

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ АССОЦИИРОВАНО С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ ПРИ НЕОПЕРИРОВАННОМ ДЕГЕНЕРАТИВНОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ

**В.И. Сафарян<sup>1</sup>, И.В. Зотова<sup>2,3</sup>, О.С. Королева<sup>2</sup>, Т.А. Типтева<sup>2</sup>, Д.А. Затейщиков<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 17» Департамента здравоохранения г. Москвы

Дегенеративный аортальный стеноз (ДАС) может сопровождаться развитием ремоделирования левого предсердия (ЛП). В проспективное исследование включены 383 больных (33,9% мужчин) в возрасте  $78,9 \pm 0,40$  года с ДАС (незначительный стеноз – 18,3%, умеренный – 30,8, тяжелый – 50,9%). Больные не подвергались хирургической коррекции порока. Для оценки морфофункционального состояния ЛП использовали размер и объем ЛП, отношение скорости трансмитрального потока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (Е/е). Средний период наблюдения составил  $603,9 \pm 24,57$  дня. Оценивали общую смертность. Регистрацию исходов осуществляли на основании телефонного контакта. При проведении многофакторного регрессионного анализа (модель Кокса) выявлена независимая ассоциация ремоделирования ЛП с риском смерти: увеличение размера ЛП  $\geq 45$  мм (ОШ 1,6, ДИ 1,06–2,37,  $p=0,026$ ) и увеличение отношения Е/е  $> 15$  (ОШ 1,6, ДИ 1,08–2,39,  $p=0,021$ ). С риском смерти были также ассоциированы снижение клиренса креатинина  $< 45$  мл/мин (ОШ 1,7, ДИ 1,10–2,60,  $p=0,016$ ), площадь аортального клапана (ОШ 0,4, ДИ 0,26–0,74,  $p=0,002$ ) и снижение фракции выброса левого желудочка  $< 40\%$  (ОШ 1,7, ДИ 1,02–2,71,  $p=0,042$ ). При анализе выживаемости методом Каплана–Мейера отношение Е/е  $> 15$  и размер ЛП  $\geq 45$  мм достоверно ассоциировались с увеличением риска общей смертности ( $p < 0,0001$  LogRank=14,5 и  $p < 0,0001$  LogRank=18,2 соответственно). Площади под ROC-кривой увеличенного размера ЛП  $\geq 45$  мм и отношения Е/е  $> 15$  составили 0,62 и 0,61 соответственно. У больных с ДАС показатели ремоделирования ЛП – размер ЛП  $\geq 45$  мм и увеличение отношения Е/е  $> 15$  – ассоциированы с неблагоприятным прогнозом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дегенеративный аортальный стеноз (ДАС), размер ЛП, отношение Е/е.

## THE LEFT ATRIUM REMODELING IS ASSOCIATED WITH ADVERSE OUTCOMES IN UNOPERATED DEGENERATIVE AORTIC STENOSIS

**V.I. Safaryan<sup>1</sup>, I.V. Zotova<sup>2,3</sup>, T.A. Tipteva<sup>2</sup>, O.S. Koroleva<sup>2</sup>, D.A. Zateyshchikov<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup> Municipal Clinical Hospital No. 51 of the Moscow Municipal Department of Healthcare, Moscow

<sup>2</sup> Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> Municipal Clinical Hospital No. 17 of the Moscow Municipal Department of Healthcare, Moscow

