

На правах рукописи

Шапкина Марина Юрьевна

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДИКТОРЫ 13-ЛЕТНЕГО
РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПО
ДАНЫМ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В СИБИРСКОЙ
ПОПУЛЯЦИИ**

3.1.20. Кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Малютина Софья Константиновна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Кашталап Василий Васильевич

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий отделом клинической кардиологии

доктор медицинских наук, профессор **Осипова Ирина Владимировна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Москва)

Защита диссертации состоится « 7 » октября 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел. 8 (383) 264-25-16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>).

Автореферат разослан « » 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Увеличение ожидаемой продолжительности жизни и растущая доля пожилого населения мультиплицирует риск развития возраст-ассоциированных заболеваний, к которым относятся фибрилляция предсердий (ФП). Являясь фенотипом, ассоциированным с атеросклерозом, и триггером инвалидизирующих и жизнеугрожающих состояний, таких как мозговой инсульт (МИ), деменция, прогрессирование сердечной недостаточности (СН), преждевременная сердечно-сосудистая смерть (Gillis A.M. et al., 2017, Hindricks G. et al., 2021, Kirchhof P. et al., 2016, Timmis A. et al., 2018), ФП нередко бывает выявлена после возникновения ее осложнений (Grond M. et al., 2013, Henriksson K.M. et al., 2012, Kishore A. et al., 2014). По оценкам проекта «Глобальное бремя болезней» в 2016 г. количество лиц с ФП составило ~ 46,3 млн во всем мире (Benjamin E.J. et al., 2019). При этом риск ФП, составлявший ранее 1 к 4, в настоящее время пересмотрен и составил 1 случай на каждого третьего человека европеоидного происхождения в возрасте старше 55 лет (Mou L. et al., 2018). ФП – одна из важных социально-экономических проблем, приводящая к росту количества госпитализаций, инвалидности, и, в целом, к снижению качества жизни (Hindricks G. et al., 2021, Kirchhof P. et al., 2016). Согласно опубликованным данным, выявленная распространенность ФП в северо-восточной части России за период 1980-2004 гг. увеличилась в 6 раз, среди мужчин – в 10 раз, среди женщин – в 4 раза (Сердечная Е.В. и соавт., 2014). В связи с этим оценка распространенности ФП, ее возрастной динамики и факторов, ассоциированных с риском развития ФП в российской популяции, является одним из приоритетных направлений в области охраны здоровья.

Степень разработанности темы исследования. ФП наиболее распространена у мультиморбидных пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), артериальной гипертензией (АГ), СН, клапанными пороками сердца, ожирением, сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (Ball J. et al., 2016, Chiang, C.E. et al., 2012, Kannel W. et al, 1998, McManus D.D. et al., 2012, Nguyen T.N. et al., 2013, Oldgren J. et al., 2014, Zoni-Berisso M. et al., 2014). Примерно у 20–30% пациентов с ишемическим мозговым инсультом ФП диагностируют во время или после случившегося события (Kishore A. et al., 2014, Henriksson K.M. et al., 2012, Grond M. Et al., 2013). В проспективном когортном исследовании Cardiovascular Health Study (США, n=4046) было представлено, что в течение 7-летнего периода наблюдения у 16% обследованных развилась ФП, из которых 77% стали инвалидами или умерли. Возникновение ФП было связано с более короткой продолжительностью жизни без инвалидности (hazard ratio (HR) = 1,7) и более высоким риском инвалидности (HR = 1,44), чем у лиц без ФП, независимо от других факторов риска (Wallace E.R. et al., 2016). Подобные результаты были получены и во Фремингемском исследовании (Framingham Heart Study, США), где наличие ФП увеличивало риск смерти от всех причин в 2 раза для мужчин, и в 1,5 раза для женщин, независимо от других факторов (Benjamin E.J. et al., 1998). Серьезный

прогноз определил разработку рекомендаций по лечению ФП (РКО, ВНОА, ACCX 2020 г., АНА/ACC/HRS 2019 г., ESC совместно с EACTS 2020 г.), но преимущественно бессимптомный и пароксизмальный характер течения ФП нередко обуславливает лишь ретроспективную ее верификацию по клинической симптоматике возникших осложнений. Российская популяция отличается высокой распространенностью и смертностью от ССЗ, несмотря на положительный тренд после 2005 г. (Бойцов С.А. и соавт., 2017). Знания в отношении факторов риска ФП, а также частоты ее осложнений получены по данным крупных популяционных исследований Европы, Северной Америки и, в последнее время, в азиатских популяциях (Chien K.L. et al., 2010, Go A.S. et al, 2001, Heeringa J. et al., 2006, Ohsawa M. et al., 2005, Sharashova E. et al., 2020, Wolf P.A. et al., 1991). В России, где в настоящее время также происходит старение населения, на популяционном уровне подобные исследования ФП практически отсутствуют. Изучение всех аспектов развития, риска и вклада ФП в состояние здоровья в российской популяции важно для профилактики предотвратимого снижения здоровья и сохранения качества жизни в условиях "здорового" старения.

Цель исследования. Изучить распространенность, возрастную динамику и предикторы 13-летнего риска развития фибрилляции предсердий в популяционной когорте 45-69 лет (Новосибирск).

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность фибрилляции предсердий в популяционной выборке мужчин и женщин (Новосибирск) и ее динамику от исходного возраста 45-69 лет до возраста 55-84 лет в базовом и повторном обследованиях за 13 лет наблюдения.
2. Изучить частоту новых случаев и распределение форм фибрилляции предсердий в указанной популяционной когорте за 13-летний период наблюдения.
3. Проанализировать предикторы 13-летнего риска развития фибрилляции предсердий в популяционной когорте мужчин и женщин исходного возраста 45-69 лет.

Научная новизна исследования. Впервые в Новосибирске изучены распространенность ФП в популяционной выборке и ее динамика при старении по данным электрокардиографии (ЭКГ) покоя в серийных обследованиях и показано существенное увеличение распространенности ФП от 1,6% в возрасте 45–69 лет до 4,2% в возрасте 55–84 лет. Впервые в российской популяции определены частота и распределение форм новых случаев ФП в когорте 45-69 лет для лиц без предшествующих ССЗ за 13 лет наблюдения. При этом выявлена высокая инцидентность ФП — 5,6% для лиц обоего пола (6,2% для мужчин и 5,2% для женщин), в которой доли пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм ФП составили 38%, 22% и 40%, соответственно. Впервые для России на популяционном уровне установлена частота суммарно накопленных случаев ФП в возрасте 55–84 лет по данным трех серийных обследований и идентификации ФП при регистрации ССЗ и смерти в когорте за 13 лет наблюдения. Показана высокая суммарная частота ФП — 7,7% с преобладанием у мужчин и

определены половозрастные группы с максимальным накоплением ФП: 65–69 лет для мужчин (11,9%) и на 5 лет позже для женщин (9,7%). Впервые для российской популяции определены детерминанты 13-летнего риска развития ФП и коэффициенты их вклада в индивидуальный риск. А именно, показано, что риск ФП у мужчин был в 1,6 раз выше, чем у женщин; возрастал на 8% при увеличении возраста на каждый год или индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м^2 ; на 5–7% при увеличении систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 5 мм рт. ст. или в 1,5 раза при наличии АГ и снижался на 10% при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10 уд/мин. При этом выявлены полоспецифические связи: у мужчин 13-летний риск развития ФП положительно ассоциировался с возрастом, ИМТ и уровнями АД, независимо от других факторов; у женщин дополнительно выявлены отрицательные связи риска ФП с величиной ЧСС и холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы связана, во-первых, с определением возрастной динамики ФП в типичной российской популяции от 45–69 лет до 55–84 лет. За 13-летний период наблюдения частота накопленных случаев ФП (включая превалентные и новые случаи ФП) составила 7,7% (8,7% для мужчин и 6,8% для женщин). Выявлены популяционные возрастные особенности ФП: частота ФП в сибирской популяционной выборке для группы 45–60 лет сопоставима с данными российских и североамериканских исследований, но для лиц 60–74 лет отмечался на 15 лет более ранний прирост частоты ФП, чем в популяционных исследованиях США как для мужчин, так и для женщин. Выявленное ускоренное развитие ФП и определенный в работе спектр предикторов риска ФП (мужской пол, возраст, ИМТ, уровни АД или АГ, обратная связь с ЧСС) и их полоспецифичность (отрицательная связь с ЧСС и ХС-ЛПНП у женщин) имеют теоретическое значение для фундаментальной проблемы изучения механизмов развития распространенных возраст-зависимых ССЗ. В практическом отношении данные о распространенности ФП в общей популяции, степени возрастного накопления (до 7,7% в возрасте 55–84 лет) и распределении форм ФП (пароксизмальной, персистирующей и постоянной) среди населения имеют значение для планирования медицинской и социальной помощи. Важное прикладное применение имеет определение в работе факторов, ассоциированных с индивидуальным риском ФП. Идентифицированные предикторы долгосрочного риска развития ФП могут служить основой для повышения эффективности популяционного вмешательства по снижению заболеваемости и смертности от ССЗ среди российского населения.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология исследования основана на популяционном подходе с долгосрочным наблюдением. Работа выполнена в дизайне кросс-секционного и проспективного когортного исследований. Случайная популяционная выборка мужчин и женщин 45–69 лет, стратифицированная по полу и возрасту, сформирована в 2 районах г. Новосибирска в рамках

проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и обследована впервые в 2003–2005 гг. (n=9360) и дважды повторно в 2006–2008 и 2015–2018 гг. Использованы стандартизованные клинико-эпидемиологические и лабораторные методы оценки ССЗ и их факторов риска. Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов анализа на основе пакета программ SPSS.

Положения, выносимые на защиту:

1. В популяционной выборке 45–69 лет г. Новосибирска распространенность фибрилляции предсердий от 1,6% увеличивалась с возрастом за 13 лет наблюдения в два с половиной раза по данным ЭКГ покоя в серийных обследованиях.

2. За 13 лет наблюдения в когорте 45–69 лет без предшествующих ССЗ новые случаи фибрилляции предсердий развивались у каждого двадцатого участника, примерно в половине случаев — в виде постоянной формы фибрилляции предсердий. Средний возраст на момент впервые зарегистрированной фибрилляции предсердий составил 69 лет и был на 2 года выше у женщин, чем у мужчин. Суммарно накопленные случаи фибрилляции предсердий (превалентные и новые) выявлены у каждого тринадцатого респондента.

3. В популяции 45–69 лет 13-летний риск фибрилляции предсердий положительно ассоциирован с мужским полом, возрастом, величиной ИМТ, уровнями САД, ДАД или наличием АГ и отрицательно связан с ЧСС независимо от других факторов.

4. У мужчин независимыми предикторами риска фибрилляции предсердий явились возраст, величина ИМТ и уровни АД. У женщин независимыми предикторами риска фибрилляции предсердий были также возраст и ИМТ; специфичными для женщин явились отрицательные связи риска фибрилляции предсердий с уровнями ЧСС и ХС-ЛПНП и наиболее сильный вклад АГ с 2-х кратным увеличением риска фибрилляции предсердий по сравнению с женщинами-нормотониками.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов обусловлена большим объемом выборки (n=9360) с достаточным откликом (60%–61% для трех скринингов). Стандартизованные методы исследования с внешним и внутренним контролем качества по протоколу международного проекта НАPIEE также являются основанием достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории со стандартизацией по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. ФП, диагностированная по данным ЭКГ, оценена двумя сертифицированными специалистами, имеющими экспертизу стандартизованного кодирования ЭКГ по Миннесотскому коду в международных исследованиях. Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов анализа (анализ ANOVA, регрессионный анализ Кокса в возраст-стандартизованных и мультивариантных моделях). Методы статистического анализа адекватны поставленным задачам. Результаты исследования опубликованы в

реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация и внедрение материалов диссертации. Основные положения диссертации доложены на международных и российских конгрессах и конференциях в виде устных и стендовых докладов: V Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока, 2016; Российский Национальный Конгресс Кардиологов (РНКК), 2016, 2018, 2021; Международный конгресс профилактической кардиологии EuroPrevent 2017, 2019; X Юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология 2017»; «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», 2020; IX съезд кардиологов Сибирского федерального округа, 2021. Соискатель – лауреат конкурса молодых ученых международной конференции «Профилактическая кардиология 2017» (2-е место); финалист конкурса молодых ученых РНКК, 2016 и 2018; лауреат именной стипендии Новосибирской области, Новосибирск 2021. Диссертационная работа апробирована на заседании межлабораторного семинара НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН 26 апреля 2022 года (Протокол № 22, от 26-04-2022). Материалы и выводы диссертации используются в работе клиники НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, в учебном процессе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН и ФГБНУ ВО НГМУ МЗ РФ по программам последиplomной подготовки.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК Российской Федерации, в том числе 3 статьи индексируются в базах данных Web of Science (Q1) и/или Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 134 страницах, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список цитируемой литературы включает 210 источников (из них — 22 российских и 188 — зарубежных). Работа содержит 9 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора. Автор принимала участие в обследовании 3898 респондентов 3-го скрининга, лично осуществляла кодировку ЭКГ (2-й и 3-й скрининги, около 5000 ЭКГ), проводила статистическую обработку материала с помощью профессионального статистика (старшего научного сотрудника НИИТПМ, Щербаковой Л.В.). Автором лично подготовлен обзор литературы по теме диссертации, проанализированы материалы исследования. Соискателем в соавторстве написаны, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, индексируемых в WoS и Scopus, результаты работы доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования — случайная популяционная выборка мужчин и женщин 45–69 лет, сформированная на основе избирательных списков с помощью таблицы случайных чисел среди жителей двух типичных районов

города Новосибирска (Октябрьский и Кировский) и стратифицированная по полу и 5-летним возрастным группам, в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (принц. иссл. — проф. С.К. Малютина и акад. РАН Ю.П. Никитин) (Peasey A. et al., 2006). Изучаемая когорта обследована впервые в 2003-2005 гг. (n=9360) и дважды повторно в 2006–2008 гг. (2-й скрининг, n=6182) и 2015–2018 гг. (3-й скрининг, n=3898) и наблюдается в отношении регистрации ССЗ и смертности. В настоящий анализ вошел период наблюдения по 31.01.2018 г., который составил в среднем для мужчин 13,0 лет (стандартное отклонение (SD) =1,00, медиана (Median) =13,0, для женщин — 13,1 года (SD=0,96, Median=13,1). Исследование проводилось на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН) и одобрено локальным этическим комитетом (Протокол № 1 от 14.03.2002, Протокол № 12 от 26.12.2014). Все участники подписали информированное согласие на исследование. Диссертационное исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Протокол № 165 от 26.11.2019 г.). Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, №122031700094-5 при поддержке целевого гранта РФФИ «Аспиранты» № 20-313-90015 и РНФ № 20-15-00371. Базовый проект HAPIEE поддержан грантами WT 064947, WT 081081, NIA 1R01AG23522.

Дизайн настоящей работы: одномоментное и долгосрочное проспективное исследования. Сбор документированных случаев ФП в когорте проводили по данным Регистра острого инфаркта миокарда (рук. — проф. Гафаров В.В.), регистрации коронарного вмешательства по проекту HAPIEE (отв. исп. — н.с. Рябиков М.Н.), Регистра мозгового инсульта (рук. — к.м.н. Шишкин С.В.), Регистра смертности (рук. — проф. Симонова Г.И., д.м.н. Рымар О.Д.) на базе НИИТПМ. Обследование выборки выполнено стандартизованными эпидемиологическими методами (Peasey A. et al., 2006). Использовали структурированные опросники проекта HAPIEE и стандартизованные измерения для оценки медицинской истории АГ, сахарного диабета 2 типа (СД2) и их лечения, истории ССЗ и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), ЭКГ покоя, уровней факторов риска ССЗ и ХНИЗ, включая оценку АД, антропометрических характеристик, липидного профиля, поведенческих факторов (привычки курения, потребления алкоголя), социально-демографических характеристик. Антропометрические измерения включали рост и вес с расчетом ИМТ. Рост измеряли стоя на стандартном ростомере с точностью до 0,1 см. Измерение веса выполнено без верхней одежды и обуви на рычажных весах с точностью до 0,1 кг. ИМТ вычисляли по формуле (1):

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)} \quad (1)$$

Измерение АД и ЧСС проводили трехкратно на правой руке в положении сидя с интервалами 2 минуты между измерениями после пятиминутного отдыха аппаратом фирмы «OMRON M 5-1». Для анализа рассчитывали среднее значение трех измерений АД и ЧСС. ЭКГ покоя регистрировали в 12-ти стандартных отведениях на электрокардиографах

Fukuda (базовое обследование) и Cardiax (2-е и 3-е обследования) после 5-минутного отдыха с последующей оценкой по Миннесотскому коду (МК). Кодировка выполнялась двумя специалистами, имеющими экспертизу стандартизованного кодирования ЭКГ по МК в международных исследованиях, учитывали коды 8-3-1, 8-3-2 и 6-8 с ритмом «фибрилляция» для предсердий (Rose G.A., 1984). В анализе воспроизводимости при двойной слепой оценке ЭКГ на случайной выборке (100 записей) средний коэффициент согласия Каппа составил 0,85.

