

Фибрилляция предсердий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией: распространенность, факторы риска и прогностическая значимость

Вайханская Т. Г.¹, Дубовик Т. А.¹, Левданский О. Д.², Курушко Т. В.¹, Даниленко Н. Г.²

Цель. Изучение эпидемиологического профиля фибрилляции предсердий (ФП) с долгосрочной оценкой прогностической значимости ФП как фактора риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Материал и методы. В исследование включили 270 пациентов с ДКМП (206/76,3% мужчин, возраст 47 [37; 56] лет, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 29 [21; 35]%). Период наблюдения составил 6 лет (Me 76 [57; 119] мес.). Для оценки влияния ФП на прогноз ДКМП проведены процедуры Каплан-Мейера и Кокс-регрессионный анализ клинических исходов, включающих сердечно-сосудистую смерть, трансплантацию сердца, имплантацию вспомогательного желудочкового устройства.

Результаты. Из 270 пациентов с ДКМП у 10 (3,7%) лиц выявлена пароксизмальная ФП (исходно 5/1,85% и в течение первого года наблюдения 5/1,85%), через 5 лет ещё у 65 (24,1%) лиц наблюдалась ФП (пароксизмальная, персистирующая или перманентная). Желудочковые тахикардии зарегистрированы у 163 (60,4%). По сравнению с пациентами, сохранившими синусовый ритм, пациенты с ФП были старше (51,4±10 vs 43,6±13 лет, $p=0,001$), имели более низкую толерантность к нагрузке (тест 6-минутной ходьбы: 379±45 vs 445±43 м; $p=0,0002$) и более высокий функциональный класс сердечной недостаточности (функциональный класс III-IV по NYHA: 38/50,7% vs 52/26,7%; $\chi^2=13,6$; $p=0,0003$); у пациентов с ФП наблюдались исходно более выраженные проявления сократительной дисфункции правого желудочка (TAPSE: 13,1±3,4 vs 15,5±4,6 мм; $p=0,0001$) и диастолической дисфункции ЛЖ (E/A: 2,9±1,5 vs 2,1±1,3; $p=0,006$; E/e' 15,6±6,9 vs 11,8±7,2; $p=0,019$), более расширенное левое предсердие (индексированный объем левого предсердия: 63,3±19 vs 50±18,7 мл/м²; $p=0,006$). В период 6-летней медианы наблюдения ФП наблюдалась у 75 пациентов (0,46 новых случаев/100 пациентов/год). В результате Кокс-регрессионного анализа, ФП как фактор, зависящий от времени, определен в качестве независимого предиктора летального исхода от всех сердечно-сосудистых причин (отношение рисков 3,99; 95% доверительный интервал: 1,67-8,59; $p=0,0001$).

Заключение. Таким образом, ФП как одна из наиболее частых устойчивых предсердных тахикардий в популяции продемонстрировала более низкую распространенность (27,8%) в когорте ДКМП по сравнению с желудочковыми тахикардиями (60,4%), однако высокую прогностическую значимость негативного влияния на риск летальных исходов. Развитие ФП у пациентов с ДКМП ассоциировано с 4-кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти в 6-летнем периоде.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия, прогноз, отношение рисков, сердечно-сосудистая смертность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии Национальной Академии наук Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Дубовик Т. А. — к.м.н., зав. кардиотерапевтическим отделением № 3, ORCID: 0009-0006-1894-1951, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tat_vaihk@mail.ru

ВСС — внезапная сердечная смерть, ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖТА — желудочковые тахикардии, ИЛПО — индексированный объем левого предсердия, КМП — кардиомиопатия, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СР — синусовый ритм, СрДЛА — среднее давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография/электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, LGE — отсроченное накопление контраста (late gadolinium enhancement), LVAD — вспомогательное левожелудочковое устройство (left ventricular assist device), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, RR — относительный риск, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 27.07.2023

Рецензия получена 04.10.2023

Принята к публикации 16.10.2023



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Дубовик Т. А., Левданский О. Д., Курушко Т. В., Даниленко Н. Г. Фибрилляция предсердий у пациентов с дилатационной кардиомиопатией: распространенность, факторы риска и прогностическая значимость. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(11):5544. doi:10.15829/1560-4071-2023-5544. EDN RIUMAG

Atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, risk factors and prognostic significance

Vaikhanskaya T. G.¹, Dubovik T. A.¹, Levdanskyy O. D.², Kurushko T. V.¹, Danilenko N. G.²

Aim. To study the epidemiological profile and long-term prognostic significance of atrial fibrillation (AF) as a risk factor for adverse clinical outcomes in patients with dilated cardiomyopathy (DCM).

Material and methods. The study included 270 patients with DCM (206/76,3% men, age 47 [37; 56] years, left ventricular (LV) ejection fraction 29 [21; 35]%). The observation period was 6 years (Me 76 [57; 119] months). To assess the effect of AF on DCM prognosis, Kaplan-Meier curves and Cox regression of clinical

outcomes, including cardiovascular death, heart transplantation, and ventricular assist device implantation, were analyzed.

Results. Of 270 patients with DCM, paroxysmal AF was detected in 10 (3,7%) patients (initial, 5/1,85%; during the first follow-up year, 5/1,85%). After 5 years, another 65 (24,1%) individuals had AF (paroxysmal, persistent or permanent). Ventricular tachyarrhythmias were registered in 163 (60,4%) patients. Compared with patients maintaining sinus rhythm, patients with AF were older (51,4±10 vs

43,6±13 years, $p=0,001$) and had lower exercise tolerance (6-minute walk test: 379±45 vs 445±43 meters; $p=0,0002$) and a higher heart failure functional class (NYHA class III-IV: 38/50,7% vs 52/26,7%; $\chi^2=13,6$; $p=0,0003$). In patients with AF, initially more pronounced manifestations of right ventricular contractile dysfunction (TAPSE: 13,1±3,4 vs 15,5±4,6 mm; $p=0,0001$) and LV diastolic dysfunction (E/A: 2,9±1,5 vs 2,1±1,3; $p=0,006$; E/e' 15,6±6,9 vs 11,8±7,2; $p=0,019$), more dilated left atrium (left atrial volume index: 63,3±19 vs 50±18,7 ml/m²; $p=0,006$). During the 6-year median follow-up, AF was observed in 75 patients (0,46 new cases/100 patients/year). As a result of Cox regression analysis, AF as a time-dependent factor was identified as an independent predictor of cardiovascular death (hazard ratio 3,99; 95% confidence interval, 1,67-8,59; $p=0,0001$).

Conclusion. AF, as one of the most common sustained atrial tachyarrhythmias in the population, demonstrated a lower prevalence (27,8%) in the DCM cohort compared to ventricular tachyarrhythmias (60,4%), but a high prognostic significance of the negative impact on the risk of fatal outcomes. The development of AF in patients with DCM is associated with a 4-fold increase in cardiovascular death risk over a 6-year period.

Keywords: atrial fibrillation, dilated cardiomyopathy, prognosis, risk ratio, cardiovascular mortality.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T.G.* ORCID: 0000-0002-2127-8525, Dubovik T.A. ORCID: 0009-0006-1894-1951, Levitskiy O.D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Kurushko T.V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Danilenko N.G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

*Corresponding author:
tat_vaikh@mail.ru

Received: 27.07.2023 **Revision Received:** 04.10.2023 **Accepted:** 16.10.2023

For citation: Vaikhanskaya T.G., Dubovik T.A., Levitskiy O.D., Kurushko T.V., Danilenko N.G. Atrial fibrillation in patients with dilated cardiomyopathy: prevalence, risk factors and prognostic significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(11):5544. doi:10.15829/1560-4071-2023-5544. EDN RIUMAG