Degenerative aortic stenosis (DAS) may be accompanied by remodeling of the left atrium (LA). The aim of the study was to assess the effect of the morpho-functional parameters of the LA remodeling on the prognosis of patients with DAS. The prospective study included 383 patients (men – 33.9% of patients), aged  $78.9 \pm 0.40$  years, with DAS (mild – 18.3%, moderate – 30.8%, severe – 50.9%). The patients did not undergo a surgical correction of the defect. The LA morpho-functional state was estimated by the LA size/volume and the ratio of the rate of the transmitral flow to the rate of the early diastolic movement of the fibrous mitral valve ring (E/e ratio). The average follow-up period was  $603.9 \pm 24.57$  days. The general mortality was assessed. The information on the outcomes was collected by telephone contacts. Multivariate Cox-regression analyses showed that the LA remodeling was independently associated with the death risk: an increase in the LA size  $\geq 45$  mm (OR 1.6, CI 1.06–2.37,  $p=0.026$ ) and an increase in the E/e ratio  $> 15$  (OR 1.6, CI 1.08–2.39,  $p=0.021$ ). Another risk factor was a decrease in the creatinine clearance  $< 45$  ml/min (OR 1.7, CI 1.10–2.60,  $p=0.016$ ), area of the aortic valve (OR 0.4, CI 0.26–0.74,  $p=0.002$ ) and a decrease in the left ventricular ejection fraction  $< 40\%$  (OR 1.7, CI 1.02–2.71,  $p=0.042$ ). The Kaplan-Meier survival analysis showed that the E/e ratio  $> 15$  and the LA size  $\geq 45$  mm were statistically significantly associated with an increased risk of the general mortality ( $p < 0.0001$ , LogRank=14.5 and  $p < 0.0001$ , LogRank=18.2, respectively). The areas under the ROC curves for the increased LA size  $\geq 45$  mm and the E/e ratio  $> 15$  were 0.62 and 0.61, respectively. Thus, the indices of the LA remodeling – the LA size  $\geq 45$  mm and the E/e ratio  $> 15$  – are associated with a poor outcome in patients with DAS.

**KEYWORDS:** degenerative aortic stenosis, left atrial size, E/e ratio.

Дегенеративный (кальцинированный, сенильный) аортальный стеноз (ДАС) ассоциирован с развитием структурного ремоделирования сердца: в ответ на увеличение постнагрузки развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), снижается релаксация и увеличивается давление наполнения ЛЖ, что в совокупности приводит к дилатации и ремоделированию левого предсердия (ЛП) и снижению его сократимости [1]. Известно, что даже после хирургической коррекции ДАС уменьшается масса миокарда, но не изменяются размеры ЛП, объем и фракция выброса (ФВ) ЛЖ, сохраняется увеличенное отношение скорости трансмитрального потока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (E/e) [2]. Данные факты свидетельствуют о том, что длительно существующая повышенная нагрузка приводит к морфофункциональному ремоделированию миокарда предсердий и развитию интерстициального фиброза. Все эти изменения являются и субстратом, и триггером развития мерцательной аритмии (МА) [3], присоединение которой значительно ухудшает прогноз больных с ДАС, при этом прогностическое значение ремоделирования ЛП относительно мало изучено.

Цель работы – оценить влияние морфофункциональных параметров ремоделирования ЛП на прогноз больных с ДАС.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 383 больных (33,9% мужчин), госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения Городских клинических больниц № 51 и № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы. Все больные имели ДАС, диагностированный по данным трансоракальной эхокардиографии (ЭхоКГ). ДАС устанавливался при площади аортального клапана (АК)  $\leq 2,0$  см<sup>2</sup>. Все больные лечились консервативно и не подвергались хирургической коррекции порока.

Характеристика больных ДАС по данным клинического обследования представлена в таблице 1. Средний возраст составил  $78,9 \pm 0,40$  года. По степени ДАС больные распределялись следующим образом: с незначительной степенью – 70 (18,3%) больных, с умеренной – 118 (30,8%), с тяжелой – 195 (50,9%). Все больные лечились консервативно и не подвергались хирургической коррекции порока. 374 (97,7%) пациентов страдали артериальной гипертензией, 252 (65,8%) – ишемической болезнью сердца. 162 (42,3%) больных перенесли инфаркт миокарда, 63 (16,4%) – ишемический инсульт. У 188 (49,1%) регистрировалась застойная хроническая сердечная недостаточность (ЗХСН), 93 (24,3%) имели сахарный диабет, 78 (20,4%) – атеросклероз периферических артерий. У 191 (49,9%) больного была диагностирована мерцательная аритмия (МА). Наличие МА устанавливали на основании данных анамнеза, осмотра, стандартной ЭКГ покоя.

