

С.М.Комиссарова, И.Б.Устинова, Т.В.Севрук, Т.Т.Геворкян, О.В.Красько¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ¹ГНУ «Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси», лаборатория биоинформатики, Минск, Беларусь

С целью оценки прогностической роли фибрилляции предсердий и факторов риска, ассоциированных с развитием неблагоприятных исходов обследованы 293 пациента с гипертрофической кардиомиопатией в возрасте от 17 лет до 68 лет, 188 мужчин и 105 женщин.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, синусовый ритм, фибрилляция предсердий, левый желудочек, эхокардиография, тромбоэмболические осложнения, ишемический инсульт.

To study the prognostic value of atrial fibrillation and risk factors associated with adverse outcome, 293 patients (188 men and 105 women) with hypertrophic cardiomyopathy aged 17-68 years were examined.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sinus rhythm, atrial fibrillation, left ventricle, echocardiography, thromboembolism, ischemic stroke.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) - наиболее распространенное генетическое заболевание сердца (1:500 в общей популяции), обусловленное мутациями генов, кодирующих синтез сократительных белков миокарда и характеризующееся асимметричной или симметричной гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) с вовлечением в гипертрофический процесс межжелудочковой перегородки (МЖП) [1].

Клиническое течение заболевания крайне вариативно. Пациенты могут оставаться бессимптомными на протяжении всей жизни; скончаться внезапно или у них может появиться целый ряд неблагоприятных событий, таких как возникновение фибрилляции предсердий (ФП), ремоделирование ЛЖ, прогрессирование сердечной недостаточности (СН) с развитием «конечной» стадии заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [2, 3, 4].

В ранее проведенных исследованиях показано, что развитие ФП встречается у 20-30% пациентов с ГКМП, а связанных с ним неблагоприятных событий, таких как ишемический инсульт (ИИ) и тромбоэмболические осложнения (ТО) у 32% пациентов [5]. В новейшем системном обзоре по ГКМП сообщается, что распространенность и годовая встречаемость ФП составили 22,5% и 3,1%, соответственно; ТО (ИИ, периферические тромбоэмболии) у пациентов с ГКМП и ФП составили 27,1% и 3,8% [6].

Исследования по изучению прогностической значимости ФП у лиц с ГКМП дают противоречивые результаты [7, 8]. Ранее проведенные исследования у пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ подчеркивали ассоциацию эпизодов ФП с развитием симптомов острой СН и требовали незамедлительного устранения ФП [7]. Исследование К.С. Robinson et al. [9] не показало различий в смертности у лиц с ФП по сравнению с лицами с ГКМП с синусовым ритмом (СР). Вместе с тем, в последних исследованиях [6] было выявлено, что пациенты с ФП демонстрируют в 4 раза больший риск кардиоваскулярной смертности по сравнению с пациентами с СР, что отражает значимое увеличение смертности по причине внезапной сердечной

смерти (ВСС), смертности от прогрессирования ХСН или развития ТО. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка прогностической роли фибрилляции предсердий и факторов риска, ассоциированных с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая когорта состоит из 293 пациентов в возрасте от 17 лет до 68 лет (188 мужчин и 105 женщин, медиана возраста 47 лет, квартили 34-52 года), которые обследовались и наблюдались с октября 2001 по октябрь 2013 г. в РНПЦ «Кардиология». Диагноз ГКМП устанавливался согласно критериям Международного комитета экспертов по ГКМП [2]. Медиана длительности наблюдения составила 4,2±2,8 лет. Пациенты не включались в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 16 лет; 2) были в конечной «дилатационной» стадии заболевания; 3) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) до включения в исследование. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: с наличием ФП (пароксизмальная и постоянная формы) (n=49) и отсутствием ФП (n=244).

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате IE-33 фирмы PHILIPS. Передне-задний линейный размер левого предсердия (ЛП) измерялся из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в М или В-режимах. Объем ЛП измерялся из апикальной четырехкамерной позиции по методу Симпсона. Объем ЛП соотносился с площадью поверхности тела (ППТ) и определялся как индекс объема ЛП (ОЛП/ППТ мл/м²). В качестве показателей степени выраженности гипертрофии ЛЖ измеряли толщину миокарда МЖП (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и рассчитывали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ). Измеряли также конечный систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, оценивали наличие обструкции выносящего тракта

ЛЖ (ВТЛЖ). Состояние диастолической функции ЛЖ определяли с помощью импульсного доплеровского исследования трансмитрального кровотока, кровотока в легочных венах и тканевого доплеровского исследования диастолического подъема основания ЛЖ. Выраженность митральной регургитации оценивалась полуколичественно с помощью цветной доплер-ЭхоКГ из 4-кармерной верхушечной позиции.