АГ диагностировали при САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (ESC, 2018) и/или у лиц, регулярно принимающих гипотензивные препараты в течение последних двух недель. СД2 определяли по эпидемиологическим критериям при указании на СД2 с приемом сахароснижающей терапии и/или при уровне глюкозы плазмы крови натощак (ГПКН) ≥ 7 ммоль/л (Cosentino F. et al., 2020). В настоящем анализе ИБС устанавливали по медицинской истории ИМ, или острого коронарного синдрома (ОКС), или аортокоронарного шунтирования, или чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, подтвержденных госпитализацией. Наличие МИ устанавливали на основании медицинской истории МИ или преходящего острого нарушения мозгового кровообращения, подтвержденных госпитализацией. Наличие ИБС и/или МИ определяли как наличие основных ССЗ. Курящим считался человек, выкуривающий хотя бы одну сигарету в день. Статус курения классифицирован как «курящий в настоящее время», «куривший в прошлом» и «никогда не куривший». Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire» (Rehm J., 1998). Количество алкоголя анализировали после конвертации в чистый этанол (г). Оценивали среднюю дозу этанола за один прием (г). Семейное положение категоризировали на проживающих «в браке» (брак или совместное проживание) и «одиноких» (никогда не состоявшие в браке, разведенные, вдовцы/вдовы). Уровень образования — на «высшее» или «ниже высшего» (начальное, среднее, профессиональное). Биохимические исследования крови выполняли в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (отв. – канд. биол. наук Стахнева Е.М., зав. лабораторией д.м.н. Каштанова Е.В., ранее д.м.н., проф. Рагино Ю.И.). Забор крови производился натощак. Определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы сыворотки крови, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов «Bioson» (Германия) на автоанализаторе KoneLab (USA). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле Friedewald W.T. (1972). Пересчет глюкозы сыворотки крови в ГПКН осуществлялся по формуле (2) Европейской ассоциации по изучению СД (EASD, 2007):

$$\text{ГПКН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)} \quad (2)$$

На первом этапе (Рисунок 1) анализировали распространенность ФП в популяционной выборке исходного возраста 45–69 лет и ее динамику к

возрасту 55–84 лет по данным ЭКГ покоя серийных одномоментных обследований. Респонденты, не имеющие ЭКГ при базовом обследовании ($n=105$) и повторном (3-м) обследовании ($n=20$), были исключены из анализа на данном этапе. Всего включено 9255 респондентов базового обследования и 3878 — повторного (3-го). **Вторым этапом** анализировали частоту новых случаев ФП среди лиц без предшествующих ССЗ по данным скринингового обследования или документированного события по данным регистров. Для этого на основе регистрации ССЗ и смерти для всех событий, выявленных в когорте за период наблюдения, была проведена оценка первичной информации (протоколы поступления и выписки, свидетельства о смерти и т. п.) и идентифицированы случаи ФП при наличии клинического диагноза ФП и/или при выявлении по ЭКГ в период острого случая или наличии диагноза ФП в сертификате о смерти; учитывали коды I48.0–I48.9 по международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Новым случаем ФП считали случай, впервые зарегистрированный после даты базового обследования и до 31.01.2018г у лиц без исходной ФП и без предшествующих ССЗ. Из анализа исключено: 102 участника с исходной ФП, 795 — с исходными ССЗ, 44 — с исходными ФП и ССЗ (в сумме исключены 941 лиц). Всего в анализ включено 8379 лиц. На **третьем этапе** оценивали суммарную частоту накопленных случаев ФП (превалентных и новых) по данным ЭКГ покоя скринингов и регистрации ССЗ и смертности в когорте за период наблюдения. В анализ накопленных случаев ФП были включены все участники базового обследования, исключая лиц с некорректной информацией в базе данных ($n=40$). При отсутствии ЭКГ на базовом обследовании, и каких-либо свидетельств ФП в дальнейшем (по данным ЭКГ на повторных скринингах или данным регистров) считали, что превалентная ФП «отсутствует». Всего включено 9320 респондентов. **Четвертым этапом** выполнен анализ предикторов риска развития ФП за 13-летний период наблюдения в популяционной когорте, среди лиц без исходной ФП и предшествующих ССЗ (включены 8379 респондентов). Дополнительно контролировали потенциальный эффект предшествующих ССЗ на робастность оценки предикторов ФП в анализе, включая лиц с предшествующими ССЗ ($n=9174$).

Статистический анализ данных выполняли на основе пакета программ SPSS (v.13.0, IBM, USA). Частоту ФП в группах и сравнение категориальных переменных оценивали с помощью кросс-табуляции с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали по t -критерию Стьюдента для нормально распределенных признаков при наличии двух групп и дисперсионным анализом ANOVA с поправкой Бонферони, если анализировалось более двух групп. При ненормальном распределении проводили трансформацию параметров (натуральное логарифмирование) с дальнейшим сравнением логарифмированных показателей параметрическими тестами. В регрессионном анализе пропорционального риска Кокса зависимой переменной было наличие ФП. Анализ предикторов 13-летнего риска развития ФП проводили в мультивариантных моделях (Модели 2–5) с

предварительной селекцией факторов риска в серии моделей, стандартизованных по возрасту и полу (Модель 1). В Модель 3 включали возраст, пол, ЧСС, ИМТ, САД, ХС-ЛПНП, ТГ, ГПKN, среднее количество алкоголя (г) за 1 прием, курение, уровень образования, семейное положение; Модель 5 возраст, пол, ЧСС, ИМТ, ХС-ЛПНП, ТГ, наличие АГ, СД2, среднее количество алкоголя (г) за 1 прием, курение, уровень образования, семейное положение. Риск развития ФП оценивали с помощью коэффициента пропорционального риска (hazard ratio, HR). Во всех видах анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

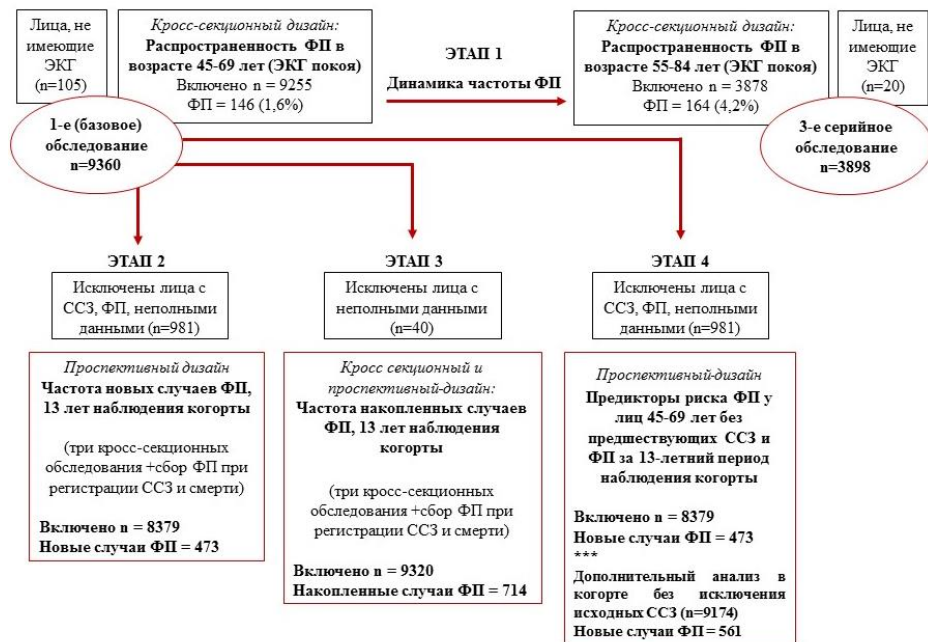


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования распространенности и предикторов 13-летнего риска развития фибрилляции предсердий по данным когортного исследования в популяции Новосибирска, когорта НАPIEE, базовый возраст 45–69 лет

