

Прогностическое значение суточного мониторинга артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт

И. Л. Давыдкин¹, И. А. Золотовская^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 9», Самара, Россия

Контактная информация:

Золотовская Ирина Александровна,
ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия,
443099.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Статья поступила в редакцию
11.08.15 и принята к печати 26.01.16.

Резюме

Цель исследования — изучение показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесших инсульт, и оценка взаимосвязи с показателями смертности. **Материалы и методы.** В исследование включено 350 больных с ФП неклапанного генеза, перенесших инсульт. Пациенты разделены на 3 группы в соответствии с показателями критерия тяжести инсульта по шкале оценки степени выраженности неврологической симптоматики (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS). СМАД проводилось трижды: на момент включения, через 3 и через 6 месяцев. **Результаты.** В остром периоде инсульта у 72% больных диагноз ФП имел место в анамнезе, у 28% — был верифицирован впервые. У всех пациентов с пароксизмальной ФП ($n = 109$) показатели систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) были существенно выше ($p < 0,05$), чем в целом по группе; отмечена более низкая степень снижения артериального давления исходно ($p < 0,05$), через 3 и 6 месяцев на фоне антигипертензивной коррекции лекарственными средствами. За 6 месяцев группа пациентов с пароксизмальной ФП составила 96 человек, умерло 13 больных (3,7%): в группе I — 4 (2,6%); в группе II — 3 (2,5%); в группе III — 6 (7,7%). Анализ показателей СМАД группы умерших больных выявил значимую корреляцию ($r = 0,56$, $p < 0,05$) между недостаточным уровнем ночного снижения САД и ДАД и частотой развития пароксизмов у пациентов с ФП. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют о существенном самостоятельном вкладе неблагоприятного суточного профиля АД в увеличение частоты ночных эпизодов ФП и его тесной взаимосвязи с высоким уровнем смертности у пациентов с ФП, перенесших мозговой инсульт.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт

Для цитирования: Давыдкин И. Л., Золотовская И. А. Прогностическое значение суточного мониторинга артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт. Артериальная гипертензия. 2016;22 (1):32–40. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-32-40.

Hypertension — a significant risk factor for recurrent stroke in patients with atrial fibrillation

I. L. Davydkin¹, I. A. Zolotovskaya^{1,2}

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara City Outpatient Clinic № 9, Samara, Russia

Corresponding author:

Irina A. Zolotovskaya,
Samara State Medical University, 89 Cha-
paevskaya street, Samara, 443099 Russia.
E-mail: zolotovskay@list.ru

Received 11 August 2015;

accepted 26 January 2016.

Abstract

Objective. The purpose of research was to study the indicators of daily monitoring of blood pressure (ABPM) in post-stroke patients with atrial fibrillation (AF) and their relationship to mortality. **Design and methods.** We included 350 stroke survivors with non-valvular AF. The patients were divided into 3 groups according to the stroke severity assessed by NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). All patients underwent ABPM at baseline, at 3-and 6-month follow-up. **Results.** By the time of stroke onset, 72% of patients have already had AF, in 28% patient AF was newly verified. Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) was significantly ($p < 0,05$) higher in patients with paroxysmal AF ($n = 109$), they had significantly ($p < 0,05$) lower degree of blood pressure (BP) decrease at baseline, 3 and 6 months. At 6 months, the group of patients with paroxysmal AF included 96 people, 13 patients (3,7%) died: 4 (2,6%) in group I; 3 (2,5%) — in group II, and 6 (7,7%) in group III. In the subgroup of died patients, there was a significant correlation ($r = 0,56$, $p < 0,05$) between insufficient nocturnal BP decline and the incidence of paroxysmal AF. **Conclusions.** Our findings suggest an independent contribution of the abnormal daily BP profile to the increased frequency of night AF episodes and its association with high mortality in post-stroke patients.