Симптоматические пациенты с ГКМП принимали бета-адреноблокаторы (88%), антагонисты кальция (2%), антагонисты рецепторов ангиотензина II (53,5%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (23,5%), верошпирон (48,5%), варфарин (20%). Бессимптомные пациенты (8,9%) не принимали никаких препаратов.

За период наблюдения у 25 (8,5%) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные исходы и события: ВСС развилась у 6 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора - у 4 пациентов, летальные исходы вследствие прогрессирования ХСН до «конечной» стадии заболевания - у 7 пациентов, ОНМК - у 8 пациентов, в том числе с летальным исходом - у 2 пациентов. Годовая кардиоваскулярной летальность во всей когорте составила 0,85%.

В анализе выживаемости использовались такие исходы, как

- ВСС, которая определялась как смерть вследствие кардиальных причин, проявляющаяся внезапной потерей сознания в течение часа после появления острых симптомов или ночная смерть без каких-либо предшествующих ей симптомов и ВСС как исход с успешной реанимацией при остановке сердца;
- смерть, связанная с прогрессированием СН;
- инвалидизация или смерть вследствие развития ОНМК

Количественные показатели исследования представлены медианой и размахом, качественные - частотами и процентами в группе. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, качественных - по критерию Фишера. Кумулятивная выживаемость считалась по методу Каплан-Майера. Для многофакторного анализа неблагоприятных кардиоваскулярных исходов использовалась непараметрическая модель Кокса [10]. Для анализа различных исходов и факторов, ассоциированных с ними, использовался анализ конкурентных рисков, в частности модель Файна и

Грея [11]. Для выбора наиболее значимых факторов по каждому исходу и предотвращения переобучения модели использовался метод пошагового исключения на базе ВИС критерия. [12]. По результатам моделирования рассчитывались отношения рисков и их 95% доверительные интервалы. Для количественных показателей отношение рисков рассчитывалось на единицу измерения соответствующего показателя. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 3.1.1 с использованием пакетов survival для анализа выживаемости, cmprsk и cmstep для анализа конкурирующих рисков [13, 14, 15].

Таблица 1.

Клиническая и структурно-функциональная характеристика пациентов с ГКМП с наличием и отсутствием фибрилляции предсердий при исходном обследовании

Показатель	Пациенты с ФП (n=49)	Пациенты с СР, n=244	P
ВВИ, лет	49 (21-70)	46 (17-68)	0,066
Пол: Ж/М, n (%)	17 (34,7) / 32 (65,3)	88 (36,1) / 156 (63,9)	0,855
Семейный анамнез ВСС, n (%)	6 (12,2)	31 (12,7)	0,930
Пациентов с НЖТ, n (%)	24 (49)	59 (24,3)	0,001
Пациентов с синкопе, n (%)	14 (28,6)	49 (20,1)	0,187
Пациентов с ФК СН III-IV, n (%)	33 (67,3)	57 (23,4)	<0,001
ЭхоКГ-параметры			
Диаметр ЛП, мм	47 (32-82)	39 (24-66)	<0,001
ОЛП/ППТ, мл/м ²	43 (31-77,8)	37 (21-75,5)	<0,001
КДР ЛЖ, мм	48 (37-73)	49 (32-74)	0,824
КСР ЛЖ, мм	29 (16-56)	29 (12-46)	0,453
КСО ЛЖ, мл	38 (7-112)	39 (5-128)	0,339
КДО ЛЖ, мл	98 (55-200)	111 (11-255)	0,466
ФВ ЛЖ, %	62 (44-90)	64 (24-98)	0,008
↓ ФВ ЛЖ, %	6 (12,2)	12 (4,9)	0,093
Максимальная ТМЖП, мм	20 (15-31)	20 (13-36)	0,179
ГД ВТЛЖ, мм рт.ст.	19 (2-92)	22 (2-146)	0,781
Пациентов с ↑ ГД ВТЛЖ, n (%)	18 (36,7)	100 (41,0)	0,580
Пациентов с МР III/IV ст., n (%)	25 (51)	72 (29,5)	0,003
Пациентов с ИКД, n (%)	2 (4,1)	7 (2,9)	0,001
Пациентов с ЭКС, n (%)	5 (10,2)	1 (0,4)	<0,001
Пациентов с МСЭ, n (%)	13 (26,5)	37 (15,2)	0,062
Пациентов с ОНМК, n	7	0	<0,001