Таблица 1

Характеристика больных ДАС (n=383)	
Параметр	Вся группа (n=383)
Пол мужской, n (%)	130 (33,9)
Возраст, лет	$78,9 \pm 0,40$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$29,2 \pm 0,27$
Мерцательная аритмия, n (%)	191 (49,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	374 (97,7)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	252 (65,8)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	162 (42,3)
Застойная ХСН, n (%)	188 (49,1)
Инсульт в анамнезе, n (%)	63 (16,4)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	93 (24,3)
Периферический атеросклероз, n (%)	78 (20,4)
Клиренс креатинина, мл/мин	$50,4 \pm 1,13$
ФВ ЛЖ, %	$59,1 \pm 0,81$
Диаметр ЛП, мм	$43,6 \pm 0,32$
Объем ЛП, мл	$89,3 \pm 1,65$
Площадь АК, см <sup>2</sup>	$1,0 \pm 0,02$
Степень ДАС, n (%): незначительная / умеренная / тяжелая	70 (18,3) / 118 (30,8) / 195 (50,9)

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, АК – аортальный клапан.

Не включались больные с двустворчатым аортальным клапаном (АК), другой значимой клапанной патологией (митральный стеноз, тяжелая митральная недостаточность, тяжелая аортальная недостаточность), ревматическим генезом порока, а также в случае невозможности контакта с больным после выписки из стационара. В ходе наблюдения посредством телефонного контакта регистрировали смерть от любой причины, собирали информацию о принимаемых лекарственных препаратах.

**Трансторакальное ЭхоКГ-исследование** проводили на ультразвуковом аппарате LogicP6 фирмы GeneralElectric (США). Тяжесть ДАС оценивали по площади АК согласно уравнению непрерывности с использованием диаметра выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ), интегралов линейной скорости кровотока (VTI) в ВТЛЖ и на АК [4; 5]. Площадь АК 1,5–2,0 см<sup>2</sup> соответствовала незначительной степени, 1,0–1,5 см<sup>2</sup> – умеренной, а <1,0 см<sup>2</sup> – тяжелой степени стеноза согласно обновленным совместным рекомендациям европейского общества сердечно-сосудистой визуализации и американского общества эхокардиографии от 2017 г. [6].

В качестве параметров ремоделирования ЛП оценивали размер ЛП (из парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ), объем ЛП (вычисляли методом площадь-длина из апикальной 4- и 2-камерных позиций), в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии оценивали систолическое движение кольца митрального клапана в латеральной позиции и рассчитывали отношение скорости трансмитрального потока (пик E) к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (отношение E/e). Значимыми считали увеличение отношения E/e >15 и расширение ЛП ≥45 мм.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 22.0. Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для анализа применяли

ных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки ( $M \pm m$ ). Для оценки достоверности их различия использовали непараметрический тест Mann–Whitney. Дискретные величины сравнивали по критерию  $\chi^2$  Пирсона. Показатели, связь которых с исходами носила достоверный характер при однофакторном регрессионном анализе, включены в многофакторный регрессионный анализ в модели Кокса, проводимый пошаговым методом с включением переменных при  $p < 0,05$ . Анализ выживаемости и влияющих на нее факторов проводили методом Kaplan–Meier с использованием статистического критерия LogRank. Оценку предикторного значения величин выполняли путем построения ROC-кривой и вычисления площади под кривой (AUC). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего зарегистрировано 132 (34,5%) случая смерти от любой причины. Основная причина смерти – декомпенсация ХСН (45,9%), далее – инфаркт миокарда (14,3%) и инсульт (9,0%), внезапная сердечная смерть (6,8%), ТЭЛА (3,8%) и ИБС (4,5%), смерть от других причин зарегистрирована в 15,8% случаев.

Сравнительная характеристика больных в зависимости от исхода (смерть от любой причины) представлена в таблице 2. В группе с неблагоприятным прогнозом пациенты были старше ( $p=0,018$ ), у них чаще встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе ( $p < 0,0001$  и  $0,011$  соответственно), а также ЗХСН ( $p < 0,0001$ ). Умершие пациенты чаще имели тяжелую степень ДАС (68,2% по сравнению с 41,8%,  $p < 0,0001$ ), сниженную (<40%) ФВ ЛЖ (23,5% по сравнению с 8,8%,  $p < 0,0001$ ), более тяжелую степень гипертрофии ЛЖ, оцененную по индексу массы миокарда ЛЖ ( $p < 0,0001$ ), и более выраженную степень почечной дисфункции. Функцию почек оценивали по величине клиренса креатинина (КК), рассчитанного по формуле Кокрофта–Голта. Средние значения КК составили  $53,7 \pm 1,46$  мл/мин в группе благоприятного прогноза, и  $44,4 \pm 1,63$  мл/мин в группе неблагоприятного прогноза ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 2