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность ФП в популяционной выборке 45–69 лет (Новосибирск) при базовом обследовании и ее динамика к возрасту 55–84 лет. На первом этапе проанализирована распространенность ФП по ЭКГ покоя при кросс-секционных оценках (Рисунок 2). В исследуемой популяционной выборке 45–69 лет распространенность ФП составила 1,6% (n=146): 2,2% у мужчин и 1,1% у женщин ($p < 0,001$). Частота ФП увеличивалась с возрастом: от 0,3% в младшей возрастной группе (45–49 лет) у лиц обоого пола до 4,0% у мужчин и 2,5% у женщин в возрасте 65–69 лет ($p < 0,001$). Через 13 лет распространенность ФП в возрасте 55–84 лет по данным ЭКГ покоя среди лиц, прошедших серийное (3-е) обследование

(n=3878, 2015–2018 гг.) составила 4,2% (n=164). У мужчин частота ФП была 6,1%: от 1,7% в возрастной группе 60-64 лет до 12,9% в возрасте старше 80 лет (p<0,001). Среди женщин выявлено 2,8% случаев ФП: от 0,9% до 5,5% в аналогичных для мужчин возрастных группах (p<0,001).

Полученные нами данные по средней частоте ФП близки результатам исследований в России и США для возрастного диапазона 45–60 лет и несколько превышают таковые для лиц старшего возраста. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ (Муромцева Г.А. и соавт., 2018) частота ФП составила 0,5% для возрастной группы 45–54 лет: среди мужчин — 1%, среди женщин — 0,2% (p=0,005). Частота ФП по данным литературы у жителей США составила 0,1% среди лиц младше 55 лет, среди лиц старше 60 лет — 3,8%, а среди лиц старше 80 лет — 9,0% (исследование ATRIA) (Go A.S. et al., 2001). Аналогичные результаты получены и во Фремингемском исследовании, где частота ФП составила 0,5% в возрасте 50-59 лет, 1,8% в 60–79 лет и 8,8% в возрасте старше 80 лет (p<0,001) (Wolf P.A. et al, 1991).

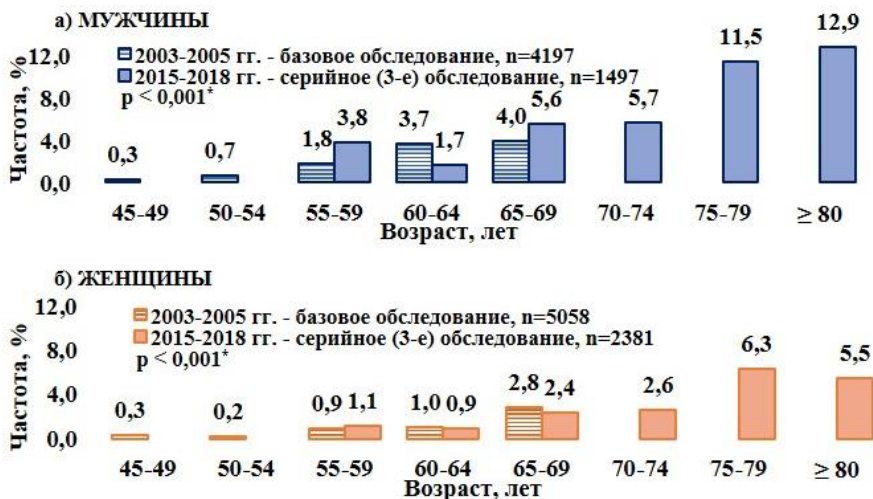


Рисунок 2 – Распространенность ФП по данным ЭКГ покоя базового (2003–2006 гг.) и 3-го (2015–2018 гг.) скринингов: а) мужчины, б) женщины (базовый возраст 45–69 лет, возраст на 3 скрининге — 55–84 лет)

Частота новых случаев ФП и исходная характеристика групп исследования в зависимости от развития новых случаев ФП среди лиц без предшествующих ССЗ за 13-летний период наблюдения популяционной когорты. В популяционной выборке 45–69 лет без исходных ССЗ и ФП за 13-летний период наблюдения выявлено 473 новых случаев ФП, что составило 5,6%: 6,2% среди мужчин и 5,2% среди женщин. При характеристике лиц изучаемой когорты в зависимости от развившегося нового случая ФП за 13-летний период наблюдения (Таблица 1) мужчины с новым случаем ФП были исходно старше на 3 года (p<0,001), имели большие значения ИМТ (p<0,001), САД (p<0,001) и ДАД (p=0,008), большую

частоту АГ ($p < 0,001$) и чаще были в браке ($p = 0,045$), чем мужчины с сохранившимся синусовым ритмом. Женщины с новым случаем ФП были исходно старше на 4 года ($p < 0,001$), имели более высокие значения для кардиометаболических факторов риска (все $p < 0,001$), большую частоту АГ ($p < 0,001$), меньшую ЧСС ($p = 0,021$), реже курили ($p = 0,014$), принимали более низкие дозы алкоголя ($p = 0,012$), чаще были в статусе «в браке» ($p = 0,035$) и более низкий уровень образования ($p = 0,002$) по сравнению с женщинами без такового.

Таблица 1 – Основные характеристики участников без исходных ССЗ и ФП в зависимости от развития нового случая ФП за 13-летний период наблюдения (базовое обследование популяционной выборки, $n = 8379$, возраст 45–69 лет)

Параметры	Мужчины**		p_1^*	Женщины**		p_2^*
	ФП+ n=227	ФП- n=3410		ФП+ n=246	ФП- n=4496	
Возраст, лет	60,6±6,5	57,6±7,0	<0,001	62,0±6,1	57,5±7,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,2±4,6	26,3±4,3	<0,001	32,6±6,2	29,9±5,6	<0,001
ЧСС, уд/мин	70,8±12,7	71,0±12,0	0,811	69,7±12,0	71,3±10,6	0,021
САД, мм рт.ст.	150,8±24,3	143,4±23,4	<0,001	153,9±26,2	143,5±25,6	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	92,8±14,5	90,4±13,2	0,008	93,3±14,2	90,0±13,3	<0,001
ОХС, ммоль/л	6,1±1,2	6,0±1,2	0,207	6,5±1,2	6,5±1,3	0,976
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,9±1,0	3,8±1,1	0,186	4,2±1,1	4,2±1,2	0,938
ТГ, ммоль/л	1,5±0,8	1,4±0,8	0,230	1,6±0,8	1,5±0,8	0,154
ГПKN, ммоль/л	6,1±1,7	6,0±1,6	0,324	6,1±1,7	6,0±1,7	0,391
Наличие АГ, (n/%)	165/72,7%	2093/61,4	<0,001	210/85,4%	2949/65,6%	<0,001
Наличие СД2, (n/%)	27/12,3%	331/9,9%	0,154	32/13,4%	479/10,9%	0,134
Курение, (n/%):						
никогда не курили	63/27,8%	920/27,0%	0,182	22/91,5%	3820/85,0%	0,014
курили в прошлом	61/26,9%	756/22,2%		8/3,3%	189/4,2%	
курят в настоящем	103/45,4%	1734/50,9%		13/5,3%	487/10,8%	
Среднее количество этанола (г) за прием	59,1±47,3	56,4±46,6	0,393	19,1±16,7	21,9±17,3%	0,012
Образование, (n/%)						
высшее	77/33,9%	1096/32,1%	0,313	46/18,7%	1225/27,2%	0,002
иное	150/66,1	2314/67,9%		200/81,3%	3271/72,8%	
Семейное положение, (n/%)						
в браке	208/91,6%	2991/87,7%	0,045	133/54,1%	2703/60,1%	0,035
иное	19/8,4%	419/12,3%		113/45,9%	1793/39,9%	

Примечание: * p – различия изучаемых параметров у мужчин (1) и женщин (2) с развившимся новым случаем ФП и без такового; «ФП+» - наличие нового случая ФП, «ФП-» - отсутствие нового случая ФП, **результаты представлены как абсолютные и относительные величины (n,%) или как (Mean±SD), где Mean — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение

Средний возраст на момент впервые зарегистрированной ФП составил: 69,1±6,93 года; Median (Q1–Q3): 69,8 (64,5–74,2) года. У мужчин с новым случаем ФП средний возраст был 68,1±6,93 года; Median (Q1–Q3): 68,7 (63,3–72,9) года. Для женщин с развившейся ФП средний возраст был на 2 года выше, чем для мужчин ($p = 0,002$) и составил 70,0±6,82; Median (Q1–Q3): 70,9 (65,6–74,0) года.