Key words: hypertension, atrial fibrillation, cardioembolic stroke

For citation: Davydkin IL, Zolotovskaya IA. Arterial hypertension — a significant risk factor for recurrent stroke in patients with atrial fibrillation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2016;22(1):32–40. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-1-32-40.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) ассоциирована с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и является основным фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Высокая заболеваемость и смертность от инсульта — это не только проблема здравоохранения, но и существенные социально-экономические потери для общества. Сегодня время диктует необходимость создания реально работающих медицинских технологий, направленных на снижение смертности от инсульта, в том числе

повторного. Повреждение при АГ органов-мишеней (сердца, почек, головного мозга) приводит к прогрессированию функциональной недостаточности, декомпенсации и возможной реализации острого сердечно-сосудистого события. Накоплены данные о значении АГ в развитии ишемического инсульта кардиоэмболического генеза (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП) неклапанного генеза [1]. В ряде исследований продемонстрировано, что АГ при ФП вызывает повышенный риск тромбообразования в ушке левого предсердия, что нередко приводит к инсульту, особенно у лиц пожилого воз-

раста [2]. У пациентов с ФП, перенесших инсульт, АГ как фактор способствует не только усугублению неврологического дефицита, но и развитию повторного инсульта. В соответствии с рекомендациями по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 года между АГ, проводимой адекватной антигипертензивной терапией и ФП имеется тесная взаимосвязь [3]. Коррекция АГ должна быть рассмотрена как одна из ведущих тактик по профилактике повторного КЭИ у пациентов с ФП. Следует также отметить, что АГ является самостоятельным фактором риска как для начала ФП, так и для индуцирования более частых пароксизмов ФП.

На первый план современных подходов к профилактике первичного и повторного ОНМК необходимо выдвигать вопрос о медикаментозной антигипертензивной коррекции у пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП в реальной клинической практике. Этот вопрос должен рассматриваться с точки зрения возможности нивелирования отрицательного влияния повышенного артериального давления (АД) у данной категории больных как наиболее неблагоприятного в отношении и прогрессирования ФП, и повышения риска развития острых тромбэмболических событий. Взаимосвязь между развитием ОНМК, динамикой АД, рецидивами приступов ФП изучена пока недостаточно. ФП является независимым фактором риска развития ишемического инсульта, поскольку увеличивает вероятность его возникновения у больных по сравнению с теми, у кого ФП отсутствует, что было продемонстрировано в ряде крупных эпидемиологических исследованиях [4, 5].

В популяции четко прослеживается прямая зависимость числа новых случаев ФП от возраста [6]. Результаты проведенных исследований показали, что пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, наличие АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, обструктивного апноэ во время сна, а также повышенный индекс массы тела и курение являются основными факторами риска развития ФП [7, 8]. В ряде работ описаны те структурные и морфофункциональные изменения, которые происходят в миокарде при ФП, в первую очередь с развитием и прогрессированием фиброза, апоптоза миоцитов предсердий [9]. С помощью электронной микроскопии выявлены митохондриальные изменения, накопление гликогена, дефицит миофибрилл, перераспределение ядерного хроматина и уменьшение саркоплазматического ретикулума в структурах миокардиоцитов по мере увеличения длительности анамнеза ФП [10]; то есть существует

морфологический субстрат, способствующий «поддержанию» ФП, а, следовательно, вероятность развития повторной мозговой катастрофы у пациентов, перенесших инсульт, крайне высока.

Основу понимания процессов нарушения мозгового кровообращения составляет изучение механизмов, приводящих к развитию инсульта, а также исследования, направленные на выявление клиничко-лабораторных синдромов, имеющих очевидное прогностическое значение в части возможной профилактики повторного острого сосудистого события. Необходимо дальнейшее накопление знаний о связи факторов, отвечающих за вероятность острого цереброваскулярного события, и возможности их коррекции. Адекватный уровень контроля является необходимым механизмом стабилизации церебральной гемодинамики, особенно в период ранней реабилитации на фоне возможности достижения компенсации неврологического дефицита. При этом необходимо отметить, что влияние на уровень АД — это задача не только по снижению одного из «мощных» факторов риска развития инсульта, но и одна из возможностей снижения смертности в связи с высоким риском развития повторного ОНМК у пациентов с ФП и АГ.

Цель исследования — изучение показателей суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с ФП, перенесших КЭИ, и оценка их взаимосвязи с показателями смертности.

