

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Соловьев Д.А.

*Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Н.П. Митьковская*

*Белорусский государственный медицинский университет,  
Кафедра кардиологии и внутренних болезней*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, пароксизмальная и персистирующая фибрилляция предсердий, биохимические предикторы.

**Резюме.** Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из самых частых нарушений сердечного ритма, встречающихся в клинической практике. Метаболический синдром (МС) – пандемия XXI века, определяющая риск и развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, ФП. Наличие МС ассоциировано с комплексом клинико-метаболических нарушений и изменений со стороны биохимических параметров крови. В статье приведены результаты изучения особенностей основных биохимических показателей плазмы крови у пациентов с ФП и МС, а также результаты поиска факторов риска пароксизмальной и персистирующей ФП среди данных параметров. Установлено, что у пациентов, имеющих МС повышение уровня HbA1c, гипертриглицеридемия увеличивают вероятность развития как персистирующей, так и пароксизмальной ФП. Снижение уровня холестерина ЛПВП, гиперкалиемия, гипонатриемия у пациентов с МС ассоциированы с увеличением вероятности развития только персистирующей ФП. Определение уровня HbA1c, триглицеридов, холестерина ЛПВП, концентрации ионов K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> в плазме крови у пациентов с МС и установленным эпизодом ФП позволит прогнозировать тип ФП: пароксизмальная или персистирующая.

**Keywords:** metabolic syndrome, and persistent atrial fibrillation, biochemical predictors.

**Summary.** Atrial fibrillation (AF) - one of the most frequent cardiac arrhythmia encountered in clinical practice. Metabolic syndrome (MS) - the pandemic of the XXI century, defining the risk and the development of cardiovascular disease, in particular, AF. The presence of MS is associated with a complex clinical and metabolic disorders and changes in blood biochemical parameters. The paper presents the results of the study of the main features of blood plasma biochemical parameters in patients with AF and MS, and the results of the search of paroxysmal and persistent AF risk factors among these parameters. It was found that in patients with MS an increase of HbA1c, hypertriglyceridemia increase the chance of persistent and paroxysmal AF developing. Reduced HDL cholesterol levels, hyperkalemia, hyponatremia in patients with the metabolic syndrome are associated with an increased chance of persistent AF developing only. Determining the level of HbA1c, triglycerides, HDL cholesterol, the concentration of K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> in blood plasma of patients with MS and AF set episode may predict the type of AF: paroxysmal or persistent.

**Актуальность.** Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых часто встречающихся в клинической практике видов нарушений сердечного ритма, на долю которого приходится треть госпитализаций по поводу аритмий. При наличии ФП резко ухудшается качество жизни пациентов, возрастает риск тромбоэмболических осложнений и показатели

смертности от сердечной патологии по сравнению с лицами, имеющими синусовый ритм [1].

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность метаболических нарушений, базисными из которых являются абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность периферических тканей организма, которые приводят к развитию сахарного диабета (СД) 2-го типа, а также сердечно-сосудистых заболеваний [2, 3]. МС выступает как благоприятный фон для реализации факторов риска развития ФП, так и значимым фактором риска ФП. Однако, на сегодняшний день вопрос о том, является ли МС самостоятельным фактором риска ФП или данный риск складывается из отдельных компонентов МС, остаётся дискуссионным [4, 5]. Наличие МС ассоциировано с комплексом клинико-метаболических нарушений в организме и соответствующих изменений со стороны биохимических параметров крови.

В соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2010) с учетом течения и длительности аритмии выделяют 5 типов ФП: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительная персистирующая и постоянная. Любой первый эпизод ФП считают впервые выявленной ФП независимо от длительности и тяжести симптомов. При пароксизмальной ФП синусовый ритм восстанавливается самостоятельно, обычно в течение 48 ч. Хотя пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 дней. При персистирующей ФП длительность эпизода ФП превышает 7 дней, при этом для восстановления ритма необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия. Диагноз длительной персистирующей ФП устанавливают, если персистирующая ФП продолжается в течение  $\geq 1$  года и выбрана стратегия контроля ритма. Постоянную ФП диагностируют в тех случаях, когда пациент и врач считают возможным сохранение аритмии без проведения кардиоверсии [1].

Принципиальное различие имеют пароксизмальная и персистирующая формы ФП, которые определяют план ведения пациента с ФП. Возможность раннего прогноза относительно самостоятельности купирования эпизода ФП - дифференциальная диагностика пароксизмальной и персистирующей форм ФП - благоприятствует выбору оптимальной тактики ведения пациента, в частности, выбору метода кардиоверсии либо её отсутствия в схеме лечения пациента.

