

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 23071

(13) С1

(46) 2020.08.30

(51) МПК

A 61B 5/0452 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА У ПАЦИЕНТА С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ИЛИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

(21) Номер заявки: а 20160053

(22) 2016.02.22

(43) 2017.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Гродненский государственный ме-
дицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Снежицкий Виктор Алек-
сандрович; Яцкевич Екатерина
Сергеевна; Смирнов Виталий Юрь-
евич (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Гродненский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) HOGUE C.W. et al. Circulation. - 1998. -
V. 98. - P. 429-434.

ЯЦКЕВИЧ Е.С. Журнал Гродненского
государственного медицинского уни-
верситета. - 2014. - № 4. - С. 43-48.

СНЕЖИЦКИЙ В.А. и др. Медицин-
ские новости. - 2014. - № 11. - С. 81-87.

VIKMAN S. et al. Circulation. - 1999. -
V. 100. - P. 2079-2084.

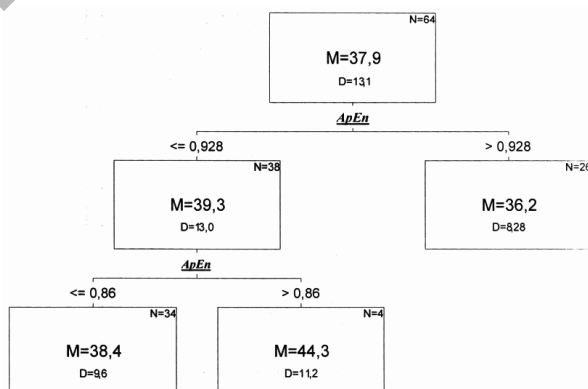
ВУ 18183 С1, 2014.

RU 2447829 С1, 2012.

UA 88124 U, 2014.

(57)

Способ прогнозирования рецидивов фибрилляции предсердий в течение 1 года у паци-
ента с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий, включа-
ющий анализ вариабельности ритма сердца с определением величины аппроксимированной
энтропии АрЕп, отличающийся тем, что величину АрЕп определяют на основе кратковре-
менной регистрации электрокардиограммы и при значении АрЕп, равном 0,93 или менее,
прогнозируют рецидивы фибрилляции предсердий в течение 1 года.



Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может быть использовано для прогнозирования рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) в течение 1 года после госпитализации у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

ФП имеет распространенность в 1,5-2 % случаев в целом в популяции и представляет основную причину заболеваемости и социально-экономических проблем, которая, как ожидается, еще более возрастет в развитых странах. Она ассоциируется с высоким риском ишемии, тромбоэмболии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), приводит к самым частым причинам госпитализации среди всех нарушений ритма, особенно возрастающих с возрастом, и неуклонно прогрессирует с развитием персистирующей или постоянной формы [1].

Учитывая вышесказанное, проблема выявления пациентов с высоким риском рецидивирования ФП является актуальной.

Известен способ определения риска рецидивирования ФП, заключающийся в измерении диаметра левого предсердия (ЛП) при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в М-режиме, при этом степень риска рецидива соответствует степени увеличения ЛП: легкой, умеренной и выраженной [2].

Недостатком данного способа является то, что он не обладает достаточной диагностической значимостью. Риск рецидивирования ФП при использовании ЭхоКГ параметров в полной мере можно определить, оценивая динамику изменения размеров ЛП во времени. К тому же показатели ЛП могут значительно варьироваться в зависимости от конституциональных особенностей и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. Возможны погрешности измерения размера ЛП при отклонении формы от сферической и т.д. Кроме того, даже при структурно неизменном ЛП функциональные нарушения могут привести к развитию пароксизма ФП.

Известен способ оценки риска рецидивирования фибрилляции предсердий, включающий измерение размера ЛП при ЭхоКГ в М-режиме и суточное мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ). При этом до восстановления синусового ритма дополнительно определяют парциальное давление кислорода крови, общее содержание кислорода в крови и парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин оксигенирован на 50 %, а на следующие сутки после восстановления синусового ритма оценивают динамику кислородтранспортной функции крови по их относительному изменению, определяют среднее значение стандартных отклонений величин последовательных синусовых RR интервалов для всех пятиминутных сегментов всей записи ЭКГ и рассчитывают суммарный балл S на основе определяемых показателей по формуле:

$$S = N1 + N2 + N3,$$

где N1 = 1 при размере ЛП > 40 мм, N1 = 0 при размере ЛП ≤ 40 мм; N2 = 1 при среднем значении стандартных отклонений величин последовательных синусовых RR интервалов для всех пятиминутных сегментов всей записи ЭКГ < 40 мс, N2 = 0 при среднем значении стандартных отклонений величин последовательных синусовых RR интервалов для всех пятиминутных сегментов всей записи ЭКГ ≥ 40 мс; N3 = 1 при отсутствии либо отрицательной динамике кислородтранспортной функции крови, N3 = 0 при положительной динамике кислородтранспортной функции крови. В случае, если S = 0, оценивают риск рецидивирования ФП как низкий; если S = 1 - риск средний; если S = 2 - риск высокий; если S = 3 - риск очень высокий [3].