Материалы и методы

В исследование включены 350 больных (227 женщин и 123 мужчины) с ФП неклапанного генеза, перенесших КЭИ в каротидном бассейне, не позднее 20 дней после выписки из первичного или регионального сосудистого центра. У всех больных имела место АГ с длительностью анамнеза установленного диагноза 11,9 (7,3, 15,4) года. Возраст больных — 65,5 (62,0, 73,0) года. У 336 больных (96%) отмечена сопутствующая патология: сахарный диабет — у 184 (54,8%), ревматоидный артрит — у 23 (6,8%), хроническая болезнь почек — у 55 (16,4%), ишемическая болезнь сердца — у 74 (22,0%). Критерии исключения: возраст больных до 45 лет, ФП клапанного генеза, онкологические заболевания, ревматические пороки сердца, наличие тяжелой сопутствующей патологии — хроническая сердечная недостаточность III–IV класса, хроническая дыхательная недостаточность 2–3 степени, хроническая болезнь почек 4–5 стадии, заболевания щитовидной железы. Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия на участие в исследовании, использование и раскрытие данных.

Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с показателями критерия тяжести инсульта (оценка в баллах по шкале оценки степени выраженности неврологической симптоматики, National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) на момент выписки больного после этапа оказания специализированной помощи: от 0 до 6 баллов — I группа (n = 153, 43,7%); от 7 до 12 баллов — II группа (n = 119, 34,0%); более 13 баллов — III группа (n = 78, 22,3%). Шкала позволяет объективно оценивать результаты лечебно-диагностических мероприятий в остром периоде инсульта, а также является высокодостоверным и прогностически значимым инструментом как для практической, так и для исследовательской работы.

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование в начале наблюдения (V1), через 3 (V2) и 6 месяцев (V3) после него. Для объективизации динамики неврологического статуса и функциональных нарушений, оценки эффективности реабилитационных мероприятий были использованы шкала Рэнкин и индекс Барте-ла. Когнитивные функции проверялись по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Характер АГ, время возникновения, продолжительность, суточную изменчивость определяли с помощью СМАД с предварительной серией контрольных измерений на аппарате «Cogo1 (x)plora» (производитель «Meditech LTD», Венгрия). Каждому пациенту перед началом мониторинга для контроля точности данных проводили серию последовательных измерений АД в автоматическом режиме с интервалом 15 минут в период бодрствования и 30 минут в ночные часы. По результатам офисного мониторинга АД пороговыми значениями считали систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Оценивались следующие показатели СМАД: среднесуточное САД и ДАД, вариабельность САД и ДАД (ВСАД и ВДАД). Пороговыми уровнями АД считали 140/90 мм рт. ст. днем и 130/80 мм

рт. ст. ночью. Для оценки циркадианного ритма использовали показатели суточного индекса САД и ДАД, отражающего степень ночного снижения АД по отношению к дневному: скорость утреннего повышения АД, степень ночного снижения АД. В зависимости от степени снижения в ночные часы САД и ДАД выделяли следующие группы больных: 1) «дипперы» (“dipper”) — лица со степенью ночного снижения АД в диапазоне 10–20% (норма); 2) «нон-дипперы» («non-dipper») — отклонения в суточном профиле АД менее 10%, 3) «овер-дипперы» (“over-dipper”) — лица со степенью ночного снижения АД более 20% и 4) «найт-пикеры» (“night-peaker”) — лица с повышением АД в ночное время ($< 0\%$).

В течение всего периода наблюдения пациенты или информаторы (представляющие информацию о пациенте) вели дневник оценки самочувствия, самоконтроля АД и пульса. Отдельно у пациентов с пароксизмальной формой ФП в дневниках самоконтроля фиксировалась частота пароксизмов ФП и их длительность. Пароксизмальная форма ФП диагностировалась при наличии следующих критериев:

- ФП прекращалась спонтанно либо после вмешательства и длилась не более 7 суток с момента возникновения;
- эпизоды возникали повторно с различной частотой.

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica for Windows» 6.0. Значения нормально распределенных количественных признаков приведены с указанием среднего значения и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для анализа использована описательная статистика с применением параметрического критерия (t-критерий Стьюдента). Описание признаков с распределением, отличным от нормального, приведено в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75-25$ и 75 квартили соответственно. При сравнении групп использованы методы непараметри-

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ГРУППАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ УСТАНОВЛЕННОГО ДИАГНОЗА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Сроки диагностики ФП	Группа больных						Всего	
	I (n = 153)		II (n = 119)		III (n = 78)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До КЭИ	122	34,8	93	26,6	37	10,6	252	72,0
В остром периоде КЭИ	31	8,9	26	7,4	41	11,7	98	28,0
Итого	153	43,7	119	34,0	78	22,3	350	100,0

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий; КЭИ — кардиоэмболический инсульт.