Таким образом, оценка биохимических параметров крови у лиц с МС является актуальной проблемой в рамках работы с пациентами, имеющими риски развития ФП.

**Цель исследования** – определить значимые факторы риска пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом среди основных биохимических параметров плазмы крови.

**Материал и методы.** В исследование включены 63 пациента с пароксизмальной ФП и МС (33 женщины, 30 мужчин; средний возраст  $61,3 \pm 7,1$  лет), 66 пациентов с персистирующей ФП и МС (34 женщины, 32 мужчины; средний возраст  $60,4 \pm 6,9$  лет), 61 пациент с МС и без ФП (32 женщины, 29 мужчин; средний возраст  $62,1 \pm 6,4$  лет). Все лица проходили лечение в УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска. Тип ФП с учётом течения и длительности аритмии определялся в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению фибрилляции предсердий ЕОК, 2010 [1]. Критерии включения: эпизод ФП, подтвержденный результатами ЭКГ и/или холтеровского мониторирования ЭКГ, наличие МС согласно критериям Международной диабетической федерации (2005) [3]. Критерии исключения: длительно персистирующая и перманентная формы ФП, инфаркт миокарда или ОКС в анамнезе, стенокардия, синдром приобретенного или врожденного удлинённого интервала QT, приобретенные или врожденные пороки сердца, ХСН ФК III-IV (NYHA), гипо- и гипертиреоз, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения. ФП диагностировали по следующим электрокардиографическим критериям: абсолютно нерегулярные интервалы RR; отсутствие зубцов P на ЭКГ; переменная длительность предсердного цикла, составляющая  $< 200$  мс ( $> 300$  в мин) [1]. Каждому пациенту проведены комплексное медицинское и физикальное обследование. Выполнялся биохимический анализ венозной крови с определением основных параметров.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Анализ данных проводили методами параметрической статистики. Результаты количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – выборочная средняя величина признака, SD – выборочное стандартное отклонение. При оценке значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента.

Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Риск развития ФП у пациентов с МС в зависимости от различных факторов риска оценивали с помощью показателя «отношение шансов» (OR). При значениях OR более 1 считали, что исследуемый фактор повышает риск развития ФП у пациентов с МС. Рассчитывали доверительный интервал для OR по методу Вольфа (95% CI).

Достоверными считались результаты при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение.**

В результате сравнительного анализа основных биохимических параметров плазмы крови (таблица 1) установлено достоверное увеличение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), триглицеридов, холестерина ЛПНП, индекса атерогенности, концентрации  $K^+$  плазмы крови в группах пациентов с персистирующей

ФП и пароксизмальной ФП при наличии МС по сравнению с группой лиц, имеющих МС без сопутствующей аритмии. У пациентов с МС и персистирующей ФП наблюдался более высокий уровень креатинина в крови по сравнению с лицами контрольной группы (МС без аритмии). Установлен достоверно более высокий индекс атерогенности и уровень ТГ в плазме крови в группе пациентов с МС и персистирующей ФП, чем в группе лиц, имеющих МС и пароксизмальную ФП. Концентрация холестерина ЛПВП оказалась достоверно ниже в 1-й исследуемой группе (персистирующая ФП + МС) по сравнению со 2-й группой пациентов (пароксизмальная ФП + МС). Выявлено достоверное снижение концентрации  $\text{Na}^+$  в плазме крови в группе лиц с персистирующей ФП и МС по сравнению с контрольной группой пациентов (МС без аритмии).

Выявлена более высокая активность ферментов ЛДГ, ЛДГ-1 в группе «Персистирующая ФП + МС» по сравнению со 2-й группой исследования и группой контроля. У пациентов с МС и персистирующей ФП отмечались достоверно более высокие уровни активности ЛДГ, ЛДГ-1, чем у лиц, имеющих МС и пароксизмальную ФП. Уровни КФК и КФК-МВ в 1-й и 2-й исследуемых группах оказались достоверно выше, чем в группе контроля.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у пациентов с МС и ФП