Ключевые моменты

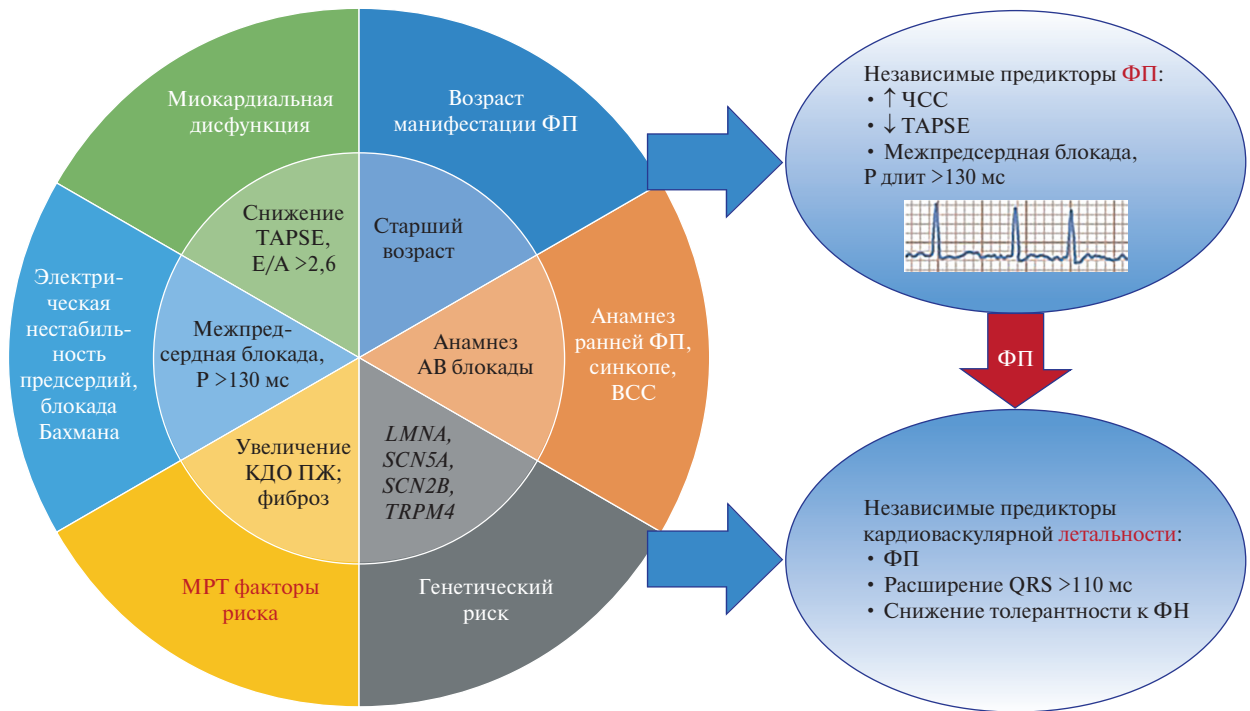
- Фибрилляция предсердий (ФП) как одна из наиболее частых устойчивых предсердных тахикардий в популяции продемонстрировала относительно низкую распространенность у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в долгосрочном периоде наблюдения по сравнению с частотой желудочковых тахикардий (27,8% vs 60,4%; $p=0,0001$).
- Среди факторов риска в структуре негативного ремоделирования сердца у пациентов с ДКМП определены независимые предикторы ФП: атриальная дромоторная дисфункция (межпредсердная блокада), сократительная дисфункция правого желудочка (снижение TAPSE) и повышенная частота сердечных сокращений на фоне терапии.
- Развитие устойчивых форм ФП у пациентов с ДКМП ассоциировано с 4-кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти, вероятность летального исхода в 6-летнем периоде составляет 80%.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных устойчивых предсердных тахикардий в общей популяции (встречается у 1-4% лиц). За последние полвека заболеваемость ФП увеличилась почти в пять раз [1, 2], отмечается экспоненциальный рост распространенности ФП с возрастом; у лиц старше 65 лет частота ФП достигает 6%, а с учетом полигенных и клинических факторов расчетный вероятный риск ФП среди пациентов старше 55 лет составляет 37% [3]. ФП ассоциируется с наиболее распространенными заболеваниями — ишемической болезнью сердца, артериальной

Key messages

- Atrial fibrillation (AF), as one of the most common sustained atrial tachyarrhythmias in the population, has demonstrated a relatively low prevalence in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) at long-term follow-up compared with the incidence of ventricular tachyarrhythmias (27,8% vs 60,4%; $p=0,0001$).
- Among the risk factors of unfavorable cardiac remodeling in patients with DCM, independent predictors of AF have been identified: atrial dromotropic dysfunction (interatrial block), right ventricular contractile dysfunction (decreased TAPSE) and increased heart rate during therapy.
- The development of persistent AF in patients with DCM is associated with a 4-fold increase in the risk of cardiovascular death; the 6-year probability of death is 80%.

гипертензией, эндокринологическими заболеваниями, клапанными пороками и сердечной недостаточностью (СН) [1-3]. По оценкам экспертов, у пациентов с коронарной патологией распространенность ФП составляет от 4% до 58%, примерно у 33-40% пациентов с СН заболевание осложняется ФП, а у пациентов с ФП риск развития СН возрастает в 5 раз [2]. Кроме того, развитие ФП обостряет симптомы СН, ухудшает клиническое течение и повышает риск серьезных осложнений — тромбоэмболий, инсультов и когнитивных нарушений. Так, согласно отчетам RE-LY исследования, прогрессирующая СН и внезапная сердечная смерть (ВСС) являются причиной 15% и 22% смертей у пациентов с ФП (соответственно), в то время как на долю инсульта приходится 7% [4, 5]. ФП нередко осложняет течение наслед-



Центральная иллюстрация. Факторы риска ФП у пациентов с ДКМП и независимые предикторы летальности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ВСС — внезапная сердечная смерть, КДО — конечно-диастолический объем, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ТП — трепетание предсердий, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

ственных кардиомиопатий (КМП), а в некоторых случаях может быть основным и первым признаком заболевания. Генетически детерминированные КМП вследствие мутаций в генах, кодирующих специфические структурные белки, характеризуются не только негативным ремоделированием и дисфункцией желудочков, но и морфоструктурными, электрическими изменениями в предсердиях — аномальными характеристиками атриального потенциала действия, сокращением рефрактерности предсердий, увеличением дисперсии реполяризации и замедлением межпредсердной проводимости, что повышает уязвимость предсердий к ФП [6, 7]. Согласно данным самого большого европейского многоцентрового регистра EORP, наиболее часто ФП регистрируется у пациентов с рестриктивной КМП (48,5%), реже — у лиц с аритмогенной правожелудочковой КМП (14,0%), распространенность ФП при гипертрофической КМП составляет 26,6%, при дилатационной КМП (ДКМП) — 28,3% [8]. Однако эпидемиологическая оценка ФП при ДКМП значительно варьирует в исследованиях — от 3% до 44% [3-8], и прогностическое влияние ряда клинических факторов остается все еще недостаточно изученным, хотя уже известно, что и впервые возникшая ФП, и перманентная ФП оказывают негативное влияние на прогноз пациентов с КМП. В результате ретроспективного исследования крупной когорты КМП, включающей

634,9 тыс. пациентов (преимущественно из США), авторы Buckley BJR, et al. (2021) установили распространенность ФП у лиц с гипертрофическим фенотипом КМП (23,6%), частоту развития ФП у пациентов с рестриктивной КМП (42,5%) и у лиц с ДКМП (44,4%); сопутствующая ФП была связана с повышенным риском смертности у лиц с гипертрофической КМП и ДКМП, за исключением рестриктивной КМП, в то время как частота госпитализации из-за прогрессирования СН или инсульта была значительно выше при всех КМП с сопутствующей ФП [9].

В развитии ФП важную роль играют наследственные факторы, существует значительное совпадение генетических причин КМП и ФП, некоторые варианты могут представлять генетический подтип ФП, характеризующийся ранним развитием предсердной миопатии и аритмии [6, 7, 10]. Известны мутации в определенных генах, связанные как с наследственной ДКМП, так и с ФП. Наиболее изучены генетические причины ФП, обусловленные дефектом гена, связанного как с ДКМП, так и с ФП, — например, варианты в гене ламина А/С (*LMNA*), детерминирующие развитие ДКМП с ФП и нарушениями проводящей системы, варианты в гене титина (*TTN*) с ранней, в возрасте до 60 лет, ФП и развитием ДКМП у 33% носителей [10]. Менее изучены независимые генетические причины ФП, не относящиеся к 19 каузальным генам высокой доказательной

Таблица 1

Клиническая характеристика 270 пациентов, включенных в исследование

Клинико-инструментальный параметр	Значение, Ме [LQ; UQ]	Количество пациентов, n (%)
Пол (мужской), n (%)	—	206 (76,3)
Длительность QRS комплекса, мс	120 [105; 160]	270 (100)
Максимальная длительность интервала PR, мс	186 [145; 210]	195 (72,2)
Пространственный угол QRS-T, градусы	126 [96; 147]	270 (100)
Микровольтная альтернация Т волны (средняя), мкВ	47 [25; 93]	195 (72,2)
Продольная деформация ЛЖ, %	-8,8 [-5,7; -13]	256 (94,8)
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	29 [21; 35]	270 (100)
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	234 [188; 286]	270 (100)
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м ²	128 [100; 161]	270 (100)
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	173 [110; 219]	270 (100)
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	71 [64; 79]	270 (100)
Индексированный конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм/м ²	36 [31; 42]	270 (100)
Объем левого предсердия, мл	87 [60; 117]	250 (92,6)
Индексированный объем левого предсердия, мл/м ²	53 [38; 69]	250 (92,6)
Трансмитральный кровоток, соотношение Е/А	2,1 [1,2; 2,95]	195 (72,2)
Трансмитральный кровоток, соотношение Е/е'	10,5 [7,7; 18]	195 (72,2)
Фракция выброса ПЖ, %	44 [36; 53]	226 (83,7)
Фракция изменения площади ПЖ, %	34 [28; 42]	270 (100)
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	80 [54; 108]	270 (100)
Давление в легочной артерии среднее, мм рт.ст.	34 [29; 50]	270 (100)
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, мм	16 [11; 19]	259 (95,9)
Семейная форма ДКМП, возраст манифестации, лет	34 [25; 43]	86 (31,9)
Возраст пациента на момент генетического скрининга, лет	42 [34; 53]	176 (65,2)
Возраст манифестации фенотипа спорадической ДКМП, лет	47 [34; 60]	184 (68,1)
Возраст дебюта атриовентрикулярной блокады 2-3 степени, лет	33 [23; 44]	28 (17,9)
Возраст дебюта фибрилляции предсердий, лет	45 [35; 51]	75 (27,8)