ческой статистики — ранговый тест Манна-Уитни для связанных групп и критерий Уилксона для несвязанных групп. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия между изучаемыми параметрами признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ обработанных данных показал, что у 252 человек (72,0%), включенных в исследование, длительность анамнеза ФП составляла от года до 10 лет. В целом по группе длительность анамнеза ФП составила 51,3 (38,7, 68,4) месяцев. В 28,0% случаев ФП была диагностирована впервые в остром периоде ОНМК (табл. 1). Представлено распределение пациентов с ФП по группам в зависимости от давности установленного диагноза ФП.

Обращает на себя внимание тот факт, что в III группе больных (с тяжелым неврологическим дефицитом) ФП не была ранее диагностирована у 41 пациента (почти 11,7% от числа всех обследованных или более 52,6% — от числа III группы), в то время как в I группе таких больных было значительно меньше — 31 (более 8,9% от всех обследованных или свыше 20,3% — от числа I группы).

На стационарный этап поступило только 72% пациентов с верифицированным диагнозом ФП,

а у 28% всех больных ФП впервые диагностирована в остром периоде инсульта (табл. 1). У значительной части больных отмечен выраженный неврологический дефицит: результат оценки по NIHSS при поступлении составил $16,3 \pm 1,9$ балла, при выписке — $14,3 \pm 1,5$ балла. Пароксизмальная форма ФП диагностирована у 109 (31,1%) больных, практически все случаи выявлены впервые в период поступления в стационар или на этапе госпитализации бригадой скорой медицинской помощи. Наибольшее число случаев пароксизмальной ФП встречалось у пациентов III группы (41,0%); в I и II группах (пациенты с менее выраженным неврологическим дефицитом) таких пациентов было существенно меньше — 32,0 и 23,5% соответственно (табл. 2).

Достижение целевых уровней АД у пациентов, перенесших ОНМК, — вопрос, по которому на сегодняшний день консенсус не достигнут, что отражено в том числе и в рекомендациях по лечению АГ ESH и ESC 2013 года. В нашем исследовании наблюдение проведено за пациентами в раннем восстановительном периоде после инсульта, у которых отмечалась нестабильность центральной гемодинамики, что дополнительно негативным образом реализовалось на фоне нарушенного сердечного ритма. На сегодняшний день существуют определенные сложности в интерпретации резуль-

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО ТИПУ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

ФП	Группа больных						Всего	
	I (n = 153)		II (n = 119)		III (n = 78)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Постоянная	104	29,7	91	26,0	46	13,2	241	68,9
Пароксизмальная	49	14,0	28	8,0	32	9,1	109	31,1
Итого	153	43,7	119	34,0	78	22,3	350	100,0

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА МОМЕНТ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель, мм рт. ст.	Группы больных						Всего	
	I (n = 153)		II (n = 119)		III (n = 78)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
САД ≤ 130	26	7,4	22	6,3	9	2,6	37	10,6
САД 131–145	51	14,6	29	8,3	12	3,4	42	12,0
САД > 145	76	21,7	68	19,4	57	16,3	201	57,4
Итого	153	43,7	119	34,0	78	22,3	350	100,0

Примечание: САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 4

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (М ± m)

Показатель	V ₁	V ₂	V ₃
Среднее САД, мм рт. ст.			
сутки	162,8 ± 12,8	146,9 ± 13,7*	136,4 ± 12,4**
день	164,1 ± 13,1	149,1 ± 11,8*	139,9 ± 12,8**
ночь	156,8 ± 15,2	143,9 ± 14,5*	129,4 ± 13,1**
Среднее ДАД, мм рт. ст.			
сутки	101,8 ± 4,2	97,5 ± 8,3*	88,9 ± 6,4**
день	102,7 ± 5,3	99,3 ± 5,1*	90,4 ± 6,7**
ночь	99,4 ± 7,6	92,1 ± 6,3*	87,2 ± 7,4*†
СНС САД, %	3,7 ± 9,8	4,5 ± 6,1	7,8 ± 5,1
ДАД, %	5,5 ± 8,6	7,1 ± 4,3	9,9 ± 7,8
Вариабельность САД днем	17,8 ± 5,9	15,8 ± 4,3	13,0 ± 5,1*†
Вариабельность САД ночью	15,5 ± 3,8	14,0 ± 5,7	12,7 ± 6,3*†
Вариабельность ДАД днем	14,1 ± 3,2	12,0 ± 3,4*	10,2 ± 4,5*†
Вариабельность ДАД ночью	13,3 ± 3,8	12,2 ± 2,8*	9,2 ± 2,7*†