Здесь и далее, ФП - фибрилляция предсердий, СР - синусовый ритм, Ж/М - женский/мужской пол, ВВИ - возраст при включении в исследование НЖТ - наджелудочковая тахикардия, ФК - функциональный класс, СН - сердечная недостаточность, ЭхоКГ - эхокардиография, ЛП - левое предсердие, ОЛП - объем ЛП, ППТ - площадь поверхности тела, КДР, КСР, КДО, КСО - конечные систолические и диастолические размеры и объемы, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, ↓ ФВ - ФВ ≤ 50%, ТМЖП - толщина межжелудочковой перегородки, ГД ВТЛЖ - градиент давления в выходном тракте ЛЖ, ↑ ГД ВТЛЖ - ГД ВТЛЖ > ≥ 30 мм рт.ст., МР - митральная регургитация, ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЭКС - электрокардиостимулятор, МСЭ - миоэпиктотомия.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При исходном обследовании среди пациентов, включенных в исследование, у 49 (16,7%) выявлена ФП, в том числе, пароксизмальная - у 30 и постоянная форма - у 19 пациентов. Сравнение кумулятивной выживаемости групп пациентов с СР и пароксизмальной или постоянной формами ФП показал, что пациенты с ФП независимо от формы ФП имели более высокий риск кардиоваскулярных событий ($p < 0,001$), чем пациенты с СР. 5-летняя бессобытийная кумулятивная выживаемость в исследуемой когорте составила 88,9% (84,0-94,1%). Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятными событиями и исходами были проанализированы клиничко-демографические и структурно-функциональные показатели у пациентов с СР и наличием ФП, полученные при исходном обследовании (табл. 1).

Выявлены статистически значимые различия в клинических характеристиках между двумя группами пациентов. У пациентов с ФП чаще ($p < 0,001$) встречались более тяжелые функциональные классы (ФК) СН, чаще ($p = 0,001$) регистрировали эпизоды наджелудочковых тахикардий при холтеровском мониторировании ЭКГ, чем у пациентов с СР. При ЭхоКГ выявлено, что пациенты с ФП имели значимо большие размеры ЛП и ОЛП/ППТ ($p < 0,001$), более выраженную (III-IV) степень митральной регургитации ($p = 0,003$) по сравнению с пациентами с СР. Пациентам с ФП чаще проводились высокотехнологичные методы лечения, такие как имплантация кардиовертера-дефибриллятора ($p = 0,001$) или электрокардиостимулятора ($p < 0,001$), чем пациентам с СР. Только среди пациентов с ФП выявляли ОНМК ($p < 0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ выявил, что ФП является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий и исходов (ОР 3,78; 95%ДИ

1,39-10,25, $p = 0,009$), смерти от прогрессирования ХСН (ОР 7,17, 95% ДИ 1,69-30,31, $p = 0,007$) и инвалидизации и смерти от ОНМК (ОР 170,64; 95%ДИ 10,46-2784,88, $p < 0,001$). Ассоциации ФП с развитием ВСС в исследуемой когорте пациентов с ГКМП выявлено не было. Многофакторный анализ показал, что с риском ВСС ассоциируется наличие эпизодов НЖТ (ОР 11,31; 95%ДИ 1,24-103,46, $p = 0,03$), а также показатель ОЛП/ППТ (ОР 1,03; 95% ДИ 1-1,07, $p = 0,05$), но не наличие ФП (табл. 2). На рис. 1 показана наибольшая вероятность развития ВСС в течение 5-летнего наблюдения.