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

связи с ДКМП, но с фенотипом типичной ДКМП (например, гены, кодирующие функции ионных каналов: *KCN45*, *KCNE2*, *SCN5A*, *SCN2B*, *TRPM4*, *KCNQ1*) [6]. *LMNA*-ассоциированная ДКМП составляет 5-10% семейной ДКМП и 30-45% семейных случаев ДКМП с поражением проводящей системы. В 23-25% случаев *LMNA*-связанной ДКМП отмечается ранняя манифестация болезни в виде ФП или атриовентрикулярной блокады с последующим присоединением желудочковых тахикардий (ЖТА) и систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) с неуклонным прогрессированием СН и высокой частотой (до 46%) ЖТА и ВСС. Наследственные мутации в гене *SCN5A*, кодирующем α -субъединицу натриевых каналов, составляют 2-3% семейных ДКМП и также связаны с ранним дебютом ФП и ДКМП [11]. В целом до 44% пациентов с мутациями в гене *SCN5A* имеют ФП, некоторые генетические варианты гена *SCN5A* имеют общие (и не вполне изученные) механизмы патогенеза как аритмий, так и сократительной дисфункции миокарда [11]. Группой исследователей Vad OB, et al. (2020) бы-

ли идентифицированы редкие варианты с потерей функции в трех различных генах (*DMD*, *PDLIM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП у пациентов с ДКМП [12].

Однако основные исследования последнего десятилетия в большей степени были сосредоточены на изучении ФП при гипертрофической КМП, в то время как публикации эпидемиологических данных и результатов оценки влияния ФП на клинические исходы в популяции ДКМП представлены единичными работами [13-15]. Для оценки распространенности и прогностической значимости ФП у пациентов с ДКМП проведено настоящее исследование.

Цель — изучение эпидемиологического профиля ФП с долгосрочной оценкой прогностической значимости ФП как фактора риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с ДКМП.

Материал и методы

В исследование включили 270 неродственных пациентов с верифицированной ДКМП (проспективный регистр), обследованных на базе Республиканского

научно-практического центра "Кардиология" в период с 2013 по 2021гг. При включении в исследование применялись эхокардиографические (ЭхоКГ) морфофункциональные критерии нарушения структуры, функции и геометрии ЛЖ: увеличение индексированного конечно-диастолического диаметра ЛЖ ($>27 \text{ мм/м}^2$) и/или конечно-диастолического объема ЛЖ, индексированного к площади поверхности тела ($>74 \text{ мл/м}^2$ для мужчин, $>61 \text{ мл/м}^2$ для женщин) и систолическая дисфункция со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 49\%$ или фракции укорочения $<25\%$ [2]. Наличие в анамнезе выраженной артериальной гипертензии, тахииндуцированной КМП (при раннем восстановлении ФВ ЛЖ после достижения контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) или ритма), первичных клапанных пороков сердца, а также злоупотребление алкоголем, химиотерапия в анамнезе, заболевания перикарда, врожденные аномалии сердца, легочное сердце, активный миокардит и системные заболевания, влияющие на прогноз, считали критериями исключения для настоящего исследования.

Всем пациентам когорты (мужчины 76,3%, возраст 47 [37; 56] лет, ФВ ЛЖ 29 [21; 35]%; средний возраст манифестации ДКМП составил 39 [30; 48] лет) проведен комплекс клинических исследований, включающих: физикальное обследование с детальным изучением семейного анамнеза (с построением родословных в 3 поколениях); нейромышечное исследование с определением уровня сывороточной креатинфосфокиназы; тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ); ЭхоКГ с оценкой продольной сократимости; электрокардиография (ЭКГ)-12 в покое (Интеркард 7.3) и холтеровское мониторирование (ХМ) длительностью 24-48 ч. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием выполнена 166 пациентам (61,5%). У лиц старше 35 лет интактность коронарных артерий была верифицирована с помощью R-контрастной селективной коронароангиографии или компьютерно-томографической ангиографии. Период наблюдения пациентов составил 76 [57; 119] мес. Клиническая характеристика пациентов с ДКМП представлена в таблице 1.

При включении в исследование у всех участников (в т.ч. у родственников пробандов) было получено письменное информированное согласие. Геномная ДНК от 178 (65,9%) пациентов была использована для высокопроизводительного секвенирования (с применением таргетных панелей от 49 до 174 генов) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., США). Патогенность идентифицированных мутаций определяли в соответствии с рекомендациями Американской Коллегии Медицинской Генетики по классификации вариантов [16]. Верификацию выявленных мутаций проводили с помощью прямого автоматического секвенирования по методу Sanger. Генотип-положительными считали пациентов с патоген-

ными или вероятно патогенными вариантами (PV/LPV) с доказанной клинической значимостью.

Диагноз семейной формы ДКМП устанавливали на основании критериев D. Fatkin [17]: 1) если два и более родственника первой линии имели явные признаки КМП; 2) при наличии члена семьи, носителя заболевания, с подтвержденной КМП по данным аутопсии и/или генетического теста; 3) в семье прослеживались ВСС родственников в возрасте до 45 лет.

Тип ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная) определяли в соответствии с рекомендациями ESC 2020г [18], трепетание предсердий "приравнивали" к ФП. Паттерн ФП диагностировали по данным поверхностной ЭКГ покоя в 12 отведениях, по результатам ХМ, при наличии документированной истории ФП или катетерной абляции субстрата ФП, при интеррогировании электронных устройств (запрос заданных параметров и статистических данных по аппаратному выявлению аритмических эпизодов, зафиксированных имплантированным устройством пациента). ФП, обнаруженная при инструментальном осмотре, рассматривалась только в том случае, если она продолжалась не менее 6 ч. Стратегия контроля ритма была предпринята у 65,3% пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, в остальных случаях, когда шанс восстановления синусового ритма (СР) считался очень низким, при согласии пациента дальнейшие попытки контроля ритма не предпринимались, и в этих случаях применяли стратегию контроля ЧСС с целевой ЧСС 60-99 уд./мин. Лечение антикоагулянтами проводилось в соответствии с текущими рекомендациями [18].

Конечные точки. В качестве первичной конечной точки в исследовании приняты летальные исходы от всех сердечно-сосудистых причин. Композитная точка включала смерть от всех причин, трансплантацию сердца (ТС) и экстренную механическую поддержку кровообращения (имплантация вспомогательного левожелудочкового устройства — LVAD).

Статистический анализ проводили с помощью биостатистических методов с применением программы SPSS для Windows (версия 23.0). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах сравнения проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm sd$). Количественные признаки, не соответствующие закону нормального распределения, представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ-25%; UQ-75%]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютные значения (n) проявления признака и частота проявления признака в про-