Примечание: V₁ — 1-й визит; V₂ — 2-й визит через 3 месяца; V₃ — 3-й визит через 6 месяцев; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СНС — степень ночного снижения; * — p < 0,05; ** — p < 0,01; † — p < 0,05 по сравнению со значением через 3 месяца.

татов измерения АД у пациентов с ФП как методом офисного, так и домашнего измерения, в первую очередь — за счет уровня высокой вариабельности САД и ДАД при контрольных повторных измерениях и одновременных измерениях на обеих верхних конечностях. На начало исследования мы условно выделили пациентов по уровню САД с целью выявления лиц с хорошим ответом на проводимую антигипертензивную терапию, в том числе начиная с этапа стационарной помощи. Показатели уровня АД на начало исследования представлены в таблице 3. Оказалось, что на момент включения у большинства больных (57,4%) уровень САД по данным офисного измерения был выше 145 мм рт. ст. Мы считаем, что данный факт нельзя трактовать однозначно как плохой уровень медикаментозной коррекции, так как все пациенты получали антигипертензивные препараты с постоянным контролем доз принимаемых лекарственных средств. Возможно, степень декомпенсации церебрального кровотока приводит к существенной вариабельности уровня АД не только в остром, но и в раннем реабилитационном периоде. В течение первых 12 недель требуется постоянный мониторинг АД с ведением дневника АД для подбора и своевременной коррекции лекарственной антигипертензивной терапии. Это очень важный момент, на котором следует акцентировать внимание врача, ведущего наблюдение за пациентом с ФП, перенесшим ОНМК.

В таблице 4 представлена динамика изменений параметров СМАД за 6 месяцев наблюдения

в целом по группе. На момент включения в исследование (V₁) средний уровень САД составил 162,8 ± 12,8 мм рт. ст., ДАД — 101,8 ± 4,2 мм рт. ст. на фоне крайне низких показателей степени ночного снижения (СНС), что можно рассматривать как один из крайне неблагоприятных прогностических параметров профиля АД. Отмечается значимое снижение следующих показателей: среднесуточного, среднедневного САД и ДАД через 3 месяца (p < 0,01 и p < 0,001 соответственно). Через 6 месяцев наблюдения произошло снижение среднесуточного САД и среднесуточного ДАД, что свидетельствовало об эффективности в целом проводимых реабилитационных мероприятий, в том числе антигипертензивной терапии.

Был проведен анализ влияния АД в группе пациентов с пароксизмальной ФП и влияния АД на частоту развития пароксизмов ФП. Проанализированы параметры показателей АД в группе больных с пароксизмальной ФП (109, 103 и 96 человек соответственно) с учетом умерших больных за период наблюдения. Среди пациентов с ФП в каждой группе показатели САД и ДАД были существенно выше (p < 0,05), чем в целом по группе, также отмечалась значимо более низкая степень снижения АД (p < 0,05) не только исходно, но и через 3 (p = 0,002) и 6 месяцев (p = 0,025) соответственно (табл. 5).

В III группе больных отмечена сильная взаимосвязь между тяжестью неврологического дефицита и негативными параметрами АД (r = 0,56, p < 0,05) и в первую очередь СНС ДАД и САД, а также между

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (М ± m)