Среди новых случаев ФП доли пароксизмальной, персистирующей и постоянной форм составили 38,3%, 22,2 и 39,5%, соответственно ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

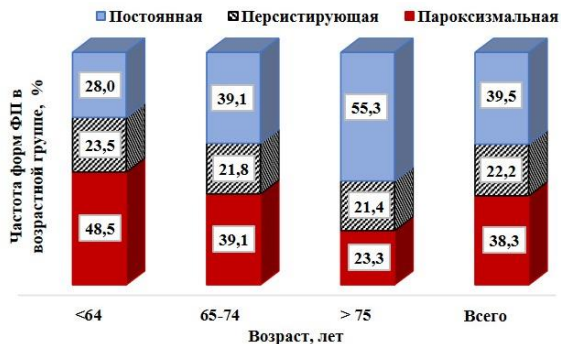
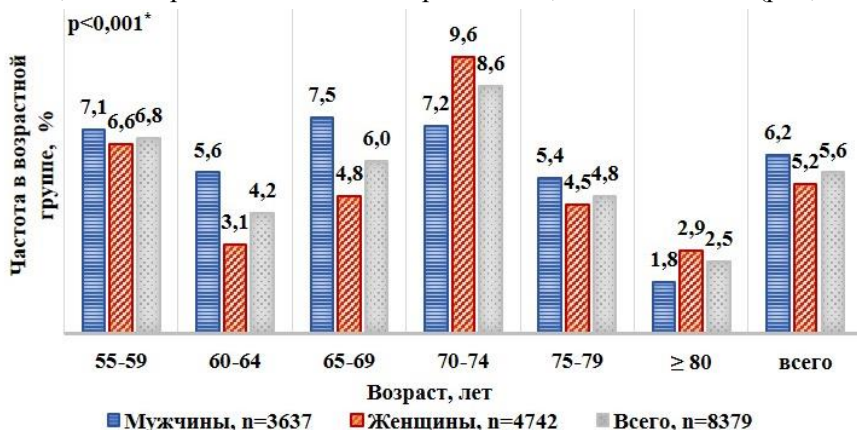


Рисунок 3 – Распределение форм ФП среди новых случаев ФП за 13-летний период наблюдения в зависимости от возраста для впервые зарегистрированного эпизода ФП ($n=473$, новые случаи ФП)

Частота новых случаев ФП (Рисунок 4) для мужчин варьировала от 5,6% в возрастной группе 60–64 лет до 7,2–7,5% в возрасте 65–74 лет с последующим снижением до 1,8% в старшей возрастной группе ($p < 0,001$). Для женщин инцидентность ФП составила от 3,1% в возрасте 60–64 лет с последующим резким увеличением до 9,6% в 70–74 лет и снижением до 4,5% и 2,9% в возрасте 75–79 лет и старше 80 лет, соответственно ($p < 0,001$).



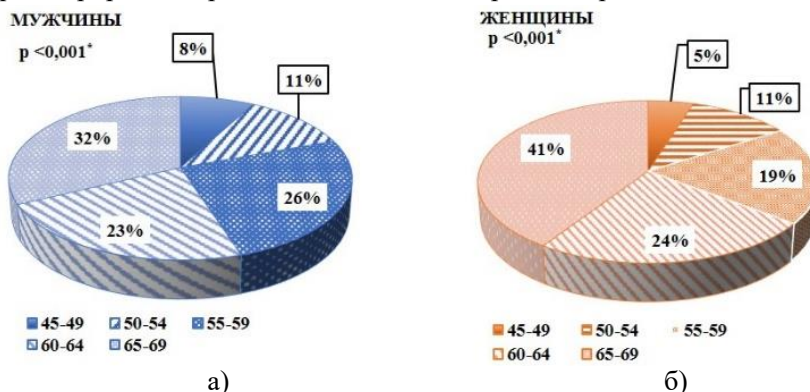
Примечание: * p - различия по частоте ФП между возрастными группами для каждой категории лиц (мужчины, женщины, оба пола), $p < 0,001$

Рисунок 4 – Частота новых случаев ФП за 13-летний период наблюдения в зависимости от возраста для впервые зарегистрированного эпизода ФП ($n=8379$, лица без исходных ССЗ и ФП; возраст 55–84 лет (исключена экстремальная группа младше 55 лет)

В процессе анализа была выделена «экстремальная» группа лиц с ранним развитием конечной точки в проспективном возрасте 50–54 лет ($n=73$). Эта группа включила лиц 1) с развившимся случаем ФП ($n=28$) и 2) с

конкурирующим смертельным событием от разных причин ($n=45$). В данной группе частота ФП была крайне высока (24,4% для мужчин и 33,3% для женщин) и являлась искажающей для распределения конечных точек в когорте, так как не включала лиц «без события» (смерть или новый случай ФП). Данная экстремальная группа исключена из диаграммы – рисунка 4.

Если рассматривать базовый возраст участников (Рисунок 5), то среди лиц с инсиденсной ФП наибольшее число новых случаев ФП (> 80%) было зарегистрировано среди лиц исходного возраста старше 55 лет.



Примечание: *p – различия частоты возрастных групп у мужчин (а) и женщин (б) с новыми случаями ФП

Рисунок 5 – Возрастная структура (по данным базового возраста) группы новых случаев ФП, развившихся за 13-летний период наблюдения ($n=8379$ – лица без исходных ССЗ и ФП, исходный возраст 45–69 лет) у мужчин (а) и женщин (б)

На третьем этапе проанализировали суммарную частоту накопленных случаев ФП (превалентные случаи ФП и новые случаи ФП) в когорте за период наблюдения, учитывая ЭКГ скринингов и документированные случаи ФП при регистрации ССЗ и смерти. Объем когорты для этой оценки составил $n=9320$, включая лиц с предшествующими ССЗ. Суммарная частота накопленных ФП составила 7,7% ($n=714$) (Таблица 2). У мужчин частота ФП была 8,7%: от 8,8% в возрасте 60–64 лет, до 11,9% в 65–69 лет и до 2,0% в старшей возрастной группе ($p<0,001$). У женщин частота ФП составила 6,8%: от 4,5 и 8,6 до 2,9% в аналогичных возрастных группах ($p<0,001$).

В проспективном Роттердамском исследовании (Rotterdam study, $n=6808$, средний возраст 69,3 года) за 7-летний период наблюдения выявлено 437 новых случаев ФП (6,4%), суммарная частота составила 5,5% (от 0,7% в возрасте 55–59 лет, 5,2% среди мужчин и 2,9% среди женщин в 60–69 лет и до 17,8% в возрасте старше 85 лет) (Heeringa J. et al., 2006) и была ниже, чем в изучаемой Новосибирской популяционной выборке НАРИЕЕ. В российском исследовании популяционной выборки SAHR (Москва) у лиц до 55 лет распространенность ФП составила 3,4% по данным ЭКГ (Шальнова С.А. и соавт., 2014) и 6,7% с учетом однократного суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (Shkolnikova M.A. et al., 2020), что сближает анализ с нашим и указывает на большую распространенность пароксизмальных форм ФП.