Медианный критерий для независимых выборок

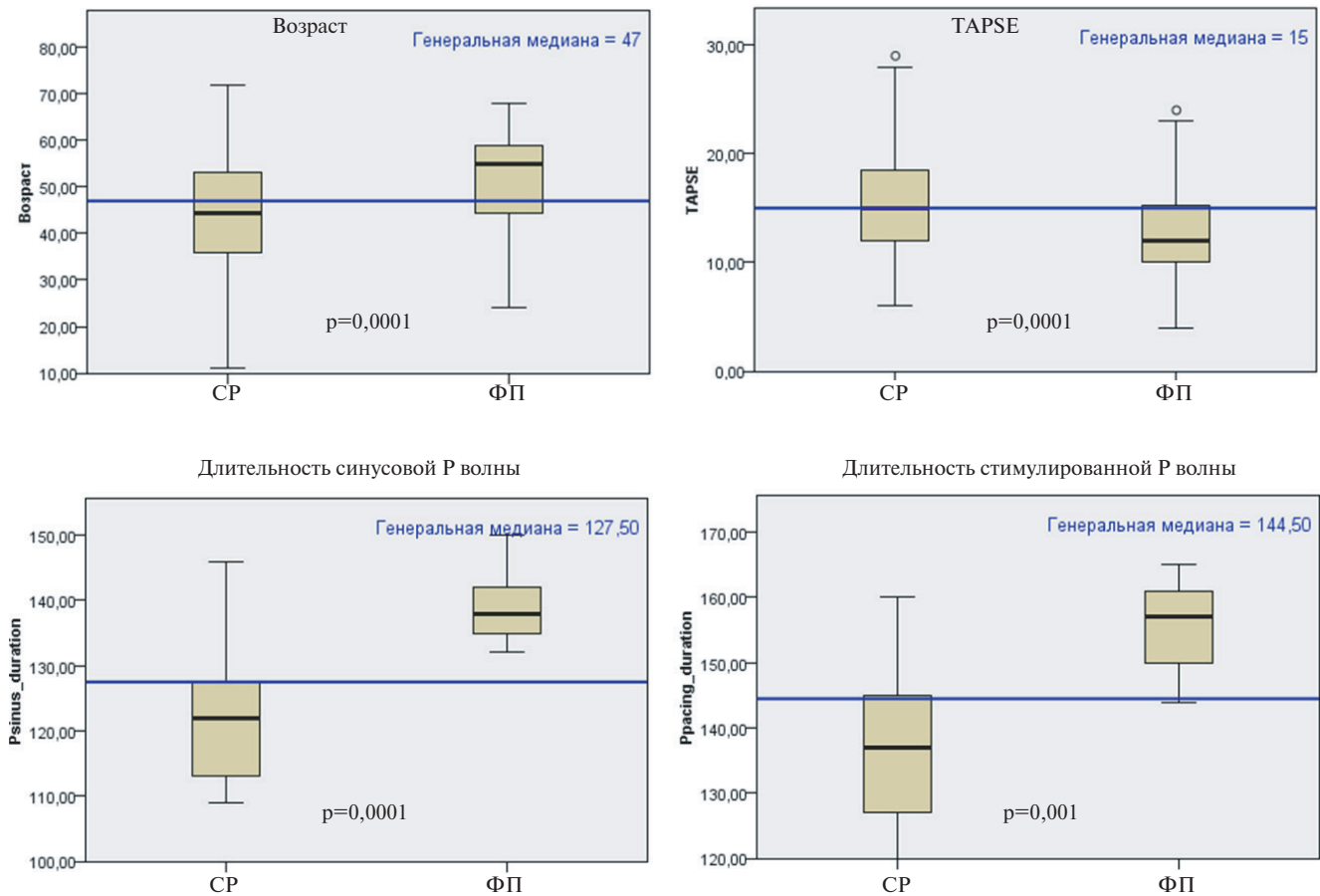


Рис. 1. Результаты медианного теста в анализируемых группах.

Сокращения: CP — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

центах (%). Статистическая обработка проведена с использованием медианного критерия или критерия Манна-Уитни для количественных показателей, для качественных показателей — хи-критерия Пирсона (χ^2 с поправкой Йейтса). Определение точки отсечения, соответствующей оптимальному значению предиктора для прогноза ФП, а также определение качества регрессионной модели риска осуществлялись с помощью ROC анализа с построением ROC-кривых и оценкой их операционных характеристик. Для оценки кумулятивной выживаемости проведена процедура Каплан-Мейера.

Анализ взаимосвязи между клиническим исходом болезни (и другим признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, — ФП) и одним (при однофакторном анализе) или подмножеством (при многофакторном) количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии. Параметры отношения рисков (ОР) рассчитывали в результате использования регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (одно- и много-

факторная регрессия Кокса) для прогнозирования риска развития долгосрочных неблагоприятных клинических исходов и оценки влияния независимых переменных на этот риск.

При проведении исследования соблюдены этические нормы в соответствии со стандартами кардиологической клинической практики, генетического тестирования и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами РНПЦ "Кардиология" и Институтом генетики и цитологии НАН Беларуси. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Семейная форма ДКМП выявлена в 84 (31,1%) случаях. Генетическая причина болезни установлена в 59 (66,7%) семьях с наследственной формой ДКМП и у 25 (26,6%) пациентов из 94 генотипированных лиц со спорадической ДКМП. В течение первого года наблюдения у 10 (3,7%) из 270 пациентов с ДКМП выявлена пароксизмальная ФП: исходно 5 (1,85%) и че-

Таблица 2

**Сравнительная характеристика клинико-инструментальных показателей
и медикаментозной терапии в анализируемых группах ДКМП**

Параметр	Группа "СР", n=195 (M±sd)	Группа "ФП", n=75 (M±sd)	p-уровень
Возраст, лет	43,6±13	51,4±10	0,0001
Тест 6-минутной ходьбы, м	445±43,2	379±45,5	0,0002
NYHA, функциональный класс	2,4±1,1	2,7±0,8	0,0061
Средняя ЧСС (ХМ, исходная терапия), уд./мин	72,3±14,1	85,6±18,3	0,0001
Интервал PR (исходная ЭКГ), мс	190±46,5	164±21,8	0,113
QRS ширина (исходная ЭКГ), мс	136±42	134±36	0,232
Амплитуда Р волны (II отведение ЭКГ), мм	1,8±0,7	1,9±0,7	0,774
Длительность Р волны (II отведение ЭКГ), мс (Me [LQ; UQ])	112 [99; 122]	133 [127; 150]	0,0001
Пространственный угол QRS-T, град	117±39,4	123±40	0,320
Индекс объема левого предсердия, мл/м ²	50,1±18,7	63,3±19	0,006
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	272±99,6	259±78,7	0,334
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	199±89,5	213±96,7	0,466
Фракция выброса ЛЖ в В-режиме, %	29±11,6	26,5±7,8	0,150
Митральная регургитация, степень (Me [LQ; UQ])	2,5 [2; 3,5]	3 [2; 3,5]	0,093
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ, мм	71,2±10,7	70,9±9,6	0,831
Конечно-систолический диаметр ЛЖ, мм	61,1±11,8	60,7±9,5	0,820
Среднее давление в легочной артерии, мм рт.ст.	33,3±11,5	44,5±10,1	0,0006
Конечно-диастолический объем ПЖ, мл	77,8±37,2	107±46,3	0,0001
Конечно-систолический объем ПЖ, мл	47±28,1	66,3±35,1	0,0001
Трикуспидальная регургитация, степень (Me [LQ; UQ])	2 [1,5; 3]	2,5 [2; 3]	0,0008
Фракция выброса ПЖ, %	45,9±12,5	38,8±9,2	0,176
Фракция изменения площади ПЖ (ФИП), %	34,8±10,3	31,8±8,8	0,033
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), мм	15,5±4,6	13,1±3,4	0,0001
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	2,1±1,2	2,9±1,5	0,006
Трансмитральный кровоток, соотношение E/e'	11,8±7,2	15,6±6,9	0,019
Сывороточный уровень NT-proBNP, пг/мл (Me [LQ; UQ])	3268 [798; 7330]	2670 [1356; 6748]	0,662
Пиковое потребление кислорода при спирометрии, мл/кг/мин	12,8±3,5	11,5±3,7	0,572
Медикаментозная терапия			
Бета-блокаторы, n (%)	193 (98,9)	74 (98,7)	0,829
Сартаны, неприлизин или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	194 (99,5)	74 (98,7)	0,930
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)	192 (98,5)	73 (97,3)	0,911
Петлевые диуретики, n (%)	177 (90,8)	70 (93,3)	0,666
Амиодарон, n (%)	34 (17,4)	21 (28)	0,079
Антикоагулянты, n (%)	25 (12,8)	74 (98,7)	0,001

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

рез $9,5 \pm 2,6$ мес. 5 (1,85%) случаев; в течение последующих 5 лет ФП (пароксизмальная, персистирующая или перманентная) зарегистрирована у 65 (24,1%) лиц. Таким образом, в период 6-летней медианы наблюдения (76 [57; 119] мес.) ФП развилась у 75 пациентов (0,46 новых случаев/100 пациентов/год). В зависимости от наличия ФП совокупная выборка была разделена на две группы: пациенты с ФП ("ФП" n=75; 27,8%) и пациенты с СР, без ФП ("СР" n=195; 72,2%). В группе "ФП" пароксизмальная ФП наблюдалась у 10 пациентов (13,3%), персистирующая ФП — у 13 (17,3%), постоянная ФП — у 52 (69,3%); катетерная изоляция легочных вен выполнена 9 па-

циентам, 7 лицам проведена субэпикардальная процедура MAZE одновременно с клапанной хирургической коррекцией. ЖТА в виде устойчивых и неустойчивых желудочковых тахикардий зарегистрированы у 163 (60,4%) лиц с ДКМП. Группа пациентов с ФП отличалась от группы с СР (без ФП) по возрасту (пациенты с ФП были старше: $51,4 \pm 10$ vs $43,6 \pm 13$ лет, $p=0,0001$), по средней ЧСС при первом ХМ на фоне терапии ($85,6 \pm 18,3$ vs $72,3 \pm 14,1$; $p=0,0001$) и по степени выраженности симптомов СН исходно — пациенты с ФП имели худшую переносимость нагрузки (Т6МХ: 379 ± 45 vs 445 ± 43 м; $p=0,0002$) и более высокий функциональный класс (ФК) СН (ФК III-IV