Недостатком данного метода является необходимость применения, кроме выполнения ХМ ЭКГ, инвазивных методов исследования, а именно определение в крови парциального давления кислорода в крови, общее содержание кислорода в крови и парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин оксигенирован на 50 %, измерение вышеуказанных показателей в крови дважды - до восстановления синусового ритма и после, что не

всегда бывает возможным в условиях лечебных учреждений, особенно поликлинического звена.

Наиболее близким к заявляемому является способ прогнозирования рецидивов ФП по изменению нелинейных показателей variability ритма сердца (VPC) на основе регистрации электрокардиограммы, а именно уровня аппроксимированной энтропии (ApEn), до наступления пароксизма ФП после коронарного шунтирования [4]. Результаты исследования C.W. Nogue et al. установили, что у пациентов, у которых развилась ФП, наблюдалось снижение сложности VPC через показатель ApEn, тогда как стандартные способы VPC не выявили различий между пациентами двух групп: с ФП и без таковой. С помощью логистического регрессионного анализа было выявлено, что только снижение сложности ApEn и высокая частота сердечных сокращений имеют связь с ФП.

Недостатком данного метода является то, что при выявлении изменений уровня ApEn в динамике нет точного значения ее уровня, при котором с большой вероятностью можно прогнозировать рецидивы ФП. Кроме того, исследование требовало определения уровня ApEn дважды для оценки ее в динамике.

Задача изобретения - расширение арсенала способов прогнозирования рецидивирования ФП в течение года после госпитализации у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, обладающих высокой точностью и объективностью.

Поставленная задача решается тем, что проводят анализ variability ритма сердца с определением величины аппроксимированной энтропии ApEn, при этом отличие состоит в том, что величину ApEn определяют на основе кратковременной регистрации электрокардиограммы и при значении ApEn, равном 0,93 или менее, прогнозируют рецидивы фибрилляции предсердий в течение 1 года.

Способ осуществляют следующим образом. У пациента с ИБС и/или АГ и пароксизмальной или персистирующей формами ФП без ХСН натощак или не ранее чем через 1,5-2 ч после еды проводят анализ variability сердечного ритма на основе пятиминутной регистрации электрокардиограммы.

Соблюдаются следующие требования к условиям исследования: отмена антиаритмических препаратов за 2 дня до исследования, физиопроцедур - в день исследования; постоянная температура в месте проведения исследования должна быть 20-22 °С; 5-10 мин пациенты проходят период адаптации в горизонтальном положении к окружающим условиям; соблюдение тишины при проведении исследования; в период исследования пациенту предлагалось дышать спокойно и равномерно.

Определяют значение аппроксимированной энтропии ApEn сердечного ритма и при значении этого показателя равном 0,93 или менее, прогнозируют рецидивы фибрилляции предсердий в течение 1 года.

Приводим доказательства возможности осуществления способа. Исследования проводились на 94 пациентах с ИБС и/или АГ без ХСН, находившихся на стационарном обследовании и лечении в УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр". Когорта пациентов была разделена на 3 группы: 1 - пациенты с ИБС и/или АГ и пароксизмальной формой ФП (n = 48); 2 - пациенты с ИБС и/или АГ и персистирующей формой ФП (n = 27); 3 (группа сравнения) - пациенты с ИБС и/или АГ без признаков ХСН и без эпизодов ФП в анамнезе (n = 19).

Пациенты групп 1 и 2 были госпитализированы в стационар по поводу нарушения ритма. Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2010 г. Критериями исключения были постоянная форма ФП, тиреотоксикоз, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, острый миокардит, сердечная недостаточность - ФК 2 стадии и выше (по NYHA), сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, некомпенсированные сопутствующие заболевания, беременность.