При многофакторном анализе независимыми факторами неблагоприятного исхода от прогрессирования ХСН являлись следующие характеристики: старший возраст (ОР 1,09; 95%ДИ 1,01-1,18, $p = 0,02$); ОЛП/ППТ (ОР 1,08; 95%ДИ 1-1,17, $p = 0,05$ на единицу измерения); СДЛА (ОР 1,05; 95%ДИ 1,02-1,09, $p = 0,003$) и наличие ФП (ОР 7,67; 95%ДИ 1,74-34,09, $p = 0,008$). Отношение рисков от прогрессирования ХСН у мужчин было снижено по сравнению с женщинами (ОР 0,12; 95%ДИ 0,03-0,54, $p = 0,05$). На рис. 1 показано, что пациенты с ФП имели наиболее высокий риск летального исхода от прогрессирования ХСН за более длительный период наблюдения (в течение 10 лет и более). Таким образом, единственным и наиболее значимым независимым фактором риска неблагоприятного исхода от ОНМК является наличие ФП (ОР 95,77; 95% ДИ 3,52 - 2603,52, $p = 0,007$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

На сегодняшний день проведено незначительное количество исследований, посвященных прогностической роли ФП у пациентов с ГКМП, при этом анализировались небольшие выборки пациентов. По данным исследования В.И.Магон с соавт. ФП была выявлена у 27,1% пациентов с ГКМП, что указывает на то, что

Таблица 2.

Многофакторный анализ риска неблагоприятных исходов и событий у пациентов с ГКМП

Показатель	Кардиоваскулярные события и исходы		Внезапная сердечная смерть		Смерть от прогрессирования ХСН		Инвалидизация и смерть от ОНМК	
	ОР (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)	p	ОР (95%ДИ)	p
ВВИ, лет	1 (0,96-1,03)	0,828	0,97 (0,92-1,01)	0,150	1,09 (1,01-1,18)	0,027	0,99 (0,95-1,03)	0,560
Пол: М/Ж	1,12 (0,45-2,81)	0,811	4,77 (0,63-36,12)	0,130	0,12 (0,03-0,54)	0,006	2,38 (0,48-11,94)	0,290
ОЛП/ППТ	1,02 (0,98-1,05)	0,308	1,03 (1-1,07)	0,053	1,08 (1-1,17)	0,049	0,95 (0,87-1,04)	0,240
↑ ГД ВТЛЖ	1,01 (0,99-1,02)	0,448	1,01 (0,99-1,02)	0,530	1,02 (0,99-1,04)	0,140	0,99 (0,95-1,03)	0,560
СДЛА	1,01 (0,99-1,03)	0,391	1,01 (0,97-1,05)	0,600	1,05 (1,02-1,09)	0,003	0,97 (0,92-1,02)	0,260
Наличие НЖТ	2,23 (0,94-5,3)	0,068	8,36 (1,67-41,75)	0,010	1,16 (0,15-8,88)	0,880	0,86 (0,17-4,41)	0,850
Наличие ФП	3,78 (1,43-10,04)	0,008	0,67 (0,19-2,29)	0,520	7,64 (1,71-34,09)	0,008	95,77 (3,52-2603,52)	0,007

где, ОР - отношение рисков, ДИ - доверительный интервал СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

ФП является довольно распространенным осложнением ГКМП [7]. Более того сообщалось, что ежегодная смертность по причине ГКМП составляла 1,7% и что ФП ассоциировалось с повышенным риском кардиоваскулярной смерти, в том числе смерти от выраженной ХСН и ОНМК [6].

В нашем исследовании ФП встречалось у 49 (16,7%) из 293 пациентов с ГКМП. В исследуемой когорте годовая кардиоваскулярная летальность составляла 0,85%; 5-летняя бессобытийная кумулятивная выживаемость составляла 88,9% (84,0-94,1%), при этом, пациенты с наличием ФП имели более высокий риск кардиоваскулярных событий и исходов ($p < 0,001$), чем пациенты с СР независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная) ($p > 0,05$).

В ряде исследований было показано, что наличие ФП у пациентов с ГКМП ассоциируется с высоким риском летальных исходов от прогрессирования, но не связано с риском развития кардиоваскулярной смертности и ВСС [16]. В нашем исследовании результаты многофакторного выявили ассоциацию ФП с риском кардиоваскулярных событий и исходов (ОР 3,78; 95%ДИ 1,39-10,25, $p = 0,009$), с риском развития летального исхода от прогрессирования ХСН (ОР 7,17, 95% ДИ 1,69-30,31, $p = 0,007$) и риском инвалидизации и смерти от ОНМК (ОР 170,64; 95%ДИ 10,46-2784,88, $p < 0,001$). Ассоциация ФП с ВСС выявлена не была, что подтверждается данными и других исследований [17]. В нашем исследовании многофакторный анализ не подтвердил, что ФП является независимым предиктором ВСС. Ассоциация ФП и ВСС требует дальнейшего изучения на больших когортах пациентов с ГКМП.