Таблица 3

Сравнительная характеристика анализируемых групп

Категориальный параметр/клинический исход	Группа "СР" (n=195), n (%)	Группа "ФП" (n=75), n (%)	Критерий хи-квадрат Пирсона, уровень значимости
Семейная форма ДКМП	50 (25,6%)	34 (45,3%)	$\chi^2=5,36$; $p=0,021$
Нейромышечные заболевания	5 (2,56%)	11 (14,7%)	$\chi^2=12,4$; $p=0,0001$
Гипертрабекулярность ЛЖ	108 (56,3%)	24 (32,4%)	$\chi^2=12,12$; $p=0,0001$
Межпредсердная блокада (частичная и далеко зашедшая)	39 (20%)	43 (57,3%)	$\chi^2=33,9$; $p=0,0001$
Фиброз миокарда ЛЖ (n=52 из 166 МРТ исследований)	38 из 149 (25,5%)	14 из 17 (82,3%)	$\chi^2=20,4$; $p=0,0001$
Патогенный генотип (n=86 из 178 генотипированных)	63 из 148 (42,7%)	23 из 30 (76,7%)	$\chi^2=10,3$; $p=0,002$
Дигенная мутация, LMNA вариант и/или мутации в генах ионных каналов (n=28 из 86 патогенных генотипов)	13 из 63 (20,6%)	15 из 23 (65,2%)	$\chi^2=13,3$; $p=0,0001$
Желудочковые тахикардии	125 (64,4%)	38 (50,7%)	$\chi^2=4,29$; $p=0,038$
Имплантированные устройства (ИКД, СРТ-П, СРТ-Д)	80 (41,5%)	34 (45,3%)	$\chi^2=0,33$; $p=0,564$
ТС	48 (24,6%)	20 (26,7%)	$\chi^2=0,12$; $p=0,728$
Композитная конечная точка (ТС, имплантация LVAD, смерть)	55 (28,2%)	31 (41,3%)	$\chi^2=4,30$; $p=0,039$
Смерть от всех сердечно-сосудистых причин	12 (6,2%)	22 (29,3%)	$\chi^2=26,4$; $p=0,0001$

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СРТ-Д — дефибриллятор сердечной ресинхронизирующей терапии, СР — синусовый ритм, СРТ-П — кардиостимулятор сердечной ресинхронизирующей терапии, ТС — трансплантация сердца, ФП — фибрилляция предсердий, LVAD — левожелудочковое механическое поддерживающее устройство.

по NYHA: 38/50,7% vs 52/26,7%; $\chi^2=13,6$; $p=0,0003$). У пациентов с ФП наблюдалась исходно более выраженная сократительная дисфункция правого желудочка (ПЖ) (TAPSE: $13,1 \pm 3,4$ vs $15,5 \pm 4,6$ мм; $p=0,0001$) и диастолическая дисфункция ЛЖ (Е/А: $2,9 \pm 1,5$ vs $2,1 \pm 1,3$; $p=0,006$; Е/е': $15,6 \pm 6,9$ vs $11,8 \pm 7,2$; $p=0,019$), а также более значимое увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) (иЛПО: $63,3 \pm 19$ vs $50 \pm 18,7$ мл/м²; $p=0,006$) и среднее давление в легочной артерии (СрДЛА: $44,5 \pm 10,1$ vs $33,3 \pm 11,5$; $p=0,0006$). Показатели длительности Р волны, измеренные во II-м отведении ЭКГ, как при синусовом нативном ритме, так и при стимулированном предсердном ритме (у лиц с имплантированными кардиостимуляторами) также значимо отличались у пациентов в группе ФП по сравнению с группой СР ($p=0,001$). Более широкие синусовые Ps и стимулированные зубцы Рр наблюдались у пациентов с ФП — ширина Рр составила $159 \pm 9,7$ мс (против Ps $134 \pm 7,1$ мс; $p<0,001$); у пациентов с СР длительность Рр составила 139 ± 11 мс (против Ps 122 ± 9 мс; $p<0,01$). Медианные тесты количественных параметров для групп СР и ФП представлены на рисунке 1.

Значимых различий в группах по левожелудочковой дисфункции и размерам ЛЖ, различий по частоте выявления ЭКГ маркеров электрической нестабильности миокарда, по уровням креатинфосфокиназы и биомаркера миокардиального стресса (N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP) не обнаружено. Однако выявлено, что длительность Р волны, измеренная во II-м отведении исходной ЭКГ, в группе пациентов с ФП значимо отличалась от продолжительности атриальной

электрической активации у лиц с СР (133 [127; 150] vs 112 [99; 122]; $p=0,0001$); пролонгация длительности Р волны была связана с замедлением внутрипредсердной проводимости, обусловленной задержкой проведения между правым предсердием и ЛП по пучку Бахмана — частичной и далеко зашедшей межпредсердной блокадой. Сравнительная характеристика терапии, клинических, ЭКГ и ЭхоЭКГ параметров в группах ФП и СР представлена в таблице 2.

В группе "СР" у пациентов с ДКМП без ФП отмечались более высокая (по сравнению с группой "ФП") частота выявления признаков гипертрабекулярности миокарда (56,3% vs 32,4%, $\chi^2=12,1$; $p=0,0001$) и эпизодов ЖТА (64,4% vs 50,7%; $\chi^2=4,29$; $p=0,038$). Уровни интервенционного лечения (имплантация электронных устройств, ТС, имплантация LVAD) были сопоставимы в анализируемых группах ($p>0,075$). Однако смертность от всех сердечно-сосудистых причин (29,3% vs 6,2%; $\chi^2=26,4$; $p=0,00001$) и достижение композитной конечной точки (41,3% vs 28,2%; $\chi^2=4,30$; $p=0,039$) были значимо выше у пациентов с ФП. Среди лиц с ФП чаще наблюдались наследственные формы ДКМП ($p=0,021$), сопутствующие скелетные миопатии ($p=0,0001$), частичная и далеко зашедшая межпредсердная блокада ($p=0,0001$), дигенные мутации и варианты в генах ионных каналов и/или LMNA ($p=0,0001$), фиброз миокарда ЛЖ ($p=0,001$). Данные сравнительного категориального анализа представлены в таблице 3.

Фиброз миокарда ЛЖ выявлен у 52 (31,3%) из 166 пациентов с проведенным МРТ исследованием. У пациентов с семейной формой признаки фиброза выявлены у 33 (43,4%) из 76 пробандов, в когорте идио-

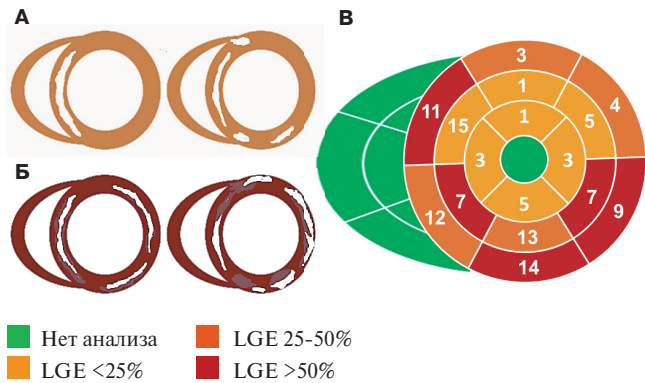


Рис. 2. Паттерны миокардиального фиброза, выявленные у пациентов с ДКМП.

Сокращение: LGE — отсроченное накопление контраста (late gadolinium enhancement).

патической ДКМП фиброз обнаружен у 19 (21,1%) из 90 лиц ($\chi^2=8,52$; $p=0,004$). У подавляющего большинства обследованных — 36 (69,2%) из 52 — фиброзные изменения выявлены в нескольких зонах — от 2-х до 5 сегментов; поражение от 6 до 10 сегментов выявлено у 16 (30,8%) обследованных.

В группе лиц с ФП частота МРТ визуализации отсроченного контрастирования (LGE) была выше (составила 82,3% vs 25,5% в группе СР: $\chi^2=20,4$; $p=0,0001$). Однако степень распространенности фиброза в ЛЖ (количество сегментов ЛЖ с LGE — nLGE, глубина — %LGE, протяженность поражения) в группе пациентов с ФП была ниже (nLGE: 3 [2; 5] vs 5 [4; 7] сегментов, $p=0,017$; LGE%: 25 [12,5; 35] vs 50 [25; 75]%, $p=0,015$). У лиц с ФП чаще наблюдался интрамиокардиальный паттерн LGE в области межжелудочковой перегородки, в точках соедине-

ния желудочков или однофокусный фиброз в области свободной стенки ЛЖ (рис. 2 А), в то время как у лиц с СР и ЖТА частота обнаружения "кольцевого" типа субэпикардиальной или интрамиокардиальной локализации LGE (рис. 2 Б) была значимо выше (29/76,3% из 38 лиц с СР/ЖТА vs 3/21,4% из 14 лиц с ФП/ЖТА; $\chi^2=10,8$; $p=0,002$). Структурное и топическое распределение степени миокардиального фиброза с посегментарной локализацией LGE у 52 пациентов с ДКМП представлено на рисунке 2 В (указанные цифры в сегментах схемы "бычьего глаза" соответствуют количеству пациентов с фиброзом данной локализации).