При поступлении в стационар пациентам группы 1 восстанавливали ритм с помощью фармакологической кардиоверсии с использованием препаратов Ic, II либо III классов. Пациентам группы 2 выполняли электрическую кардиоверсию. Синусовый ритм был восстановлен у всех пациентов, включенных в исследование.

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии, используя стандартные позиции на ультразвуковой системе "Philips", IE-33 с помощью широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией PureWaveCrystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц. Кроме стандартных ЭхоКГ-показателей изучались показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП: ударный объем, объем, индекс объема, фракция выброса ЛП для двух- и четырехкамерной позиций, бипланового метода, метода площадь-длина, а также показатели ЛП (длина, площадь, объем) в двух- и четырехкамерной позициях в систолу и диастолу ЛЖ. Расчет производился по формулам оценки параметров ЛП.

Проводили анализ ВРС на основе пятиминутной регистрации электрокардиограммы. К условиям проведения исследований ВРС предъявлялись следующие требования: отмена антиаритмических препаратов за 2 дня до исследования, физиопроцедур - в день исследования; постоянная температура в месте проведения исследования должна быть 20-22 °С; 5-10 мин пациенты проходят период адаптации в горизонтальном положении к окружающим условиям; соблюдение тишины при проведении исследования; в период исследования пациенту предлагалось дышать спокойно и равномерно.

Определяли значение геометрических, временных, спектральных и нелинейных параметров ВРС, в том числе АрEn, используя электрокардиографический комплекс "Интекард" ("Интекард", Беларусь) и программное обеспечение к нему "Бриз ХР".

В дальнейшем выполнялось динамическое наблюдение за пациентами (длительность 8-13 месяцев) путем телефонных собеседований, а при необходимости повторных госпитализаций, с целью выявления рецидивов ФП спустя год после госпитализации.

Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. С помощью анализа "Обобщенные деревья классификации и регрессии" в качестве модели прогнозирования определяли, как изучаемые нами показатели влияют на другие переменные, их иерархию влияния, тем самым определяя прогностическое значение. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

В результате анализа исходных данных получили, что уровень АрEn в группе сравнения был 1,03 (0,94;1,10), что значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группах 1 и 2 - 0,09 (0,007;0,96) и 0,02 (0,003;0,88) соответственно, в то время как статистически значимых различий между двумя группами - с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, а также между линейными показателями ВРС не было выявлено.

При проведении дальнейшего анализа установлена отрицательная корреляционная связь между значением АрEn и систолическим размером ЛП: ($R = -0,24$), ($p < 0,05$).

Также выявлена достоверная взаимосвязь между значением АрEn и отдельными Эхо-показателями ЛП среди пациентов всех групп: объемом ЛП LA BPd ($R = -0,298$), индексом объема LAVdI4 ($R = -0,374$), фракцией выброса LAEF4 ($R = 0,28$), LAEFBP ($R = 0,355$) и LAEF(A-L) ($R = 0,372$), а также площадью и объемом ЛП в четырехкамерной позиции в систолу и диастолу ЛЖ: LAA4d2 ($R = -0,413$), LAA4s2 ($R = -0,339$), LAA4d3 ($R = -0,399$), LAA4s3 ($R = -0,314$), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой же позиции: Med/Lat 4max ($R = -0,321$), Ant/Inf 4 min ($R = -0,377$) ($p < 0,05$).

Логистическая регрессия выявила взаимосвязь между значением АрEn и давностью ФП ($Beta = -0,28$, $p = 0,016$).

На фигуре показано дерево классификация для ЛП в зависимости от значения АрEn. Значение АрEn $\leq 0,93$ ассоциируется с большим размером ЛП (> 39 мм), М - среднее значение, D - дисперсия показателей в выборке.

Для оценки взаимосвязи $ApEn$ с частотой ФП все исследуемые пациенты ($n = 75$) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня $ApEn$ 0,93. При значении $ApEn > 0,93$ достоверно чаще (в 4,8 раза) ($p = 0,0008$) наблюдалось отсутствие ФП. Среди пациентов с впервые возникшей ФП достоверно чаще (в 4,6 раза) встречалось значение $ApEn \leq 0,93$ ($p = 0,02$) (табл. 1).

Таблица 1

Связь частоты ФП с $ApEn$

Частота ФП	$ApEn \leq 0,93$ ($n = 43$)		$ApEn > 0,93$ ($n = 32$)		P
	n	%	n	%	
Нет ФП	4	9	14	44	0,0008*
Впервые возникшая ФП	12	28	2	6	0,02*
До 1 раза в год	5	12	5	16	NS
1 раз в 3-6 месяцев	8	19	3	9	NS
Более 1 раза в месяц	14	32	8	25	NS

Проанализировав данные через год после госпитализации, оказалось, что количество рецидивов ФП имело отрицательную корреляционную связь с показателем $ApEn$ среди исследуемых пациентов ($R = -0,24$, $p < 0,05$).