Повышенное внимание в ранее проведенных исследованиях уделялось ЭхоКГ показателям, ассоциированным с риском развития неблагоприятных исходов у пациентов с ФП, таким как диаметр ЛП, обструкция ВТЛЖ, максимальная толщина стенки ЛЖ, КДД ЛЖ. В исследовании S.Nitri et al. было показано, что включение диаметра ЛП в многофакторный анализ позволяет более точно оценить прогностическую роль ФП у пациентов с ГКМП [18]. Выявлено, что дилатация ЛП является дополнительным фактором риска летального исхода от прогрессирования ХСН и ОНМК.

В отличие от этих исследований нами выявлено, что показатель ОЛП/ППТ может быть более надежным предиктором неблагоприятных исходов, чем стандартно измеряемый диаметр ЛП. В нашем исследовании выявлена ассоциация показателя ОЛП/ППТ с высоким риском летального исхода от прогрессирования ХСН (ОР 1,08; 95%ДИ 1-1,17, $p = 0,05$) и от ВСС (ОР 1,03; 95% ДИ 1-1,07, $p = 0,05$). Ассоциация ОЛП/ППТ с риском ВСС была показана и в ранее проведенном исследовании T.Tani et al. [19]. Однако ассоциации ОЛП/ППТ с развитием неблагоприятных исходов от ОНМК выявлено не было, что, по-видимому, связано с большей частотой ИИ без летального исхода в исследуемой когорте пациентов с ГКМП.

В данном исследовании многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска, ассоциированными с летальным исходом от прогрессирования ХСН наряду с ФП и ОЛП/ППТ, являются также: воз-

раст (ОР 1,09; 95% ДИ 1,05-1,18, $p = 0,03$), женский пол (ОР 0,12; 95%ДИ 0,03-0,54, $p = 0,006$), высокий уровень СДИА (ОР 1,05; 95%ДИ 1,02-1,09, $p = 0,003$). Увеличение ОЛП/ППТ и СДИА рассматриваются как показатель выраженности диастолической дисфункции, которая у пациентов с ГКМП ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных исходов [20].

В нашем исследовании многофакторный анализ показал, что только ФП является независимым фактором риска (ОР 170,64; 95%ДИ 10,46-2784,88, $p < 0,001$) развития ОНМК, в том числе с летальным исходом. Важно отметить, что риск развития ОНМК был сопоставим у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП. Последние европейские рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП указывают на применение подхода, основанного на факторах риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc для пациентов с неклапанной ФП. В шкале CHA2DS2-VASc учитываются такие характеристики, как наличие выраженной ХСН, артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсульта в анамнезе (риск удваивается), сосудистого заболевания, возраста 65-74 года и возраста старше 75 лет (риск удваивается), женского пола [21]. Так как пациенты ГКМП с высоким риском развития ОНМК имеют более молодой возраст по сравнению с остальными популяциями, они не вошли в клиническое исследование по профилактике тромбоэмболических осложнений, и использовать шкалу CHA2DS2-VASc для подсчета риска инсульта у пациентов с ГКМП не рекомендуется. Согласно последним рекомендациям, с учетом высокой частоты инсультов у пациентов с ГКМП независимо от формы ФП (пароксизмальной или постоянной) рекомендуется назначение пероральных антикоагулянтов [22].

Таким образом, в нашей когорте пациентов с ГКМП ФП встречалась с частотой 16,7% и ассоциировалась с высоким риском кардиоваскулярных событий и исходов, смерти от прогрессирования ХСН и неблагоприятными исходами от ОНМК (инвалидизация и

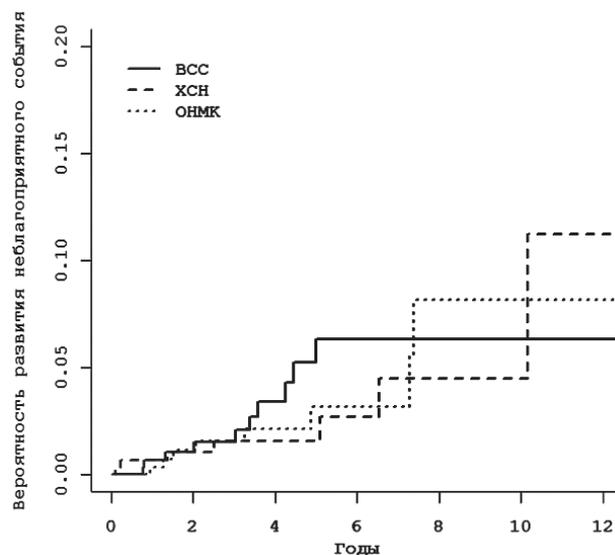


Рис. 1. Вероятность развития неблагоприятного события у пациентов ГКМП в ходе длительного наблюдения.