Характеристика больных ДАС в зависимости от исхода (n=383)			
Параметр	Группа с благоприятным исходом (n=251)	Группа с неблагоприятным исходом (n=132)	P
Пол мужской, n (%)	89 (35,5)	41 (31,1)	Н/д
Возраст, лет	78,2±0,50	80,3±0,62	0,018
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,6±0,33	28,6±0,46	Н/д
Мерцательная аритмия, n (%)	124 (49,4)	67 (50,8)	Н/д
Артериальная гипертензия, n (%)	245 (97,6)	129 (97,7)	Н/д
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	145 (62,5)	107 (83,6)	<0,0001

Окончание таблицы 2

Инфаркт миокарда, n (%)	85 (33,9)	77 (58,3)	0,011
Застойная ХСН, n (%)	96 (38,2)	92 (69,7)	<0,0001
Инсульт, n (%)	37 (14,7)	26 (19,7)	Н/д
Сахарный диабет, n (%)	57 (22,7)	36 (27,3)	Н/д
АПА, n (%)	48 (19,1)	30 (22,7)	Н/д
иАПФ, n (%)	219 (87,3)	105 (79,5)	0,035
β-блокаторы, n (%)	209 (83,3)	106 (80,3)	Н/д
Диуретики, n (%)	151 (60,6)	101 (77,1)	0,001
Статины, n (%)	136 (54,4)	59 (44,7)	0,045
Аспирин, n (%)	165 (72,7)	94 (77,0)	Н/д
Антикоагулянты, n (%)	63 (25,1)	6 (4,6)	<0,0001
КК, мл/мин	53,7±1,46	44,4±1,63	<0,0001
КК менее 45, n (%)	101 (40,6)	75 (56,8)	0,02
ФВ ЛЖ, %	61,5±0,91	54,5±1,54	<0,0001
ФВ ЛЖ <40%, n (%)	22 (8,8)	31 (23,5)	<0,0001
Индекс ММЛЖ	129,6±2,80	153,1±4,74	<0,0001
Диаметр ЛП, мм	42,6±0,38	45,4±0,57	<0,0001
ЛП более 45, n (%)	88 (35,2)	75 (56,8)	<0,0001
Объем ЛП, мл	86,6±2,00	94,5±2,84	0,022
Площадь АК, см <sup>2</sup>	1,10±0,03	0,81±0,04	<0,0001
Степень АС, n(%)			
незначительная	57 (22,7)	13 (9,8)	<0,0001
умеренная	89 (35,5)	29 (22,0)	
тяжелая	105 (41,8)	90 (68,2)	
Е/е лат.	11,2±0,31	14,7±0,78	<0,0001
Е/е >15, n (%)	42 (16,7)	49 (37,1)	<0,0001

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, АПА – атеросклероз периферических артерий, КК – клиренс креатинина, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, АК – аортальный клапан, Е/е – отношение скорости трансмитрального потока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии.

Параметры, характеризующие морфофункциональное состояние ЛП, достоверно различались между группами: выявлено увеличение размера ( $p<0,0001$ ) и объема ЛП ( $p=0,022$ ), увеличение отношения Е/е ( $p<0,0001$ ) среди умерших пациентов. У них чаще регистрировались значимое расширение ЛП  $\geq 45$  мм (56,8% по сравнению с 35,2%,  $p<0,0001$ ) и увеличение отношения Е/е  $>15$  (37,1% по сравнению с 16,7%,  $p<0,0001$ ).

Выявлены достоверные различия по лекарственной терапии: умершие пациенты чаще получали диуретики (77,1% по сравнению с 60,6%,  $p=0,001$ ), реже – статины (44,7% по сравнению с 54,4%,  $p=0,045$ ), ингибиторы АПФ (79,5% по сравнению с 87,3%,  $p=0,035$ ) и антикоагулянты (4,6% по сравнению с 25,1%,  $p<0,0001$ ). Антикоагулянты ( $n=69$ ) в подавляющем числе случаев назначались в связи с МА – 65 пациентов, остальные 4 случая – для вторич-