У 28 пациентов из 86 генотип-позитивных лиц с ДКМП идентифицирован специфический патогенный генотип (PV/LPV) с дигенными гетерозиготами, вариантами в генах ионных каналов (*SCN5A*, *SCN2B*, *TRPM4*) и мутациями в гене *LMNA*. В т.ч. 13 (20,6%) из 63 патогенных генотипов идентифицированы у пациентов с СР, и 15 (65,2%) дигенных генотипов из 23 генотип-позитивных находок обнаружены у лиц с ФП ($\chi^2=13,3$; $p=0,0001$). У 7 носителей *LMNA*-генотипа наблюдалась 3-летняя линейно-прогрессирующая эволюция аритмий — от суправентрикулярной эктопии и атриовентрикулярной блокады до развития ФП (возраст 35-40 лет) и ЖТА (возраст 40-45 лет). У 2-х носителей патогенного *SCN5A* генотипа, ассоциированного с бинаодальной болезнью, ФП предшествовала бивентрикулярной дисфункции. Носители *TPRM4* генотипа отличались синусовой брадикардией и более поздним дебютом ФВ (возраст >52 лет).

В группе пациентов с ФП чаще наблюдались фенотипы ДКМП с сопутствующей нейромышечной патологией (мышечные дистрофии Беккера, Эмери-

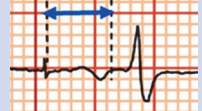
СР, n=13	Патогенный генотип	ФП, n=15	СР, n=5	Скелетные миопатии	ФП, n=11
• 6 • 1 • 0 • 0 • 0 • 0 • 1 • 1 • 2 • 1 • 1	• LMNA • SCN5A • TRPM4 • TRPM4 + TTNtv • SCN2B • KCNH2 + TTNtv • ABCC9 + SCN5A • TTNtv + TTN • RYR2 • MYH7 + ACTC1 • TTNtv + MYBPC3 • LMNA + MYBPC3	• 7 • 1 • 2 • 1 • 1 • 1 • 1 • 1 • 0 • 0 • 0 • 0	• DMD (1) • 0 • BAG3 (1) • TTN (2) • CLCN1 (1) • 0	• Беккера • Эмери-Дрейфуса • Эрба-Рота (и др. ПКМД) • Томсена • Другие синдромные	• DMD (1) • LMNA (1)+ EMD (1) • LMNA (6) • 0 • LAMP2 (2)
			СР	Межпредсердная блокада	ФП
			• 20%	• Рдлит >120 мс 	• 57,3%

Рис. 3. Патогенные генотипы, ассоциированные с ФП и скелетной миопатией, распространенность межпредсердной блокады у лиц с ДКМП.

Сокращения: ПКМД — поясно-конечностная мышечная дистрофия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

**Результаты бинарного логит-регрессионного многофакторного анализа
с оценкой предикторов ФП и математической модели**

Предикторы ФП	Коэффициент В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость, р	Ехр (В)	95% ДИ для Ехр (В)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
ЧСС ≥ 82 уд./мин	0,052	0,011	21,088	0,000	1,053	1,030	1,077
TAPSE ≤ 14 мм	-0,121	0,039	9,535	0,002	0,886	0,820	0,957
Межпредсердная блокада (ширина Р волны ≥ 130 мс)	2,162	0,449	23,173	0,000	8,688	3,603	20,951
Константа	-2,613	1,115	5,495	0,019	0,073	—	—
Оценка модели	$\chi^2=69,4$; $p=0,0001$; R-квадрат Нэйджелкера =0,397; -2 Log-правдоподобие =229; доля правильной классификации 79,8%; AUC 0,823 (95% ДИ: 0,799-0,901); $p=0,0001$						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

Таблица 5

Результаты многофакторного Кокс-регрессионного анализа с оценкой моделей риска

Показатели итоговых моделей и оценка критериев: МОДЕЛЬ 1		Коэффициент В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость, р	Ехр (В)	95% доверительный интервал для Ехр (В)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
1	ФП	1,098	0,382	8,252	0,004	2,999	1,418	6,344
	ТХ6М	-0,007	0,002	14,136	0,000	0,993	0,990	0,997
	Общая оценка	$\chi^2=31,2$; $p=0,0001$; -2 Log-правдоподобие =254; доля правильной классификации 89,8%						
Показатели итоговых моделей и оценка критериев: МОДЕЛЬ 2		Коэффициент В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость, р	Ехр (В)	95% доверительный интервал для Ехр (В)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
2	ФП	1,473	0,361	16,684	0,000	4,364	2,152	8,850
	Ширина QRS	0,007	0,003	4,302	0,038	1,007	1,002	1,013
	Общая оценка	$\chi^2=23,5$; $p=0,0001$; -2 Log-правдоподобие =296; доля правильной классификации 88,7%						

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы.

Дрейфуса, поясно-конечностные и синдромальные миопатии). Так, у лиц с ФП частота скелетной миопатии составила 14,7% ($n=11$) по сравнению с группой СР ($n=5/2,56\%$; $\chi^2=12,4$; $p=0,0001$). Генотипы, ассоциированные с ФП и скелетными мышечными дистрофиями, представлены на рисунке 3.

В результате однофакторного логит-регрессионного анализа определены статистически значимые логарифмические отношения шансов (ОШ) развития ФП у пациентов с ДКМП для следующих факторов риска: возраст (ОШ 1,05 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,02-1,07)), повышение ЧСС (ОШ 1,04 (95% ДИ: 1,02-1,07)), снижение TAPSE (ОШ 0,89 (95% ДИ: 0,82-0,95)), увеличение иЛПО (ОШ 1,06 (95% ДИ: 1,01-1,12)) и повышение срДЛА (ОШ 1,04 (95% ДИ: 1,02-1,06)), трансмитральный Е/А паттерн диастолической дисфункции ЛЖ (ОШ 1,83 (95% ДИ: 1,12-3,01)), межпредсердная блокада (ОШ 5,05 (95% ДИ: 2,59-9,88)), дигенный и *LMNA/SCN5A* генотип (ОШ 1,83 (95% ДИ: 1,14-3,21)), сопутствующие скелетные миопатии (ОШ 1,62 (95% ДИ: 1,22-2,13)).

В результате многофакторного анализа с пошаговым исключением предикторов, выявленных с помощью логит-регрессии, прогностическая значимость подтверждена для трех факторов риска ФП (пороговые значения предикторов предварительно были определены с помощью ROC-анализа): ЧСС (ОШ 1,05; точка отсечения ≥ 82 уд./мин; AUC=0,731; $p=0,0001$); TAPSE (ОШ 0,89; пороговое значение ≤ 14 мм; AUC=0,753; $p=0,0001$); межпредсердная блокада (ОШ 8,69; точка отсечения длительности Р волны во II-м отведении ЭКГ ≥ 130 мс; AUC=0,836; $p=0,0001$). Результаты бинарной логистической регрессии и оценка прогностической модели представлены в таблице 4.

В структуре смертности ($n=34/12,6\%$) фатальные инсульты составили 5,88% ($n=2$ из 34). Композитной конечной точки достигли 86 пациентов (31,8%), в т.ч. ТС выполнена 68 лицам (79,1%). В частности, летальные исходы зафиксированы у 22 пациентов (29,3%) с ФП и у 12 (6,2%) лиц с СР — относительный риск (RR) составил 4,77 (95% ДИ: 2,48-9,14). Комбинированная конечная точка была достигнута

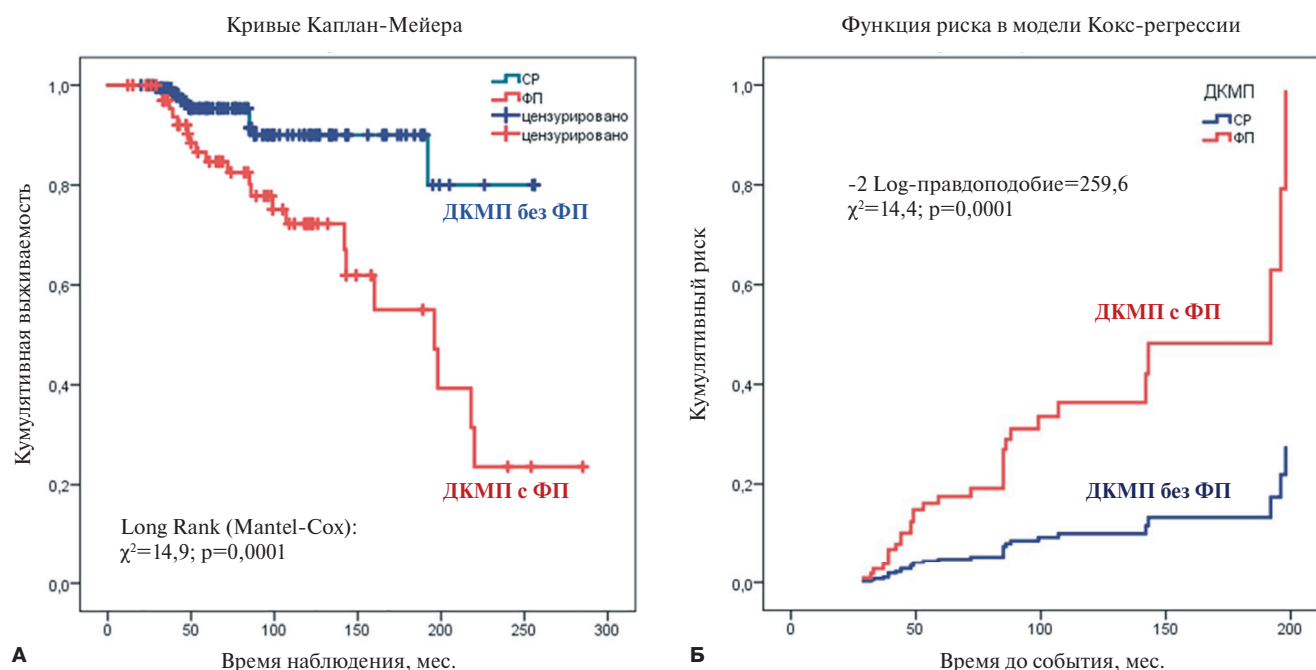


Рис. 4. Кривые выживаемости Каплан-Мейера (А) и кумулятивный риск отдаленных летальных исходов (Б) у пациентов с ДКМП в зависимости от времени развития ФП в период 6-летнего наблюдения.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, CP — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий.