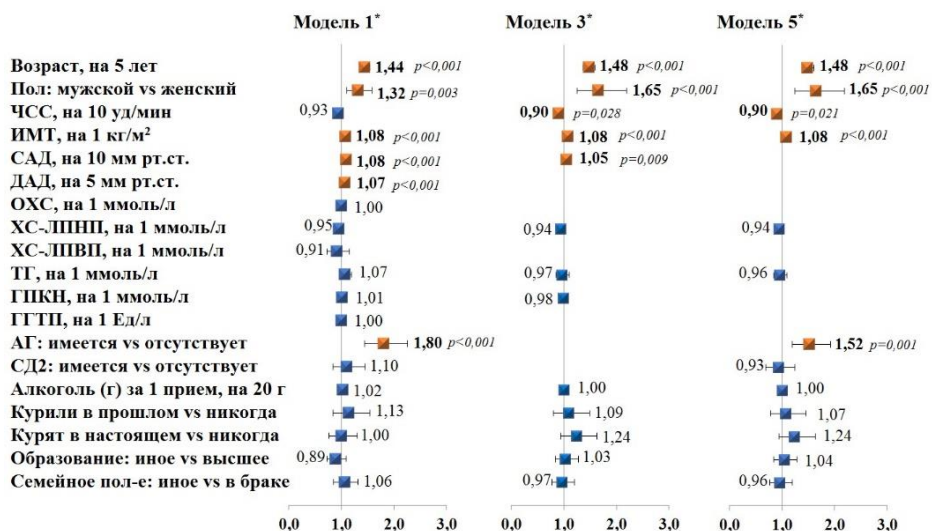
Таблица 2 – Частота накопленных случаев ФП в когорте суммарно: по данным ЭКГ покоя скринингов, регистрации ССЗ и смерти, n=9320, включая лиц с предшествующими ССЗ, проспективный возраст 55–84 лет (#экстремальная группа с конечной точкой до 55 лет)

Возрастная группа, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Количество лиц в возрастной группе	Частота ФП, n (%)	Количество лиц в возрастной группе	Частота ФП, n (%)	Количество лиц в возрастной группе	Частота ФП, n (%)
#≤ 54	53	18 (34,0)	20	10 (50,0)	73	28 (38,4)
55–60	326	41 (12,6)	306	33 (10,8)	632	74 (11,7)
60–64	928	82 (8,8)	1102	50 (4,5)	2030	132 (6,5)
65–69	964	115 (11,9)	1116	96 (8,6)	2080	211 (10,1)
70–74	746	63 (8,4)	907	88 (9,7)	1653	151 (9,1)
75–79	808	43 (5,3)	1076	51 (4,7)	1884	94 (5,0)
≥ 80	409	8 (2,0)	559	16 (2,9)	968	24 (2,5)
Всего	4234	370 (8,7)	5086	344 (6,8)	9320	714 (7,7)
p*	<0,001		<0,001		<0,001	

Примечание: * p – различия по частоте ФП между возрастными группами для каждой категории лиц (мужчины, женщины, оба пола)

Предикторы риска развития ФП у лиц исходного возраста 45–69 лет без предшествующих ССЗ за 13-летний период наблюдения в популяционной когорте. На инициальном этапе этого раздела для предварительной селекции предикторов 13-летнего риска развития ФП в когорте были проанализированы 18 факторов риска ССЗ в регрессионном анализе Кокса в серии стандартизованных по возрасту и полу моделей — Модель 1. Риск развития ФП был положительно ассоциирован с возрастом (HR=1,44; 95%CI 1,37–1,57, на каждые 5 лет), мужским полом (HR=1,32; 95%CI 1,10–1,58), значениями ИМТ (HR=1,08; 95%CI 1,06–1,10, на 1 кг/м²), САД (HR=1,08; 95%CI 1,05–1,13, на каждые 10 мм рт.ст.), ДАД (HR=1,07; 95%CI 1,01–1,10, на каждые 5 мм рт.ст.), или наличием АГ (HR=1,80; 95%CI 1,44–2,26). В мультивариантных моделях большая часть ассоциаций сохранилась независимо от других факторов и выявлена отрицательная связь с ЧСС (HR=0,90; 95%CI 0,83–0,99, на каждые 10 уд/мин) (Рисунок 6).

Риск развития ФП у мужчин в изучаемой выборке был 1,6 раза выше в сравнении с женщинами, поэтому дальнейший анализ выполнен со стратификацией по полу в аналогичных моделях.



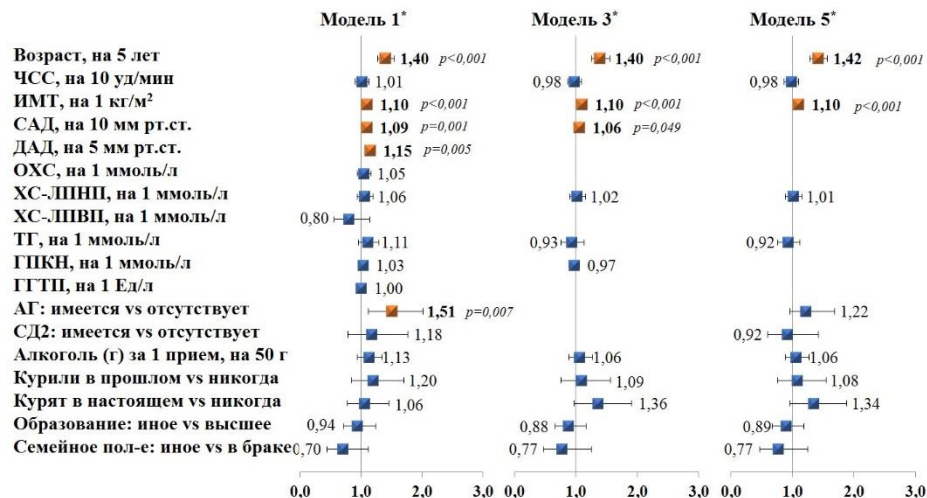
Примечание: * Модель 1 – стандартизация по возрасту и полу; Модель 3 – стандартизация по возрасту, полу, ЧСС, ИМТ, САД, ХС-ЛПНП, ТГ, ГПКН, среднему количеству алкоголя (г) за 1 прием, курению, уровню образования, семейному положению; Модель 5 – стандартизация по возрасту, полу, ЧСС, ИМТ, ХС-ЛПНП, ТГ, наличию АГ, СД2, среднему количеству алкоголя (г) за 1 прием, курению, уровню образования, семейному положению

Рисунок 6 – Ассоциации 13-летнего риска новых случаев ФП с уровнями риска ССЗ, поведенческих и некоторых социально-экономических параметров. Регрессионный анализ Кокса, популяционная когорта HAPIEE, n=8379, мужчины и женщины без исходных ССЗ и ФП, возраст 45–69 лет)

У мужчин (Рисунок 7) в возраст-стандартизованных моделях (Модель 1), риск развития инсиденной ФП был положительно ассоциирован с возрастом, ИМТ, САД, ДАД или АГ. При стандартизации по биологическим, поведенческим и социально-экономическим факторам (Модель 3) риск нового случая ФП, был положительно ассоциирован с возрастом (HR=1,40; 95%CI 1,26–1,55, на каждые 5 лет), ИМТ (HR=1,10; 95%CI 1,07–1,14, на 1 кг/м²), САД (HR=1,06; 95%CI 1,00–1,13, на каждые 10 мм рт.ст). При дополнительной стандартизации по кардиометаболическим заболеваниям (Модель 5), сохранилась большая часть ассоциаций, за исключением независимой связи с АГ (HR=1,22; 95%CI 0,89–1,66).

У женщин (Рисунок 8) в серии возраст-стандартизованных моделей 13-летний риск ФП, как и у мужчин, был связан с увеличением возраста (HR=1,59; 95%CI 1,44–1,75, на каждые 5 лет), ИМТ (HR=1,07; 95%CI 1,05–1,09, на 1 кг/м²), САД (HR=1,07; 95%CI 1,02–1,13, на каждые 10 мм рт.ст), ДАД (HR=1,07; 95%CI 1,02–1,11, на каждые 5 мм рт.ст) или наличием АГ (HR=2,26; 95%CI 1,57–3,23). Специфичными для женского пола были негативные ассоциации с ЧСС (HR=0,84; 95%CI 0,75–0,95, на каждые 10 уд/мин), ОХС (HR = 0,89; 95%CI 0,81–0,99, на 1 ммоль/л) или ХС-ЛПНП (HR = 0,86; 95% CI 0,77–0,96, на 1 ммоль/л) и положительная связь с начальным или средним уровнем образования, в сравнении с высшим

(HR=1,39; 95%CI 1,01–1,92). В мультивариантных моделях 3 и 5 были сохранены практически все выявленные связи, за исключением обратной связи с уровнем образования (HR=1,24; 95% CI 0,57–1,87).