ной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Обращает на себя внимание крайне низкая частота приема антикоагулянтов в течение проспективного наблюдения. Согласно стратификационной шкале CHA2DS2-VASc подавляющее большинство (99,5%) включенных в исследование больных с МА имели высокий риск развития инсульта ( $\geq 2$  баллов у мужчин и  $\geq 3$  баллов у женщин), что требовало обязательного назначения антикоагулянтной терапии. Тем не менее антикоагулянты принимали всего 34% ( $n=65$  из 191 пациента). Между больными, получавшими и не получавшими антикоагулянты, по большинству клинических показателей значимых различий выявлено не было. Сравнительный анализ показывает, что назначение или не назначение антикоагулянтов определялось не медицинскими причинами (предположительно доступностью антикоагулянтной терапии или возмож-

ностью контроля МНО). По нашему мнению, такое «случайное» назначение препаратов, оказывающих принципиальное влияние по прогнозу больных с МА, может объяснять отсутствие влияния данной аритмии на смертность в изученной группе больных (ОШ 1,1, ДИ 0,69–1,61,  $p=n/d$ ).

При проведении однофакторного регрессионного анализа выявлена достоверная ассоциация с общей смертностью для следующих параметров (табл. 3): возраст (ОШ 1,1), ИБС (ОШ 3,1) или ИМ в анамнезе (ОШ 1,8), наличие ЗХСН (ОШ 3,3), снижение ФВ ЛЖ <40% (ОШ 3,2), КК (ОШ 0,97), снижение КК <45 мл/мин (ОШ 1,9), объем ЛП (ОШ 1,01), размер ЛП (ОШ 1,1), увеличение размера ЛП  $\geq 45$  мм (ОШ 2,4), отношение Е/е >15 (ОШ 3,1), площадь АК в см<sup>2</sup> (ОШ 0,2), тяжелая степень

ДАС (ОШ 3,0), индекс массы миокарда ЛЖ (ОШ 1,01), терапия антикоагулянтами (ОШ 0,1), ингибиторами АПФ (ОШ 0,6) и диуретиками (ОШ 2,2).

В многофакторный анализ были включены не все перечисленные параметры. Среди потенциально зависимых факторов выбирали параметр, наиболее значимо влияющий на прогноз в однофакторном анализе. Например, ИБС, а не ИМ в анамнезе, наличие ЗХСН, а не прием диуретиков, КК <45, а не среднее значение КК, увеличение размера ЛП  $\geq 45$  мм, а не средние значения его размера и объема. Учитывая «случайный» характер назначения антикоагулянтов (не по медицинским причинам), данный параметр также исключили из многофакторного анализа, хотя добавление его никак не изменяло результаты.

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с общей смертностью						
Параметр	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ (регрессия Кокса)		
	ОШ	ДИ	p	ОШ	ДИ	p
Возраст, лет	1,1	1,01–1,11	0,01	–	–	Н/д
Ишемическая болезнь сердца	3,1	1,79–5,24	<0,0001	–	–	Н/д
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,8	1,11–3,03	0,017	–	–	–
Застойная ХСН	3,3	2,05–5,23	<0,0001	–	–	Н/д
ФВ ЛЖ <40, %	3,2	1,76–5,76	<0,0001	1,7	1,02–2,71	0,042
ЛП, объем, мл	1,01	1,001–1,014	0,023	–	–	–
ЛП, размер, мм	1,1	1,04–1,11	<0,0001	–	–	–
Размер ЛП $\geq 45$ мм	2,4	1,57–3,73	<0,0001	1,6	1,06–2,37	0,026
КК, мл/мин	0,97	0,96–0,99	<0,0001	–	–	–
КК <45	1,9	1,26–2,96	0,003	1,7	1,10–2,60	0,016
Е/е >15	3,1	1,91–5,10	<0,0001	1,6	1,08–2,39	0,021
ДАС, см <sup>2</sup>	0,2	0,13–0,37	<0,0001	0,4	0,26–0,74	0,002
АС тяжелой степени	3,0	1,91–4,64	<0,0001	–	–	–
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	1,01	1,005–1,014	<0,0001	–	–	Н/д
Антикоагулянты	0,1	0,06–0,34	<0,0001	–	–	–
иАПФ	0,6	0,32–0,99	0,049	–	–	Н/д
Статины	0,7	0,44–1,04	Н/д	–	–	–
Диуретики	2,2	1,35–3,53	0,001	–	–	–

Согласно данным многофакторного анализа (регрессия Кокса) параметры морфофункционального ремоделирования ЛП являются факторами, независимо ассоциированными с риском смерти от всех причин: размер ЛП  $\geq 45$  мм (ОШ 1,6) и отношение Е/е >15 (ОШ 1,6) (табл. 3). Другими независимыми предикторами оказались снижение КК <45 мл/мин (ОШ 1,7), площадь АК (ОШ 0,4) и снижение ФВ ЛЖ <40% (ОШ 1,7).