у 55 (28,2%) лиц с CP и у 31 (41,3%) пациента с ФП (RR 1,47; 95% ДИ: 1,03-2,08).

В результате однофакторного Кокс-регрессионного анализа пропорциональных рисков определены 4 независимых предиктора самого неблагоприятного исхода ДКМП — сердечно-сосудистой смерти: ФП (ОР 3,99; 95% ДИ: 1,67-8,59; $p=0,0001$), ЧСС (ОР 1,026; 95% ДИ: 1,01-1,05; $p=0,02$); ширина QRS (ОР 1,033; 95% ДИ: 1,01-1,06; $p=0,037$) и Т6МХ (ОР 0,991; 95% ДИ: 0,987-0,995; $p=0,0001$). ОР для ФП составило 3,99, что означает 4-кратное повышение риска смерти и 80% вероятность летального исхода в 6-летнем периоде.

В результате многофакторной Кокс-регрессии с процедурой пошагового исключения переменных (предикторов летального исхода, определенных при однофакторном анализе), прогностическая значимость подтверждена для 3-х факторов — ФП, длительности QRS комплекса и дистанции Т6МХ. Согласно регрессии пропорциональных рисков построены две прогностические модели риска отдаленных летальных исходов, сопоставимые по значимости и классификационной функции (табл. 5).

В результате многофакторного Кокс-регрессионного анализа в двух моделях пропорциональных рисков подтверждена значимая негативная прогностическая роль ФП как независимого фактора риска сердечно-сосудистой смерти. В первой модели ОР для ФП составило 2,99 (95% ДИ: 1,41-6,34; $p=0,004$), для Т6МХ — ОР 0,993 (95% ДИ: 0,990-0,997; $p=0,0001$). Это означает, что у пациентов с ДКМП риск разви-

тия летального исхода с развитием ФП повышается 3-кратно, и в 6-летнем периоде вероятность смерти составляет 75%. Однако на вероятность летального исхода оказывает положительное влияние высокая толерантность к нагрузке (ОР 0,99 для Т6МХ определяет снижение шанса смерти на 50% при высокой и компенсированной переносимости нагрузки, порог отсечения дистанции Т6МХ — 380 м). Во 2-й модели Кокса отношение пропорциональных рисков для ФП составило 4,36 (95% ДИ: 2,15-8,85; $p=0,0001$), что указывает на 81% вероятность летального события, или 4,4-кратное повышение риска смерти в 6-летнем периоде; однако в ассоциации с расширенным комплексом QRS ≥ 110 мс (ОР 1,007; 95% ДИ: 1,002-1,013; $p=0,0001$) шансы смертельного исхода увеличиваются на 50% от момента наступления отягощающего события.

Кривые кумулятивной выживаемости (Каплана-Мейера) и кривые кумулятивного риска (Кокс-регрессия), в зависимости от времени наступления летального события у пациентов с ФП и CP в период 6-летнего наблюдения, представлены на рисунке 4.

При Кокс-регрессионном анализе композитной конечной точки, а также клинических исходов по отдельности (таких как: ЖТА, ТС, имплантация LVAD) значимого прогностического влияния ФП на анализируемые события в результате оценки пропорциональных рисков не выявлено ($p>0,072$). Независимыми предикторами риска прогрессирования СН с потребностью в ТС или LVAD определены: низкая толерантность к ФН — Т6МХ (ОР 0,995;

95% ДИ: 0,993-0,997; $p=0,006$), бивентрикулярная дисфункция — снижение TAPSE (ОР 0,894; 95% ДИ: 0,835-0,957; $p=0,023$) и низкая ФВ ЛЖ (ОР 0,957; 95% ДИ: 0,919-0,996; $p=0,026$).

Таким образом, ФП как одна из наиболее частых устойчивых предсердных тахикардий в популяции продемонстрировала относительно низкую распространенность в когорте ДКМП по сравнению с ЖТА (27,8% vs 60,4%; $\chi^2=56,9$; $p=0,0001$), однако высокую прогностическую значимость негативного влияния на риск летальных исходов (ОР =3,99). Развитие ФП у пациентов с ДКМП ассоциировано с 4-кратным повышением риска сердечно-сосудистой смерти в 6-летнем периоде.

Обсуждение

Эпидемиологические данные о распространенности ФП у пациентов с ДКМП в литературных данных представлены ограничено и со значительной вариабельностью — от 3% до 48% [4, 6-9, 14, 15, 18, 19]. Вероятно, это связано с тем, что исследования в значительной степени различались по размерам изучаемой популяции, анализируемым параметрам, критериям включения и определения ФП (в большинстве исследований пациенты с пароксизмальной ФП были классифицированы как группа СР). Так, по данным метаанализа Petretta M, et al. (2010), частота ФП у лиц с ДКМП определена от 2% до 41% (в среднем 23%) [19]. В проспективном исследовании Tayal U, et al. (2016) распространенность ФП при семейной ДКМП составила 33% (в отличие от более высокой частоты в представленной нами когорте — 45,3%) и сопоставимую распространенность ФП у лиц с идиопатической ДКМП (28% vs 25,6%) [20]. Наши эпидемиологические данные (частота ФП 27,8%) совпадают с данными регистра EORP (в регистре ДКМП из 1260 пациентов ФП была диагностирована у 353 лиц (28%)) [8].

В более широких популяционных исследованиях СН [1-5] определен среднестатистический "портрет" пациента с ФП — это пожилой человек с грузом сопутствующих заболеваний, худшей переносимостью физических нагрузок, с более выраженным негативным ремоделированием сердца. Несмотря на более молодой возраст пациентов с ДКМП, меньший индекс коморбидности и ответ на терапию, различия клинического статуса пациентов с ФП в представленной когорте имеют похожие тенденции: более старший возраст, более высокий класс NYHA, более высокая ЧСС (на фоне терапии), значительно расширенные ЛП и ПЖ; однако геометрия и функция ЛЖ, а также биомаркер СН (NT-proBNP) были сопоставимы у пациентов с ФП и лиц с СР. В опубликованных единичных работах по исследованию ФП у пациентов с ДКМП прослеживается дескриптивная аналогия: лица с ФП старше, преобладают муж-

чины, дилатация ЛП более значительная, склонность к повышению ЧСС и более высокому уровню NT-proBNP, однако размеры и ФВ ЛЖ не различались в группах СР и ФП [13-15].

В представленном исследовании проведен логистический регрессионный анализ множества уже известных и новых факторов риска ФП; так, наряду с традиционными предикторами (возраст, ЧСС, объем ЛП) определены новые маркеры — TAPSE, СрДЛА, Е/А, межпредсердная блокада, специфический генотип (*LMNA*, *SCN5A*, дигенные гетерозиготы) и скелетные миопатии. Генотипы семейной ДКМП, обусловленные мутациями в генах нексиллина (*NEXN*) и миопалладина (*MYPN*), генах тяжелых цепей миозина (*MYH7*) и десмоплакина (*DSP*), а также все варианты, изменяющие белок в генах *RBM20* и *TPM1* не были ассоциированы с ФП. Генетическую основу ФП составили как независимые генетические аномалии — каналопатии (варианты в генах ионных каналов *TRPM4*, *SCN5A*, *SCN2B*), так и дигенные мутации в генах, ассоциированных с ДКМП и аритмиями, — предположительно, две генетические причины (например, *TRPM4* + *TTNtv* или *KCNH2* + *TTNtv*); следует также отметить особый фенотип ФП, обусловленный одной генетической причиной, связанной с ДКМП, — ламинопатии с мутациями в гене *LMNA*. Так, у 7 (53,8%) из 13 пациентов с ламинопатиями наблюдалась 3-летняя прогрессирующая эволюция аритмий — от суправентрикулярной эктопии и атриовентрикулярной блокады до ФП и ЖТА. Результаты метаанализов также подтверждают более высокую распространенность ФП среди лиц с мутациями в гене *LMNA* — частота наджелудочковой тахикардии (включая ФП и трепетание предсердий) составляет 61% [21]. Некоторые авторы также отмечают более высокую частоту ФП у пациентов с нейромышечными проявлениями, с линейной и прогрессирующей тенденцией первичных нарушений ритма (ФП и/или атриовентрикулярная блокада) к развитию тяжелых фенотипов КМП [22]. Однако в представленном исследовании в результате многофакторной логистической регрессии генетические и клинические параметры (иЛПО, СрДЛА, сопутствующие миопатии и паттерн Е/А диастолической дисфункции) не подтвердили свою значимость; только 3 фактора — ЧСС, TAPSE и межпредсердная блокада — определены в качестве независимых предикторов ФП у пациентов с ДКМП.