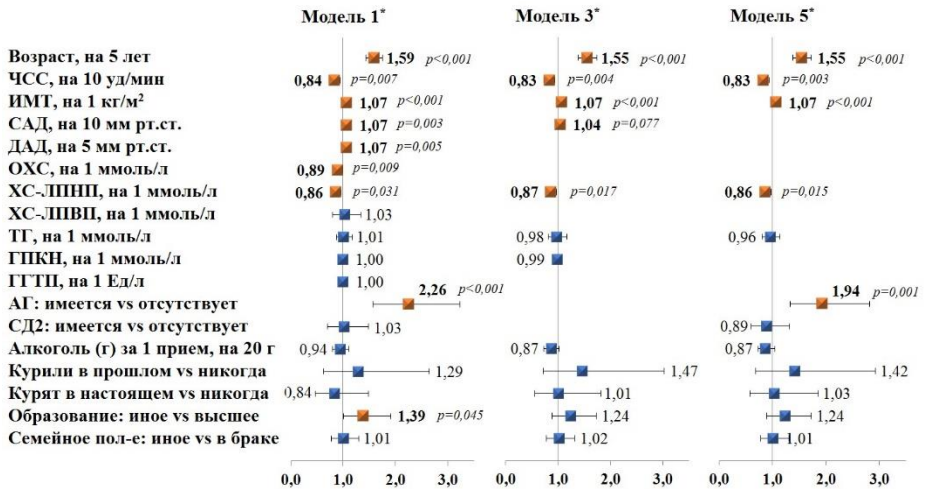


Примечание:*Модель 1 – стандартизация по возрасту; Модель 3 – стандартизация по возрасту, полу, ЧСС, ИМТ, САД, ХС-ЛПНП, ТГ, ГПКН, среднему количеству алкоголя (г) за 1 прием, курению, уровню образования, семейному положению; Модель 5 – стандартизация по возрасту, полу, ЧСС, ИМТ, ХС-ЛПНП, ТГ, наличию АГ, СД2, среднему количеству алкоголя (г) за 1 прием, курению, уровню образования, семейному положению

Рисунок 7 – Ассоциации 13-летнего риска новых случаев ФП с уровнями факторов риска ССЗ, поведенческих и некоторых социально-экономических параметров у мужчин.

Регрессионный анализ Кокса, популяционная когорта НАRIЕЕ, n=3637 мужчин без исходных ССЗ и ФП, возраст 45–69 лет)

Результаты Фремингемского исследования показали, что возраст является самым сильным фактором риска ФП (Schnabel R.V. et al., 2015), а вероятность развития ФП в 1,5 раза выше у мужчин, чем у женщин (Kannel W.V. et al., 1998). Между величиной ИМТ и риском ФП отмечена «дозозависимая связь»: увеличение ИМТ на одну единицу повышало риск развития ФП от 3–5% (Wang T.J. et al., 2004; Tedrow U.V. et al., 2010, Gami A.S. et al., 2007) до 8% у мужчин и 7% у женщин (Heeringa J. et al, 2006). Эти коэффициенты близки показателям нашего исследования. Связь между ЧСС и риском ФП остается спорной. В исследованиях в Копенгагене (Copenhagen Study) и Тромсё показано, что низкая ЧСС — независимый предиктор ФП (Morseth B. et al., 2016; Skov M.W. et al., 2016). Напротив, в исследовании MESA более высокая ЧСС (ЧСС >76 уд/мин) в сравнении с более низкой была связана риском ФП (HR=1,48, 95%CI 1,18–1,86) (Habibi M. et al., 2019), в нескольких исследованиях выявлен нелинейный характер связи между ЧСС и ФП (Liu X. et al., 2019, Skov M.W. et al., 2016). В нашем исследовании уменьшение ЧСС на каждые 10 ударов в минуту повышало риск развития ФП на 9%, таким образом, наши данные близки к Copenhagen Study и Тромсё и отличались от результатов MESA.



Примечание: *Модель 1 – стандартизация по возрасту; Модель 3 – стандартизация по возрасту, полу, ЧСС, ИМТ, САД, ХС-ЛПНП, ТГ, ГПКН, среднему количеству алкоголя (г) за 1 прием, курению, уровню образования, семейному положению; Модель 5 – стандартизация по возрасту, полу, ЧСС, ИМТ, ХС-ЛПНП, ТГ, наличию АГ, СД2, среднему количеству алкоголя (г) за 1 прием, курению, уровню образования, семейному положению

Рисунок 8 – Ассоциации 13-летнего риска новых случаев ФП с уровнями факторов риска ССЗ, поведенческих и некоторых социально-экономических параметров у женщин.

Регрессионный анализ Кокса, популяционная когорта НАРИЕЕ, n=4742 женщины без исходных ССЗ и ФП, возраст 45–69 лет)

Значения САД и ДАД были положительно связаны с риском ФП у лиц обоего пола в нашем исследовании и аналогичные данные были получены в консорциуме CHARGE-AF (Alonso A. et al., 2013). Во Фремингемском исследовании скорректированный риск ФП был в 1,4- и 1,5-раз выше для женщин и мужчин с АГ, соответственно (Kannel W.B. et al., 1998). Полученные нами коэффициенты вклада АГ в эксцесс-риск ФП были несколько выше, что может быть связано с высокой распространенностью и недостаточным контролем АГ (Малютина С.К. и соавт., 2020). В комбинированном анализе MESA и Фремингемское уровни ОХС и ХС-ЛПНП не были связаны с риском ФП в отличие от наших данных; высокий уровень ХС-ЛПВП был обратно пропорционален риску ФП у лиц с уровнем ≥ 60 мг/дл по сравнению с < 40 мг/дл (HR=0,64, 95%CI 0,48–0,87), а высокое значение ТГ увеличивало риск ФП у пациентов с уровнем ≥ 200 мг/дл по сравнению с < 150 мг/дл (HR=1,60, 95%CI 1,25–2,05) (Alonso A. et al., 2014). Данные ARIC показали, что высокие уровни ХС-ЛПНП и ОХС связаны с повышенным риском ФП, тогда как ассоциаций с ХС-ЛПВП и ТГ не выявлено (Lopez F.L. et al., 2012). Аналогичная нашим данным «парадоксальная» обратная связь между ХС-ЛПНП и риском ФП у женщин была обнаружена в исследовании Women’s Health Study (Mora S. et al., 2014).

Потенциальные ограничения исследования. Мы принимаем во внимание, что данные популяционного исследования могут иметь некоторые отличия от статистических данных по региону. Нельзя исключить

систематическую ошибку «неотклика», когда лица, подверженные риску ФП не посещают обследования. Однако, по ранним данным в нашей популяции, неоткликнувшиеся имеют лучшие показатели здоровья, чем респонденты (Denissova D. et. al., 2008), и эта погрешность не могла существенно повлиять на результаты. Кроме того, в анализ включены случаи ФП, собранные по данным сплошной регистрации ССЗ и смертности в районах исследования, использующей множественные источники (госпитальные и амбулаторные данные, обращения в скорую помощь, сбор фатальных конечных точек в бюро ЗАГСа и т.п.), что обеспечивает надежное выявление ФП в когорте. Мониторится смена района проживания участников регулярными почтовыми и телефонными контактами. Вышесказанное гарантирует достаточно полный сбор конечных точек и минимизирует погрешности выявления новых случаев ФП. В то же время, исследование имеет сильные стороны. Насколько известно, это первое долгосрочное исследование в России, в котором представлены данные о распространенности ФП, ее многолетней динамике, частоте новых случаев ФП и предикторах риска ФП в крупной когорте на популяционном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что в популяционной российской выборке (на примере Новосибирска) за 13 лет наблюдения показатели частоты ФП для возрастной группы 45–60 лет были сопоставимы с данными крупных российских и североамериканских исследований; более высокие для лиц 60–74 лет по сравнению с опубликованными данными, и ниже для лиц старшей возрастной группы. В исследованной сибирской выборке отмечался на 15 лет более ранний прирост частоты ФП, чем в популяционных исследованиях США. Обращает внимание снижение частоты ФП в старшем возрасте: более раннее для мужчин (в возрасте 70–74 лет) и на 5 лет позже у женщин ($p < 0,001$), что может быть обусловлено селективной смертностью.