Показатель (M±SD)	1-я группа (Персистирующая ФП + МС); n=66	2-я группа (Пароксизмальная ФП + МС); n=63	3-я группа (МС без аритмии); n=61
Глюкоза, ммоль/л	9,12±0,85#	8,54±0,74#	7,32±0,61
НbA1c, %	8,86±0,84#	8,34±0,69#	6,52±0,59
ОХ, ммоль/л	6,34±0,69	6,12±0,71	5,92±0,66
ТГ, ммоль/л	3,86±0,32^#	3,24±0,29*#	2,76±0,26
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,71±0,049^#	0,96±0,053*	1,01±0,079
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	5,86±0,49#	5,43±0,46#	5,14±0,51
Индекс атерогенности	7,34±0,61^#	6,21±0,52*#	4,76±0,36
Общий белок, г/л	76,24±6,12	74,18±6,96	75,31±7,11
Мочевина, ммоль/л	4,98±0,55	5,72±0,61	5,21±0,63
Креатинин, мкмоль/л	75,44±7,56#	71,02±7,99	68,46±7,01
Общий билирубин, мкмоль/л	9,96±0,83	10,12±1,03	9,72±0,98
АсАТ, Ед/л	23,79±0,35	25,65±0,41	24,34±0,30
АлАТ, Ед/л	28,34±0,29	26,48±0,25	27,12±0,30
ЛДГ, Ед/л	218,32±18,86^#	206,45±17,01*	186,54±15,14

ЛДГ-1, Ед/л	164,13±14,24 <sup>^</sup> #	158,24±12,99*	141,24±13,71
КФК, Ед/л	86,44±7,01#	80,47±6,56#	29,95±2,86
КФК-МВ, Ед/л	19,24±1,86#	17,71±1,42#	8,4±0,76
Амилаза, Е/л	35,24±2,91	39,18±3,01	34,78±2,54
K <sup>+</sup> , ммоль/л	5,12±0,44#	4,96±0,37#	4,12±0,40
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	135,24±9,98#	141,25±11,3	140,11±12,75
СГ, ммоль/л	103,12±8,61	103,86±8,70	104,12±8,22

Примечание: \* - достоверность различий по сравнению с 1-ой группой при p<0.05;

<sup>^</sup> - достоверность различий по сравнению с 2-ой группой при p<0.05;

# - достоверность различий по сравнению с 3-й группой при p<0.05.

Достоверные изменения исследуемых биохимических параметров в сторону увеличения или уменьшения показателя, выявленные в результате сравнительного анализа в исследуемых группах, рассматривались, как возможные факторы риска ФП у пациентов с МС. Далее определялась частота выявления возможных факторов риска в исследуемых группах. За точку разделения принимали верхнюю (в случае, если в результате сравнительного анализа установлено достоверное увеличение показателя в исследуемой группе по сравнению с контролем) или нижнюю (в случае, если в результате сравнительного анализа установлено достоверное уменьшение показателя в исследуемой группе по сравнению с контролем) границу референсного интервала изучаемого параметра, предложенного клинико-диагностической лабораторией, в которой проводилось исследование. Для оценки значимости различий установленных частот выявления факторов риска в исследуемых группах по сравнению с группой контроля определяли значение критерия соответствия  $\chi^2$ . Для оценки статистической значимости связи между фактором риска и определённым исходом (наличие ФП или её отсутствие) рассчитывали показатель «Отношение шансов» (OR). Оценку значимости OR проводили путём расчёта границы 95% доверительного интервала (95% CI).

По сравнению с группой контроля (МС без аритмии) в группе пациентов с МС и персистирующей ФП достоверно чаще встречались пациенты, обладающие возможными факторами риска ФП: повышение уровня HbA1c более 6%, повышение триглицеридов крови более 1,7 ммоль/л, снижение уровня холестерина ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин, увеличение концентрации K<sup>+</sup> в плазме крови более 5,1 ммоль/л, снижение Na<sup>+</sup> в крови менее 136 ммоль/л (таблица 3).

**Таблица 2.** Диагностическая значимость основных биохимических параметров крови в прогнозе развития персистирующей ФП у пациентов с МС

Показатель	Точка разделения	1-я группа (Персистирующая ФП + МС); n=66					3-я группа (МС без аритмии); n=61
		N (%)	OR	95% CI	$\chi^2$	p	N (%)
HbA1c	>6%	45	5.546	2.587-	19.037	0.00001	17 (27,88)

		(68,18)		11.890			
<b>Триглицериды</b>	>1,7 ммоль/л	46 (69,7)	<b>5,494</b>	2.568- 11.754	18.906	<b>0.00001</b>	18 (29,51)
<b>Холестерин ЛПВП</b>	<1,0 ммоль/л (муж.), <1,3 ммоль/л (жен.)	58 (87,88)	<b>14.862</b>	5.969- 37,007	38.312	<b>&lt; 0,001</b>	20 (32,79)
<b>K<sup>+</sup></b>	>5,1 ммоль/л	32 (48,48)	<b>8.627</b>	3.267- 22.785	20.777	<b>&lt; 0,001</b>	6 (9,84)
<b>Na<sup>+</sup></b>	<136 ммоль/л	30 (45,45)	<b>2.798</b>	1.297- 6.034	6.131	<b>0.00922</b>	14 (22,95)

Примечание: N – частота выявления фактора риска в исследуемой группе

В группе лиц с МС и пароксизмальной ФП достоверно чаще встречались пациенты с увеличением уровня HbA1c более 6%, повышением концентрации ТГ в плазме крови более 1,7 ммоль/л, по сравнению группой лиц, имеющих МС без сопутствующей аритмии (таблица 3).