смерть) независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная) у 17 из 49 (34,7%) пациентов. Тем не менее, при своевременном применении пероральной

антикоагулянтной терапии, у остальных 32 (65,3%) пациентов с ФП на фоне проводимой терапии течение заболевания было благоприятным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron B.J. Hypertrophic Cardiomyopathy: a systematic review // JAMA 2002; 287 (10): 1308-1320.
2. Spirito P., Chiarella F., Carratino L. et al. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an out patient population // N Eng J Med. 1989; 320: 749-755.
3. Maron B.J. McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology / European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee For Practice Guidelines and Policy Conferences // J Am Coll Cardiol. 2003; 42 (9): 1587-1713.
4. Gersh BJ, Maron B J, Bonow RO, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J of the American College of Cardiology 2011; 58 (25): 1-49.
5. McKenna WJ, England D, Doi YL et al. Arrhythmia in hypertrophic cardiomyopathy: influence in prognosis // Br. Heart J. 1981; 46: 168-172.
6. Guttman OP, Rahman MS, O'Mahoni et al Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy systematic review // Heart 2013; Sept 7; 10: 276-304.
7. Maron BJ, Olivetto I., Spirito P et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death revisited in a large non-referral-based patients population // Circulation 2000; 102: 858-864.
8. Olivetto I., Cecchi F., Casey SA. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy // Circulation 2001;104: 2517-2524.
9. Robinson KC, Frenneaux MP, Stokins B. et al. Atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy: a longitudinal study // J Am Coll Cardiol. 1990; 15: 1279-1285.
10. Andersen P., Gill R. (1982). Cox's regression model for counting processes, a large sample study // Annals of Statistics 10, 1100-1120.
11. Kuk D., Varadhan R. (2013). Model selection in competing risks regression // Statistics in Medicine Volume 32, Issue 18, pages 3077-3088, 15 August 2013.
12. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>
13. Therneau T. Survival Analysis. R package version 2.37-7. <http://CRAN.R-project.org/package=survival>; 2014. Доступ 15-09-2014.
14. Gray B. Subdistribution Analysis of Competing Risks. Rpackage version 2.2-7. <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>; 2014. Доступ 15-09-2014.
15. Varadhan R, Kuk D. Stepwise Covariate Selection for the Fine & Gray Competing Risks Regression Model. Rpackage version 2014-07.16. <http://CRAN.R-project.org/package=crstep>; 2014. Доступ 15-09-2014.
16. Bouchardy I, Therrien J, Pilote L. et al. Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease // Circulation 2009; 120: 1679-1686.
17. Tao Tian, Yilu Wang, Kai Sun et al. Clinical profile and prognostic significance of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy // Cardiology 2013; 126: 258-264.
18. Nitri S., Olivetto I., Betocchi S. et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian registry for hypertrophic cardiomyopathy) // Am J Cardiol 2006; 98: 960-965.
19. Tani T, Tanabe K, Ono M. et al. Left atrial volume and the risk of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy // J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 644-648.
20. Pritchett AM., Machoney DW., Jacobseb SJ et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume a population-based study // J Am Coll Cardiol 2005;45: 87-92.
21. Camm AJ., Kirchhof P., Lip GY. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europace 2010; 12: 1360 -1420.
22. Elliot P., Anastaskis A, Borger M.A., Cecchi F et al. ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. The Task Force the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy. of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J 2014; 24:1965 -1991.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

С.М.Комиссарова, И.Б.Устинова, Т.В.Севрук, Т.Т.Геворкян, О.В.Красько

С целью оценки прогностической роли фибрилляции предсердий (ФП) и факторов риска, ассоциированных с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) с октября 2001 по октябрь 2013 года обследованы 293 пациентов (188 мужчин и 105 женщин) в возрасте от 17 до 68 лет медиана возраста 47 лет, квартили 34-52 года). Медиана длительности наблюдения составила 4,2±2,8 лет. Пациенты не включались в исследование, если они: 1) были в возрасте младше 16 лет; 2) были в конечной «дилатационной» стадии заболевания; 3) перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) до включения в исследование. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: с наличием ФП (пароксизмальная и постоянная формы) (n=49) и ее отсутствием ФП (n=244). Симптоматические пациенты с ГКМП принимали бета-адреноблокаторы (88%), антагонисты кальция (2%), антагонисты рецепторов ангиотензина II (53,5%), ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (23,5%), верошпирон (48,5%), варфарин (20%). Бессимптомные пациенты (8,9%) не принимали никаких препаратов.