Выявленный кластер предикторов ФП (возраст, мужской пол, АГ и увеличение массы тела) позволяет рассматривать ФП — как атеросклероз-зависимое ССЗ. Некоторые различия в детерминантах или коэффициентах риска ФП между данными опубликованных исследований могут быть связаны с различием в дизайне, профиле факторов риска ХНИЗ, социально-экономических характеристиках и образе жизни в исследуемых группах населения. Наши результаты согласуются с данными по частоте ФП в одномоментных исследованиях в других крупных российских выборках. В то же время, наши данные получены в сибирской популяции (которая в течение нескольких декад имеет уровни смертности от ССЗ близкие к среднероссийским) и выявлены в надежном проспективном анализе, что позволяет с определенной осторожностью экстраполировать их на российскую популяцию. Данные о скорости прироста частоты ФП при старении, стратифицированной по полу, вносит вклад в понимание предикторов и бремени ФП в типичной российской популяции и могут быть использованы при планировании мероприятий первичной и вторичной профилактики ФП и ее осложнений.

ВЫВОДЫ

1. В популяционной российской выборке (г. Новосибирск) распространенность ФП составила 1,6% (1,1% у женщин и 2,1% у мужчин, $p < 0,001$) в возрасте 45–69 лет и возростала до 4,2% (6,1% у мужчин и 2,8% у женщин, $p < 0,001$) в возрасте 55–84 лет по данным ЭКГ покоя в серийных одномоментных обследованиях.
2. Частота новых случаев ФП за 13 лет наблюдения в когорте 45–69 лет без предшествующих ССЗ и ФП составила 5,6% (для мужчин — 6,2% и для женщин — 5,2%). В структуре форм ФП пароксизмальная, персистирующая и постоянная формы составили 38%, 22% и 40%, соответственно. Средний возраст на момент впервые зарегистрированной ФП составил 69 лет и был на 2 года выше у женщин, чем у мужчин ($p = 0,002$).
3. Суммарная частота накопленных случаев ФП в выборке за 13 лет (превалентные и новые случаи ФП) составила 7,7% (8,7% для мужчин и 6,8% для женщин). Частота ФП была максимальной в возрасте 65–69 лет (11,4 %) для мужчин и на 5 лет позже у женщин (9,7%), $p < 0,001$ и снижалась в возрасте старше 80 лет до 4,1% для мужчин и 5,7% для женщин.
4. В сибирской популяционной когорте 13-летний риск развития ФП независимо от других факторов у мужчин был в 1,6 раз выше, чем у женщин; возрастал на 8% при увеличении возраста на каждый год или ИМТ на 1 кг/м^2 ; на 5–7% при увеличении САД на 10 мм рт. ст. и ДАД на 5 мм рт. ст. или в 1,5 раза при наличии АГ (все $p < 0,001$) и снижался на 10% при увеличении ЧСС на 10 уд/мин ($p = 0,021$).
5. У мужчин 13-летний риск развития ФП независимо положительно ассоциировался с возрастом, ИМТ (все $p < 0,001$), уровнями АД ($p = 0,001$ для САД, $p = 0,005$ для ДАД) или с наличием АГ при поправке на возраст ($p = 0,007$).
6. У женщин 13-летний риск развития ФП положительно ассоциировался с возрастом, ИМТ, уровнями АД или наличием АГ (все $p < 0,001$) и отрицательно — с ЧСС ($p = 0,003$) и уровнем ХС-ЛПНП ($p = 0,015$), независимо от других факторов, а также был отрицательно связан с уровнем ОХС ($p = 0,009$) и положительно с уровнем образования ниже высшего ($p = 0,045$) при поправке на возраст.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая выявленную высокую частоту ФП, рекомендуется для лиц старше 55 лет проводить регулярную оценку ЭКГ и комплексную оценку распространенных факторов риска ССЗ для определения предикторов индивидуального риска ФП.
2. На основании полученных данных по предикторам риска ФП целесообразно лицам старше 45 лет, имеющим АГ, избыточную массу тела, брадикардию проводить коррекцию указанных факторов риска и рекомендовать, помимо регулярного контроля ЭКГ, применять дополнительные целенаправленные методы выявления ФП и клинических синдромов, предрасполагающих к ФП (такие как суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, нагрузочные пробы, оценка ремоделирования сердца, сомнологическое обследование и другие).

3. Учитывая выявленное максимальное накопление случаев ФП в возрасте 65–69 лет у мужчин и 70–74 года у женщин, для лиц пожилого возраста, имеющих АГ, избыточную массу тела, брадикардию, целесообразно рассмотреть возможность применения углубленных методов выявления эпизодов ФП (мониторирование ЭКГ системами телемедицинской регистрации, мобильные устройства записи ЭКГ, длительное мониторирование ЭКГ).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Shapkina M.** The Determinants of the 13-Year Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Russian Population Cohort of Middle and Elderly Age / **M. Shapkina**, A. Ryabikov, E. Mazdorova [et al.] // Journal of personalized medicine. – 2022. – Т. 12, № 1. <https://doi.org/10.3390/jpm12010122>
2. **Шапкина М. Ю.** Динамика частоты фибрилляции предсердий в российской популяционной выборке за 13 лет наблюдения / **М. Ю. Шапкина**, Е. В. Маздорова, Е. М. Авдеева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21: 3108. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3108>
3. Малютина С. К. Характеристика основных видов медикаментозной терапии у лиц с фибрилляцией предсердий в популяции / С. К. Малютина, **М. Ю. Шапкина**, А. Н. Рябиков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, №1. С.43-48. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-43-48>
4. **Шапкина М. Ю.** Фибрилляция предсердий: распространенность и кросс-секционные детерминанты в популяции Новосибирска (когорта НАРИЕЕ) / **М. Ю. Шапкина**, А. Н. Рябиков, Е. В. Воронина [и др.] // Атеросклероз. - 2016. – Т. 12, №3. С.22-27.
5. **Шапкина М. Ю.** 13-летняя динамика частоты фибрилляции предсердий в Российской популяционной выборке (Новосибирск) / М. Ю. Шапкина, А. Н. Рябиков, Е. В. Маздорова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов: МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА, Санкт-Петербург, 21–23 октября 2021 года. – Санкт-Петербург: Российское кардиологическое общество, 2021. – С. 756.
6. **Shapkina M.** Predictors of 13-year risk of incident atrial fibrillation in Russian population sample of middle and elderly age / M. Shapkina, A. Ryabikov, E. Mazdorova [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2019. – Vol. 26. – No S1. – P. 93.
7. **Shapkina M.** Age-related dynamics of atrial fibrillation during 12-year follow-up in elderly population sample / M.Y. Shapkina, A. N. Ryabikov, E. V. Mazdorova [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39. – No S1. – P. 4471. – <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy563>.
8. **Шапкина М. Ю.** Предикторы 13-летнего риска развития фибрилляции предсердий в Российской популяционной выборке: когорта НАРИЕЕ / **М. Ю. Шапкина**, А. Н. Рябиков, Л. В. Щербакова [и др.] // Российский национальный конгресс кардиологов 2018: МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА, Москва, 25–28 сентября 2018 года. – Москва: Российское кардиологическое общество, 2018. – С. 1099.

9. **Shapkina M.** Atrial fibrillation: prevalence and cross-sectional determinants in a population sample of 9255 participants / M.Y. Shapkina, S. K. Maljutina, A. N. Ryabikov [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2017. – Vol. 24. – No S1. – P. 142.

10. **Шапкина М. Ю.** Фибрилляция предсердий: распространенность и кросс-секционные детерминанты в популяционной выборке Новосибирска (9255 участников) / М. Ю. Шапкина, Е. В. Маздорова, А. Н. Рябиков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16. – № S. – С. 26b

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95%CI	— 95 % доверительный интервал
АГ	— артериальная гипертензия
ГПКН	— глюкоза плазмы крови натощак
ДАД	— диастолическое артериальное давление
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
МИ	— мозговой инсульт
МК	— Миннесотский код
ОКС	— острое коронарного событие
ОХС	— общий холестерин
САД	— систолическое артериальное давление
СД2	— сахарный диабет 2 типа
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ФП	— фибрилляция предсердий
ХНИЗ	— хронические неинфекционные заболевания
ХС-ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС-ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография
HR	— коэффициент пропорционального риска (hazard ratio)
SD	— стандартное отклонение
vs	— против