наблюдения с целью оптимизации лекарственной терапии.

2. Рекомендуется использовать эхокардиографический показатель Е/А при оценке риска развития перманентной фибрилляции предсердий в рамках

оказания первичной медико-санитарной помощи с целью оценки прогноза и оптимизации лекарственной терапии.

3. Использование генотипа С/С полиморфного – С344/Т гена альдостеронсинтазы у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий рекомендуется использовать с целью оценки риска развития гипертрофии ЛЖ и оптимизации лекарственной терапии во время инициального визита к кардиологу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных рецензируемых журналах

1. **Кудрявцева, Л.И.** Факторы риска развития постоянной формы фибрилляции предсердий у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / Л.И. Кудрявцева, Е.В. Филиппов.- Текст : непосредственный // **Дневник Казанской медицинской школы.**- 2018.- Т.IV (XXII).- С. 26-32.

2. **Кудрявцева, Л.И.** Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста / Л.И. Кудрявцева, Е.В. Филиппов.- Текст : непосредственный // **Медицинский совет.**- 2019.- №16.- С.68-71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-68-71

3. **Фоломеева, Л.И.** Структурные и функциональные изменения миокарда у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / Л.И. Фоломеева, Е.В. Филиппов.- Текст : непосредственный // **Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.**- 2020.- Т.16,№4.- С.536-541. DOI:10.20996/1819-6446-2020-2020-08-17

4. **Folomeeva, L.I.** Genetic predictors of atrial fibrillation / L.I. Folomeeva, E.V. Filippov.- Text : visual // **Journal of Critical Reviews.**- 2020.- Vol.7,№15.- P.836-843. doi:10.31838/jcr.07.15.122

Материалы конференций

1. **Кудрявцева, Л.И.** Изучение прогностической значимости влияния модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на развитие ишемической болезни сердца с использованием методов математического моделирования / Л.И. Кудрявцева.- Текст : непосредственный // Всерос. науч.-практ. конф. «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России».- Москва, 2018.- С.11-12.
2. **Kudryavtseva, L.I.** Risk factors of development of permanent auricular fibrillation among patients of a certain age with ischemic heart disease / L.I. Kudryavtseva.- Text : visual // WCC: Abstract Submission.- Dubai, 2018.
3. **Фоломеева, Л.И.** Психоэмоциональный статус пациентов как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / **Л.И. Фоломеева.**- Текст : непосредственный // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста.- Рязань, 2019.- С. 113-115.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС-ишемическая болезнь сердца
КДО-конечный диастолический размер
КДР-конечный диастолический размер
КСО-конечный систолический размер
КСР-конечный систолический размер
ЛЖ-левый желудочек
ЛП-левое предсердие
СЭ-суправентрикулярная экстрасистолия
ФВ- фракция выброса
ФП-фибрилляция предсердий
УО-ударный объем
Эхо-КГ-эхокардиография