Показатели АД, мм рт. ст.	Группы больных (n = 109/103/96)								
	I группа (n = 49/47/45)			II группа (n = 28/28/25)			III группа (n = 32/28/26)		
	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁	V ₂	V ₃
Среднее САД сутки	168,8 ± 10,1	156,7 ± 9,2*	145,3 ± 8,5*	174,1 ± 11,3	155,8 ± 10,6*	146,1 ± 7,2*	175,3 ± 9,7	156,4 ± 8,3*	148,7 ± 9,3*
Среднее САД день	172,1 ± 12,4	157,1 ± 9,8	147,2 ± 8,1	174,9 ± 13,1	156,9 ± 9,9*	151,8 ± 9,5*	176,5 ± 11,2	157,3 ± 8,4*	150,6 ± 11,3*
Среднее САД ночь	159,8 ± 12,3	149,9 ± 11,5*	144,4 ± 10,7**†	169,1 ± 10,5	147,1 ± 8,5*	145,2 ± 10,3**†	172,6 ± 9,4	153,7 ± 9,5*	146,6 ± 8,4**†
Среднее ДАД сутки	101,8 ± 4,1	99,4 ± 6,2*	94,1 ± 7,4*	102,3 ± 5,7	100,1 ± 5,3*	94,8 ± 7,2*	103,3 ± 6,1	101,8 ± 7,2*	95,7 ± 8,7**†
Среднее ДАД день	102,9 ± 5,8	99,8 ± 5,3*	95,2 ± 4,8*	103,8 ± 4,4	100,8 ± 8,2*	95,2 ± 3,7*	103,8 ± 6,4	102,4 ± 8,5*	96,4 ± 7,6*
Среднее ДАД Ночь	99,9 ± 7,8	96,1 ± 5,7**	92,7 ± 6,3**	101,2 ± 8,3	96,1 ± 5,1**	90,8 ± 5,1**	100,9 ± 7,4	97,3 ± 7,8**	91,9 ± 6,6**†
СНС САД, %	3,6 ± 8,7	3,9 ± 2,8	4,8 ± 2,2*	2,9 ± 7,5	3,1 ± 2,9	4,9 ± 3,2*	2,4 ± 8,1	2,8 ± 1,9	3,8 ± 3,1*
СНС ДАД, %	5,5 ± 7,1	6,0 ± 4,9	6,2 ± 4,9*	5,1 ± 6,8	6,2 ± 3,7	7,0 ± 5,4*	5,0 ± 4,2	6,1 ± 3,1	6,8 ± 4,3*
Вариабельность САД днем	19,3 ± 4,3	17,5 ± 4,5	16,9 ± 3,5	20,1 ± 4,1	16,2 ± 4,2	14,3 ± 4,2*†	20,7 ± 4,6	17,3 ± 4,1	14,6 ± 4,1*†
Вариабельность САД ночью	16,8 ± 4,2	16,0 ± 4,6	16,7 ± 5,1*	18,2 ± 4,0	16,4 ± 4,6*	15,3 ± 4,4*†	18,5 ± 4,2	17,8 ± 4,1	15,1 ± 4,1*†
Вариабельность ДАД днем	15,5 ± 4,1	14,0 ± 3,4	14,8 ± 4,5*	14,6 ± 4,5	13,5 ± 3,9	12,6 ± 4,7*†	15,3 ± 4,1	14,7 ± 3,4	13,1 ± 3,3*†
Вариабельность ДАД ночью	14,2 ± 3,7	13,7 ± 2,1*	11,4 ± 2,8*	15,1 ± 4,8	14,2 ± 3,1*	12,1 ± 3,4*†	16,2 ± 3,8	15,1 ± 3,2*	13,1 ± 3,7*†

Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; СНС — степень ночного снижения; * — p < 0,05; ** — p < 0,01; † — p < 0,05 по сравнению со значением через 6 месяцев.