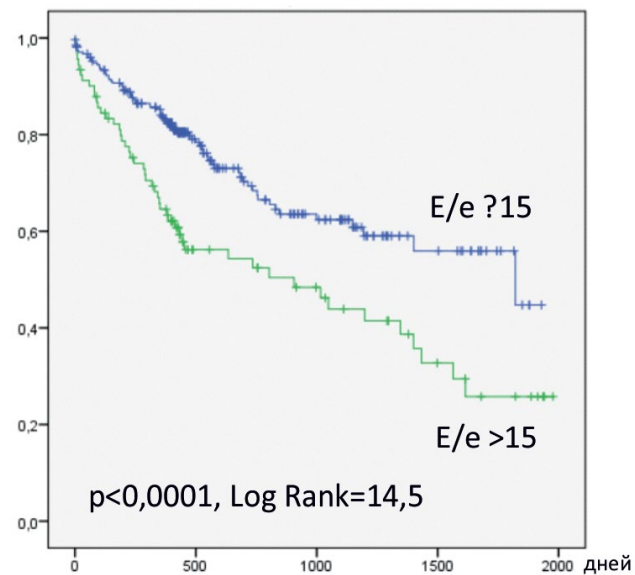
При анализе выживаемости методом Каплана–Мейера отношение Е/е >15 и размер ЛП  $\geq 45$  мм достоверно

ассоциировались с увеличением риска смерти от всех причин ( $p<0,0001$  LogRank=14,5 и  $p<0,0001$  LogRank=18,2 соответственно) (рис. 1).

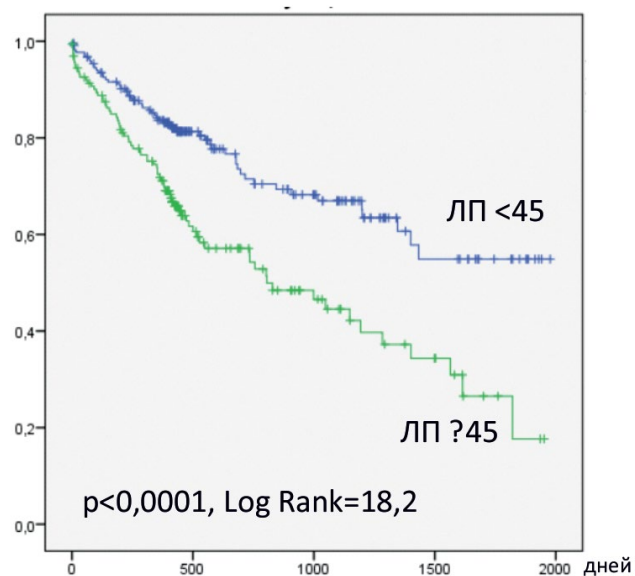
Для выявления прогностической значимости параметров, характеризующих морфофункциональные изменения ЛП, проведен анализ с помощью ROC-кривых. В целом прогностическая значимость тестов оценена как средняя. Для увеличения размера ЛП  $\geq 45$  мм площадь под ROC-кривой составила 0,62, данный параметр характеризовался относительно невысокими

чувствительностью (56,8%) и специфичностью (64,8%), предсказательная положительная ценность составила только 32%, предсказательная отрицательная ценность – 62,5%. Для отношения  $E/e > 15$  прогностическая ценность составила 0,61, чувствительность и специфичность составляют 39,5 и 82,7% соответственно, предсказательная положительная ценность – 19,5%, предсказательная отрицательная ценность – 60%.

**Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана–Мейера**  
**А:** выживаемость больных с ДАС в зависимости от величины отношения скорости трансмитрального потока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (отношение  $E/e$ );  
**Б:** выживаемость больных с ДАС в зависимости от размера левого предсердия (ЛП)



**А**



**Б**

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе продемонстрирована независимая ассоциация параметров морфофункционального ремоделирования ЛП с риском развития неблагоприятного исхода. Выявлены два таких параметра: увеличение отношения скорости трансмитрального потока к скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (отношение  $E/e$ )  $> 15$  и увеличение размера ЛП  $\geq 45$  мм.

Скорость трансмитрального потока (пик  $E$ ) отображает градиент давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу, зависит от скорости расслабления ЛЖ и давления в ЛП. Скорость раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (пик  $e$ ) отображает расслабление ЛЖ и давление наполнения ЛЖ. Соотношение  $E/e$  позволяет скорректировать влияние эффекта расслабления ЛЖ на трансмитральную скорость потока  $E$ , что позволяет оценивать давление наполнения ЛЖ и давление в ЛП. Соотношение  $E/e > 15$  показало себя как достоверный признак повышенного давления в ЛЖ и ЛП, а следовательно, и ремоделирования ЛП [15], а также как значимый предиктор сердечно-сосудистых событий и смерти у пациентов с МА и без нее [16–18]. Размер ЛП отражает суммарный эффект повышенного давления наполнения ЛЖ. По данным литературы, увеличенный размер ЛП является независимым предиктором смерти, сердечной недостаточности, ишемического инсульта [19–22]. В целом ряде работ ранее было продемонстрировано, что увеличенный размер ЛП является независимым фактором риска развития МА [23].

Мы предполагаем, что развитие бессимптомной МА представляется наиболее вероятным объяснением выявленной в работе ассоциации параметров морфофункционального ремоделирования ЛП с риском развития неблагоприятного исхода. При включении в исследование и в периоде проспективного наблюдения не проводился активный поиск бессимптомной МА.

Диагностика МА у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями является трудной задачей. Облегчить ее способно использование разного рода предикторов развития аритмии, на основании выявления которых можно отбирать больных для выполнения более тщательного поиска МА (неоднократное длительное мониторирование ЭКГ, использование приборов самостоятельной регистрации ЭКГ и т.д.). Например, такого рода предиктором для больных ГКМП является диаметр ЛП  $> 45$  мм, по достижении которого частота МА возрастает, что нашло отражение в клинических рекомендациях (при диаметре ЛП  $> 45$  мм рекомендуется проведение 48-часового мониторирования ЭКГ каждые 6–12 месяцев для выявления МА) [24].

Подобных рекомендаций для больных с ДАС в настоящее время нет, систематических исследований

по поиску у них предикторов МА не проводилось. Мы предполагаем, что в этой пилотной работе впервые выявлены потенциальные предикторы развития МА у больных с ДАС: увеличение размера ЛП  $\geq 45$  мм и увеличение отношения  $E/e' > 15$ . Предсказательная ценность данных параметров для оценки риска смерти средняя (площади под ROC-кривыми 0,62 и 0,61 соответственно). К сожалению, оценить предсказательную ценность данных параметров для развития МА в нашей работе невозможно, так как нет данных о распро-