**Таблица 3.** Диагностическая значимость основных биохимических параметров крови в прогнозе развития персистирующей ФП у пациентов с МС

Показатель	Точка разделения	2-я группа (Пароксизмальная ФП + МС); n=63					3-я группа (МС без аритмии); n=61
		N (%)	OR	95% CI	$\chi^2$	p	N (%)
<b>HbA1c</b>	>6%	35 (55,56)	<b>3.235</b>	1.531- 6.839	8.653	<b>0.00208</b>	17 (27,88)
<b>Триглицериды</b>	>1,7 ммоль/л	35 (55,56)	<b>2.986</b>	1.423- 6,268	7.560	<b>0.00390</b>	18 (29,51)
<b>Холестерин ЛПВП</b>	<1,0 ммоль/л (муж.), <1,3 ммоль/л (жен.)	32 (48,48)	2.116	1.022- 4,382	3.421	p>0,05	20 (32,79)
<b>K<sup>+</sup></b>	>5,1 ммоль/л	10 (15,87)	1,730	0,587- 5,094	0,540	0,42357	6 (9,84)
<b>Na<sup>+</sup></b>	<136 ммоль/л	20 (45,45)	1,561	0,703- 3,470	0.803	0.31713	14 (22,95)

Примечание: N – частота выявления фактора риска в исследуемой группе

В результате расчёта OR в исследуемых группах установлено следующее. Повышение уровня HbA1c более 6%, повышение триглицеридов крови более 1,7 ммоль/л (гипертриглицеридемия) увеличивают вероятность развития как персистирующей, так и пароксизмальной ФП у пациентов с МС. Снижение уровня холестерина ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее

1,3 ммоль/л у женщин, увеличение концентрации  $K^+$  в плазме крови более 5,1 ммоль/л (гиперкалиемия), снижение  $Na^+$  в крови менее 136 ммоль/л (гипонатриемия) у пациентов с МС повышают вероятность развития только персистирующей ФП.

#### **Заключение.**

У пациентов с МС повышение уровня HbA1c, гипертриглицеридемия увеличивают вероятность развития как персистирующей, так и пароксизмальной ФП. Снижение уровня холестерина ЛПВП, гиперкалиемия, гипонатриемия у пациентов с МС ассоциированы с увеличением вероятности развития только персистирующей ФП.

Таким образом, определение уровня HbA1c, триглицеридов, холестерина ЛПВП, концентрации ионов  $K^+$ ,  $Na^+$  в плазме крови у пациентов с МС и установленным эпизодом ФП позволяет прогнозировать вероятность самостоятельного восстановления синусового ритма в ближайшие 48 часов – 7 дней и планировать дальнейшую тактику ведения пациента, в частности, выбор метода кардиоверсии либо её отсутствие.

#### **Литература**

1. ESC 2010 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369—2429.
2. Шестакова М. В., Брескина О. Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Consilium Medicum* 2002; 10 (4): 523—527.
3. Митьковская, Н. П. Сердце и метаболический риск / Н. П. Митьковская, Е. А. Григоренко, л. И. Данилова. – Минск : Беларус. наука, 2008. – 277 с.
4. Umetani K., Kodama Y., Nakamura T. et al. High prevalence of paroxysmal atrial fibrillation and/or atrial flutter in metabolic syndrome. *Circ. J.* 2007; 71: 252—255.
5. Nguyen J. T., Benditt D. Atrial fibrillation susceptibility in metabolic syndrome: simply the sum of its parts? *Circulation* 2008; 117:1249—1251.
6. Пилант Д.А. Роль диастолической сердечной недостаточности в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. — 2014: Минск: БГМУ, 2014. — 27 с.
7. Соловьёв Д. А., Особенности состояния некоторых биохимических систем и антропометрических показателей у пациентов с метаболическим синдромом и диастолической дисфункцией левого желудочка 1-го типа // «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015»: материалы 69-ой научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием; под редакцией О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск: БГМУ, 2015. – С. 692 - 700.