отсутствием достижения показателя среднесуточного АД как на момент включения, так и через 3 месяца наблюдения. В данной группе по итогам 6 месяцев умерло (p = 0,025) больше больных, чем в других группах: I — 4 (2,6%); II — 5 (4,2%); III — 8 (10,3%). Представляется целесообразным приведение данных по всем умершим больным, у которых причиной смерти явились острые сердечно-сосудистые события — инфаркт миокарда и повторный КЭИ. За 6 месяцев наблюдения умерло 17 (4,9%) больных: 6 пациентов за первые 3 месяца и 11 — в 4–6-й месяцы. Больных с пароксизмальной ФП умерло 13 (3,7%): I — 4 (2,6%); II — 3 (2,5%); III — 6 (7,7%). Средний возраст умерших составил 74,3 ± 1,34 года, у всех ФП была диагностирована впервые в остром периоде КЭИ и была верифицирована пароксизмальная форма ФП (I группа — 2 больных, III группа — 4 больных). У всех пациентов имела место выраженная сопутствующая патология — сахарный диабет и хроническая болезнь почек, все они скончались в условиях стационара. Период между первым КЭИ и повторным острым сердечно-сосудистым событием составил 37 ± 4,6 дня. Проведен ретроспективный анализ показателей СМАД и электрокардиографии, выполненных на момент включения этих пациентов в исследование. При анализе циркадианного профиля СНС САД и ДАД показано, что исходно преобладали больные с показателями, отличными от нормальных значений САД в 88,2% случаев и ДАД в 82,4% случаев, соответственно «дипперы» составили 11,8% (САД) и 17,6% (ДАД). Отмечается значимая корреляция (r = 0,56, p < 0,05) между недостаточным уровнем ночного снижения САД и ДАД и частотой развития пароксизмов у пациентов с ФП, умерших в течение 6 месяцев от начала наблюдения. Безусловно, сделать однозначные выводы ввиду малочисленной выборки наблюдения не представляется возможным, но полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение суточного профиля АД у пациентов с ФП, перенес-

ших инсульт, именно в раннем восстановительном периоде сопровождается повышенным риском смертности за счет развития повторных острых тромбоваскулярных событий.

Анализ полученных результатов продемонстрировал значимые изменения суточного профиля АД с преобладанием лиц с недостаточным уровнем снижения ночного АД на момент начала исследования и через 3 месяца наблюдения во всех группах больных, но особенно среди пациентов III группы с тяжелым неврологическим дефицитом, где индекс Бартела составил $20,5 \pm 4,5$ балла. Следует обратить внимание, что в данной группе пациентов имели место выраженные двигательные и афатические нарушения, обусловленные локализацией и объемом поражения ткани головного мозга, что существенным образом ограничивало объем реабилитационных мероприятий и снижало уровень приверженности медикаментозной коррекции.

Обсуждение

В нашем исследовании у всех пациентов была диагностирована АГ, и была назначена антигипертензивная терапия. Безусловно, фармакологический контроль уровня АД является неотъемлемой составляющей ведения пациента с ФП, так как АГ является фактором, непосредственно влияющим на вероятность развития ФП более чем в 14% случаях [11]. При этом следует понимать, что если имеет место недостаточный уровень контроля АД, то структурные изменения миокарда приобретают все более драматичный характер, поддерживая механизм ФП и провоцируя тромбоэмболические осложнения. У пациентов с ФП структура миокарда уже изменена за счет фиброза предсердий и увеличения количества фибробластов, что приводит к нарушению процессов проводимости с формированием вторичных очагов возбуждения путем изменения электрофизиологических характеристик кардиомиоцитов [12, 13]. Более того, если рассматривать пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых нет прижизненного подтверждения тех или иных изменений миокарда, то и у них при биопсии предсердий выявляют воспалительные инфильтраты, указывающие на миокардит и фиброз [14]. Это значит, что пациенты с пароксизмальной формой ФП, особенно в сочетании с неблагоприятным профилем АД, имеют высокий риск развития тромбообразования, в первую очередь КЭИ. Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят о том, что выраженность структурных изменений и, в частности, фиброза предсердий коррелирует с риском развития инсульта [15].

Результаты нашего исследования показывают, что на фоне лекарственной антигипертензивной терапии уровня АД в целом и в группе лиц с пароксизмальной ФП отмечалось значительное число пациентов с показателями циркадианного ритма, отличающегося от нормального. Так, среди больных с пароксизмальной ФП число пациентов, относящихся к группе «нон-дипперов», «овер-дипперов» и «найт-пикеров», было значимо выше ($p < 0,05$), чем лиц с нормальным профилем суточного АД. Данная тенденция четко прослеживалась среди умерших пациентов, из которых на начало исследования (через 20 дней после перенесенного КЭИ) у 88,2 и 82,4% было недостаточное снижение ночью САД и ДАД соответственно. При этом отмечалась корреляция ($r = 0,56$ $p < 0,05$) между недостаточным уровнем ночного снижения САД и ДАД и частотой развития пароксизмов у пациентов с ФП. В III группе больных, где низкий уровень приверженности реабилитационным мероприятиям был обусловлен тяжестью неврологического дефицита с афатическими и когнитивными нарушениями, показатель смертности по итогам 6 месяцев был существенно выше, чем в других группах наблюдения. Исследование профиля АД представляется, на наш взгляд, важной задачей, решение которой позволило бы ответить на ряд вопросов, в том числе определить возможности минимизации тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, перенесших инсульт, и снизить уровень смертности у данной категории больных.