Разделив пациентов с ФП на те же подгруппы в зависимости от уровня $ApEn$, оказалось, что при значении $ApEn \leq 0,93$ рецидивы ФП встречались достоверно чаще (в 2,3 раза) ($p = 0,0045$), в то время как ее значение $ApEn > 0,93$ ассоциировано с большей частотой отсутствия рецидивов ФП спустя год после госпитализации (табл. 2).

Таблица 2

Связь частоты рецидивов ФП с $ApEn$

Рецидивы ФП спустя год	$ApEn \leq 0,93$ ($n = 43$)		$ApEn > 0,93$ ($n = 32$)		P
	n	%	n	%	
Не было	13	30	21	66	0,0045*
Были	30	70	11	34	0,0045*

Как видно из таблицы, чувствительность метода составила 70 %, специфичность - 66 %. Интерес представляет тот факт, что именно показатель $ApEn$ был взаимосвязан как со структурно-функциональным состоянием ЛП, так и особенностями клинического течения ФП, а значение $ApEn \leq 0,93$ можно рассматривать как прогностический маркер рецидивирования ФП и предсердного ремоделирования.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность использования заявляемого способа.

Пример 1.

Пациент И., женщина, 49 лет, госпитализирована в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с жалобами на перебои в работе сердца, периодические боли стенокардитического характера без связи с физической нагрузкой, снижение толерантности к физической нагрузке. Около месяцев назад развился пароксизм ФП, медикаментозно восстановить синусовый ритм не удалось. После антикоагулянтной подготовки варфарином в течение трех недель рекомендовано восстановление ритма методом электроимпульсной терапии. Диагноз: ИБС: стабильная стенокардия напряжения. Функциональный класс II. Кардиосклероз. Персистирующая ФП. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Н1. Лечение: соталол 160 мг, рамиприл 5 мг, варфарин 5 мг. Синусовый ритм был успешно восстановлен. Пациентка выписана. По результатам исследования вариабельности ритма сердца рецидивы ФП в течение года после госпитализации не прогнозировались: значение $ApEn$ было 0,98. По результатам ди-

намического наблюдения в течение 11 месяцев рецидивов ФП не было, при контрольном обследовании на электрокардиограмме - ритм синусовый.

Пример 2.

Пациент Р., мужчина, 53 года, госпитализирован в кардиологическое отделение № 3 УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с жалобами на сердцебиение, ощущение неправильной работы сердца, одышку при физической нагрузке, повышение и лабильность АД. Из анамнеза известно, что данная госпитализация четвертая по поводу нарушения ритма, предыдущая - около 6 месяцев назад в связи с развитием пароксизма ФП, синусовый ритм был восстановлен медикаментозно (амиодарон). Диагноз: ИБС: кардиосклероз. Пароксизмальная ФП. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия 2 степени. Риск 4. Н0. Назначено лечение: амиодарон 400 мг, лизиноприл 10 мг, варфарин 2,5 мг. Синусовый ритм восстановлен на второй день пребывания в стационаре. Обследование по предложенному способу выявило возможное рецидивирование ФП: значение АрЕп составило 0,02. По результатам динамического наблюдения через 1 месяц развился рецидив ФП, а в течение года, несмотря на принимаемую антиаритмическую терапию, рецидивы участились до 1 раза в неделю.

Таким образом, данный способ является объективным, так как оцениваемый параметр определяют инструментальным методом, удобным в использовании, так как предполагает определение значения АрЕп с помощью пятиминутной записи электрокардиограммы; универсальным, так как может быть использован для широкого круга пациентов с частой этиологией ФП (артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, без сердечной недостаточности); преимущество изобретения заключается в раннем прогнозировании рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, что даст возможность заблаговременно назначить комплекс лечебных и профилактических мероприятий соответственно степени риска и, таким образом, улучшить прогноз для пациента.

Источники информации:

1. Camm A.J. et al. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace. - 2012. - Vol. 14. - P. 1385-1413.
2. Olshansky B. et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - No. 12. - P. 2026-33.
3. Патент BY 18183, 2014.
4. Hogue C.W. et al. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - No. 5. - P. 429-434.