За период наблюдения у 25 (8,5%) пациентов были зарегистрированы неблагоприятные исходы и события: внезапная сердечная смерть (ВСС) развилась у 6 пациентов, ВСС с успешной реанимацией и имплантацией кардиовертера-дефибриллятора - у 4 пациентов, летальные исходы вследствие прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) до «конечной» стадии заболевания - у 7 пациентов, ОНМК - у 8 пациентов, в том числе с летальным исходом - у 2 пациентов. Годовая кардиоваскулярная летальность во всей когорте составила 0,85%. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что ФП является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий и исходов (ОР 3,78; 95%ДИ 1,39-10,25, $p=0,009$), смерти от прогрессирования ХСН (ОР 7,17, 95% ДИ 1,69-30,31, $p=0,007$), инвалидизации и смерти от ОНМК (ОР 170,64; 95%ДИ 10,46-2784,88, $p<0,001$). Ассоциации ФП с развитием ВСС в исследуемой когорте пациентов с ГКМП выявлено не было. Таким образом, в нашей когорте пациентов с ГКМП ФП встречалась с частотой 16,7% и ассоциировалась с высоким риском кардиоваскулярных событий и исходов, смерти от прогрессирования ХСН и неблагоприятными исходами от ОНМК (инвалидизация и смерть) независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная) у 17 из 49 (34,7%) пациентов. Тем не менее, при своевременном применении пероральной антикоагулянтной терапии, у остальных 32 (65,3%) пациентов с ФП на фоне проводимой терапии течение заболевания было благоприятным.

PROGNOSTIC VALUE OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

S.M. Komissarova, I.B. Ustinova, T.V. Sevruck, T.T. Gevorkyan, O.V. Krasko

To study the prognostic value of atrial fibrillation (AF) and risk factors associated with adverse outcome in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), 293 patients (188 men and 105 women) aged 17-68 years (median: 47 years; quartiles: 34 and 52 years) were assessed in October 2001 through October 2013. The follow-up period lasted for 4.2 ± 2.8 years. The patients were excluded from the study if they (1) were under 16 years of age; (2) had the terminal "dilated" stage of the disease; (3) had a history of stroke. The study subjects were distributed into two following groups: patients with AF (paroxysmal and permanent AF) ($n=49$) and patients without AF ($n=244$). Symptomatic patients with HCM received β blockers (88%), calcium channel blockers (2%), antagonists of receptors to angiotensin II (53.5%), angiotensin converting enzyme inhibitors (23.5%), spironolactone (48.5%), and warfarin (20%). Asymptomatic subjects (8.9%) did not receive medical treatment.

During the follow-up period, adverse outcomes and events were documented in 25 patients (8.5%), including sudden cardiac death (SCD) in 6 patients, 4 patients resuscitated after SCD with subsequent implantation of implantable cardioverter-defibrillator (ICD), death due to chronic heart failure (CHF) progression to the terminal stage in 7 patients, and stroke in 8 patients (including 2 lethal outcomes). The annual cardiovascular mortality in the cohort was 0.85%. Multifactor regression analysis showed that AF is an independent risk factor of cardiovascular events and outcomes (OR: 3.78; 95% CI: 1.39-10.25; $p=0.009$), death due to CHF progression (OR: 7.17; 95% CI: 1.69-30.31; $p=0.007$), and disability and death because of stroke (OR: 170.64; 95% CI: 10.46-2,784.88; $p<0.001$). No association of AF with SCD was revealed in the study cohort of patients with HCM.

Thus, in the study cohort of patients with HCM, AF occurred in 16.7% of subjects and was associated with a higher risk of cardiovascular events and outcomes, death due to CHF progression, and adverse outcome of stroke (disability and death) irrespective of the AF type (paroxysmal or permanent AF) in 17 of 49 subjects (34.7%). Nevertheless, at the background of appropriate oral anticoagulant therapy, the favorable clinical outcome of other 32 patients (65.3%) was achieved.