В научной литературе представлено незначительное количество исследований о прогностической роли ФП у пациентов с ДКМП (не более 6 работ), в то время как рандомизированные многоцентровые исследования ФП при СН (с широким диапазоном ФВ ЛЖ) исчисляются десятками, и значительный объем доказательств указывает на высокий риск смертности среди пациентов с СН и ФП. Так, результаты

анализа регистра Trieste, опубликованные Aleksova A, et al. (2010) [13], продемонстрировали различное влияние ФП на прогноз в когорте 539 пациентов с ДКМП, имеющих ФП исходно (в группе не было выявлено значимой ассоциации между исходной ФП и смертностью), и у лиц с ДКМП с впервые выявленной ФП (у которых обнаружена сильная связь между дебютом ФП и повышенным риском смерти — ОР 3,67). В результате анализа данных итальянского регистра авторы Nuzzi V, et al. (2021) сообщили о низкой распространенности ФП у пациентов с ДКМП (3,9% лиц из 1,18-тысячной когорты имели постоянную ФП исходно, и у 5,6% пациентов пароксизмальная или персистирующая ФП была зарегистрирована в период долгосрочного наблюдения — 135 [75; 210] мес. [23]. В этом исследовании перманентная ФП при многофакторном Кокс анализе была определена в качестве независимого предиктора смерти и ТС (ОР 2,45; 95% ДИ: 2,61-3,63; $p < 0,001$) наряду с другими переменными (сывороточный креатинин (ОР 2,02; 95% ДИ: 1,25-3,27; $p = 0,004$), III-IV ФК NYHA (ОР 1,39; 95% ДИ: 1-1,92; $p = 0,05$) и тяжелая митральная регургитация (ОР 1,58; 95% ДИ: 1,05-2,39; $p = 0,03$)), в то время как наличие пароксизмальной и/или персистирующей ФП показало только тенденцию к значимой ассоциации ($p = 0,07$) с летальными исходами [23].

В представленном нами исследовании результаты многофакторного Кокс-регрессионного анализа показали, что наличие ФП (ОР 4,36; $p = 0,0001$) в сочетании с расширенным комплексом QRS (ОР 1,007; $p = 0,0001$) является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности ($\chi^2 = 23,5$; $p = 0,0001$); несколько снижает риск отдаленной летальности, ассоциированной с ФП, компенсированная переносимость нагрузки ($T6MX \geq 380$ м; ОР 0,993; $p = 0,0001$). Ассоциаций ФП с развитием жизнеугрожающих ЖТА и потребностью пациентов в ТС в данной когорте ДКМП не обнаружено. Полученные нами данные согласуются с результатами ретроспективного анализа когорты ДКМП [15], сопоставимой по численности пациентов ($n = 285$) и распространенности ФП (89/31%) в исследовании Dziewięcka E, et al. (2020), авторы обнаружили два независимых предиктора летальности от всех при-

чин: ФП (ОР 3,4 (1,57-7,44)) и ФК NYHA (ОР 1,60 (1,05-2,43)).

Ограничения исследования: 1) исследование когортное одноцентровое и ретроспективное, несмотря на проспективность наблюдательного регистра ДКМП; 2) нельзя исключить, что некоторые пациенты с асимптомной пароксизмальной ФП могли быть пропущены; 3) не проведена оценка частоты результатов без летального исхода из-за отсутствия данных; 4) для исключения ФП-тахииндуцированной ДКМП был применен наиболее распространенный подход, который может быть не вполне корректным для некоторых случаев генетически детерминированной ДКМП; 5) роль генетики у пациентов с ДКМП и ФП представляется важной, но недооцененной из-за низкой частоты генетических тестов, проведенных среди пациентов с перманентной ФП.

Заключение

В представленном исследовании продемонстрировано, что в когорте пациентов с ДКМП частота устойчивых форм ФП составляет 27,8%; ФП ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистой смертности (ОР 3,99; 95% ДИ: 1,67-8,59; $p = 0,0001$). Развитие ФП у пациентов со сниженной толерантностью к физической нагрузке или с расширенным QRS комплексом позволяет выделить группу пациентов высокого риска для своевременного проведения стратегии ритм-контроля. Возможно, у пациентов с ДКМП следует рассматривать раннюю стратегию контроля ритма (при пароксизмальной или персистирующей ФП) с применением катетерного лечения аритмии, однако преимущества такой тактики в профилактике сердечно-сосудистой смертности требуют весомых доказательств в многоцентровых исследованиях. Также необходимо проведение дальнейших исследований с целью изучения предикторов эффективности терапии контроля ритма для выявления пациентов, которые могут получить наибольшую пользу от кардиоверсии или катетерной абляции ФП.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:501. doi:10.1038/nrcardio.2016.114.
- Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015;386:154-62. doi:10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Weng LC, Preis SR, Hulme OL, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2018;137:1027-38. doi:10.1161/circulationaha.117.031431.
- Webster-Clark M, Lund JL, Stürmer T, et al. Reweighting Oranges to Apples: Transported RE-LY Trial Versus Nonexperimental Effect Estimates of Anticoagulation in Atrial Fibrillation. *Epidemiology*. 2020;31(5):605-13. doi:10.1097/ede.0000000000001230.
- Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, et al. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2016;129:1278-87. doi:10.1016/j.amjmed.2016.06.045.
- Li Z, Chen P, Li C, et al. Genetic arrhythmias complicating patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020;17(2):305-12. doi:10.1016/j.hrthm.2019.09.012.
- Towbin JA. Genetic arrhythmias complicating patients with dilated cardiomyopathy: How it happens. *Heart Rhythm*. 2020;17(2):313-4. doi:10.1016/j.hrthm.2019.10.019.
- Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, et al. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the ESC. *Eur Heart J*. 2018;39:1784-93. doi:10.1093/eurheartj/ehx819.
- Buckley BJR, Harrison SL, Gupta D, et al. Atrial Fibrillation in Patients With Cardiomyopathy: Prevalence and Clinical Outcomes From Real-World Data. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e021970. doi:10.1161/jaha.121.021970.

10. Barrett KMS, Cirulli ET, Bolze A, et al. Cardiomyopathy prevalence exceeds 30% in individuals with TTN variants and early atrial fibrillation. *Genetics in Medicine*. 2023;25(4): 100012. doi:10.1016/j.gim.2023.100012.
11. McNair WP, Sinagra G, Taylor MR, et al. SCN5A mutations associate with arrhythmic dilated cardiomyopathy and commonly localize to the voltage-sensing mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2160-8. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.084.
12. Vad OB, Paludan-Müller C, Ahlberg G, et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2020;9(2):372-83. doi:10.3390/jcm9020372.
13. Aleksova A, Merlo M, Zecchin M, et al. Impact of atrial fibrillation on outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. *Clin Med Res*. 2010;8:142-9. doi:10.3121/cmr.2010.908.
14. Tuomainen PO, Magga J, Fedacko J, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy and chronic atrial fibrillation. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34:133-7. doi:10.1111/cpf.12075.
15. Dziewięcka E, Gliniak M, Winiarczyk M, et al. The burden of atrial fibrillation and its prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy. *Kardiologia Polska*. 2020;78(1):37-44. doi:10.33963/KP.15046.
16. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
17. Peters S, Johnson R, Fatkin D, et al. Familial Dilated Cardiomyopathy. *Heart Lung Circ*. 2020;29(4):566-74. doi:10.1016/j.hlc.2019.11.018.
18. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021;42(5):507] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-7] [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021;42(40):4194]. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
19. Petretta M, Pirozzi F, Sasso L, et al. Review and metaanalysis of the frequency of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2011;108:1171-6. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.022.
20. Tayal U, Buchan RJ, Whiffin N, et al. Clinical and genetic characteristics of familial dilated cardiomyopathy in a large UK prospective cohort. *Heart*. 2016;102:A103-4. doi:10.1136/heartjnl-2016-309890.143.
21. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:127-39. doi:10.1007/s00392-016-1033-6.
22. Baban A, Lodato V, Parlapiano G, et al. Myocardial and Arrhythmic Spectrum of Neuro-muscular Disorders in Children. *Biomolecules*. 2021;11(11):1578. doi:10.3390/biom11111578.
23. Nuzzi V, Cannatà A, Manca P, et al. Atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy: Outcome prediction from an observational registry. *International Journal of Cardiology*. 2021;323:140-7. doi:10.1016/j.ijcard.2020.08.062.