странности бессимптомной формы аритмии среди больных с ДАС, включенных в наше исследование.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ДАС показатели ремоделирования ЛП – размер ЛП  $\geq 45$  мм и увеличение отношения  $E/e' > 15$  – ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Возможным объяснением данной ассоциации является повышенный риск развития МА. Требуется дальнейшие исследования для оценки предсказательной ценности измерения указанных параметров у больных с ДАС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. O'Connor K. et al. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis // *Eur J Echocardiogr.* 2011. Vol. 12. No. 4. P. 299–305.
2. Poulin F. et al. Left atrial phasic function and its association with atrial fibrillation in patients after transcatheter aortic valve implantation // *Can J Cardiol.* 2017. Vol. 33. No. 7. P. 925–932.
3. Tsang T.S. et al. Left atrial volume: Important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women // *Mayo Clin Proc.* 2001. Vol. 76. No. 5. P. 467–475.
4. Otto C.M., Pearlman A.S. Doppler echocardiography in adults with symptomatic aortic stenosis. Diagnostic utility and cost-effectiveness // *Arch Intern Med.* 1988. Vol. 148. No. 12. P. 2553–2560.
5. Baumgartner H. et al. Determination of aortic valve area by Doppler echocardiography using the continuity equation: A critical evaluation // *Cardiology.* 1990. Vol. 77. No. 2. P. 101–111.
6. Baumgartner H. et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr.* 2017. Vol. 30. No. 4. P. 372–392.
7. Vahanian A. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *G Ital Cardiol (Rome).* 2013. Vol. 14. No. 3. P. 167–214.
8. Pellikka P.A. et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up // *Circulation.* 2005. Vol. 111. No. 24. P. 3290–3295.
9. Greve A.M., Gerds E., Boman K. et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: The Simvastatin and Ezetimibe in aortic stenosis study // *International Journal of Cardiology.* 2013. Vol. 166. No. 1. P. 72–76.
10. Grimard B.H., Safford R.E., Burns E.L. Aortic stenosis: Diagnosis and treatment // *American Family Physician.* 2016. Vol. 93. No. 5.
11. Arantini G., Mojoli M., Windecker S. et al. Prevalence and impact of atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement // *An Analysis From the SOURCE XT Prospective Multicenter Registry.* 2016. Vol. 9. No. 9. P. 937–946.
12. Mamas M.A. et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure // *Eur J Heart Fail.* 2009. Vol. 11. No. 7. P. 676–683.
13. Schulenberg R. et al. Chronic atrial fibrillation is associated with reduced survival after aortic and double valve replacement // *Ann Thorac Surg.* 2010. Vol. 89. No. 3. P. 738–744.
14. Levy F. et al. Prognostic value of preoperative atrial fibrillation in patients with aortic stenosis and low ejection fraction having aortic valve replacement // *Am J Cardiol.* 2006. Vol. 98. No. 6. P. 809–811.
15. Nagueh S.F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016. Vol. 17. No. 12. P. 1321–1360.
16. Wang J.N. et al. Left ventricular filling pressure by septal and lateral  $E/e'$  equally predict cardiovascular events in the general population // *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017. Vol. 33. No. 5. P. 653–661.
17. Iwahashi N. et al.  $E/e'$  two weeks after onset is a powerful predictor of cardiac death and heart failure in patients with a first-time ST elevation acute myocardial infarction // *J Am Soc Echocardiogr.* 2012. Vol. 25. No. 12. P. 1290–1298.

18. Acil T. et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure // *Int J Cardiol.* 2005. Vol. 103. No. 2. P. 175-181.
19. Takemoto Y. et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients  $\geq 65$  years of age with well-preserved left ventricular systolic function // *Am J Cardiol.* 2005. Vol. 96. No. 6. P. 832-836.
20. Benjamin E.J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study // *Circulation.* 1995. Vol. 92. No. 4. P. 835-841.
21. Мурсалимова А.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Особенности течения изолированного аортального стеноза у женщин // *Проблемы женского здоровья.* 2013. Т. 8. № 4. С. 33-42.
22. Мурсалимова А.И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Кальцинированный аортальный клапан // *Доктор.Ру.* 2013. № 2 (80). С. 5-10.
23. Fatema K. et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: A prospective study // *Eur J Echocardiogr.* 2009. Vol. 10. No. 2. P. 282-286.
24. Elliott P.M. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J.* 2014. Vol. 35(39). P. 2733-2779.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сафарян Вахтанг Иванович**, врач-терапевт, ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» ДЗ г. Москвы, e-mail: vahtang1985@yandex.ru, тел.: +7 (926) 922 81 97;

**Зотова Ирина Вячеславовна**, к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва; врач-кардиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» ДЗ г. Москвы, г. Москва, e-mail: irinazotova@bk.ru, тел.: +7 (926) 557 30 49;

**Королева Ольга Сергеевна**, к.м.н., ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва, e-mail: olgakoroleva@hotmail.com, тел.: +7 (916) 136 92 76;

**Типтева Татьяна Алексеевна**, аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва, e-mail: t.buryakina@yandex.ru, тел.: +7 (903) 299 72 27;

**Затейщиков Дмитрий Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» ДЗ г. Москвы; заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, г. Москва; врач-кардиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» ДЗ г. Москвы, г. Москва, e-mail: dz@bk.ru, тел.: +7 (903) 799 28 71.