Потенциальные ограничения

Мы признаем, что наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь в связи с отсутствием группы сравнения, а также с открытостью дизайна. Кроме того, учитывая небольшой размер выборки, мы не проводили многомерный анализ, но сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо проследить вклад АГ у пациентов с ФП в изменении эволюции сердечно-сосудистого континуума у пациентов, перенесших инсульт. Возможно, дальнейшие наблюдения за большей когортой больных позволят разработать доступные для реальной клинической практики инструменты прогнозирования повторных сердечно-сосудистых катастроф, а также выявить научно-обоснованные взаимосвязи между наличием ФП и АГ и риском развития повторных тромбоэмболических событий.

Заключение

На сегодняшний день имеющиеся данные позволяют говорить о том, что АГ может быть са-

мостоятельным фактором риска у пациента с ФП в отношении развития острых тромботических событий. При этом в большинстве исследований рассматриваются вопросы первичной профилактики, тогда как риск смертности и развития повторного ОНМК у пациентов с ФП, имеющих в анамнезе КЭИ и АГ, является крайне высоким. На сегодняшний день, благодаря накопленному опыту, имеется понимание значения суточного профиля АД, его вариабельности, как концептуально важного элемента системы ремоделирования сердца и прогрессирования ФП. Полученные нами данные также свидетельствуют о существенном вкладе негативного суточного профиля АД в увеличение частоты ночных эпизодов ФП и его ассоциированности с высоким уровнем смертности у пациентов, ранее перенесших мозговой инсульт. На наш взгляд, исследование представляет интерес с точки зрения возможности определения предикторов развития повторного инсульта и смертности у пациентов с ФП в зависимости от профиля АД.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Vinereanu D. Risk factors for atherosclerotic disease: present and future. *Herz*. 2006;31(Suppl 3):5–24.
2. Schober KE, Maerz I. Assessment of left atrial appendage flow velocity and its relation to spontaneous echocardiographic contrast in 89 cats with myocardial disease. *J Vet Intern Med*. 2006;20(1):120–130.
3. Solun B, Marcovicic D, Dicker D. Does treatment of hypertension decrease the incidence of atrial fibrillation and cardioembolic stroke? *Eur J Intern Med*. 2009;20(2):125–131. doi: 10.1016/j.ejim.2008.07.001. Epub 2008 Nov 8
4. Lakshminarayan K, Anderson DC, Herzog CA, Qureshi AI. Clinical epidemiology of atrial fibrillation and related cerebrovascular events in the United States. *Neurologist*. 2008;14(3):143–150.
5. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253
6. Chen LY, Shen WK. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm*. 2007;4(3 Suppl):1–6.

7. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565–571.

8. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(3):250–860.

9. Mukherjee R, Herron AR, Lowry AS, Stroud RE, Stroud MR, Wharton JM et al. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2006;97(4):532–537.

10. Levy S, Sbragia P. Remodelling in atrial fibrillation. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005;98(4):308–312.

11. Chiang CE, Naditch-Brülé L, Murin J, Goethals M, Inoue H, O'Neill J et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):632–639.

12. Nattel S, Dobrev D. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1870–1877.

13. Yue L, Xie J, Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2011;89(4):744–753.

14. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180–4.

15. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(7):831–8.

Информация об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор научно-исследовательского института гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области;

Золотовская Ирина Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, заведующая взрослым поликлиническим отделением ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9».

Author information

Igor L. Davydkin, MD, PhD, DSc, Professor, Vice-Chancellor on Research and Innovations, Head, Department of Internal Diseases with the Course of Outpatient Therapy and Transfusiology, Director, Scientific Institution of Hematology, Transfusiology and Intensive Care, Samara State Medical University, Leading Hematologist of Health Care Ministry of Samara Region;

Irina A. Zolotovskaya, MD, PhD, Assistant, Department of Internal Diseases with the Course of Outpatient Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Head, Outpatient Department for Adults, Samara City Polyclinic № 9.