

<https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-06>

Математическая программа прогнозирования риска прогрессирования фибрилляции предсердий и ее возможных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими экстракардиальными заболеваниями

Л.Д. Хидирова¹, доктор медицинских наук, профессор,
З.М. Осмиева¹,
В.Л. Лукинов²

¹Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

²Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск

E-mail: h_ludmila73@mail.ru

Цель. Разработать персонафицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Материал и методы. В обсервационном когортном исследовании приняли участие 308 мужчин в возрасте 45–60 лет с ФП и артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет ($n=40$), диффузный токсический зоб ($n=42$); гипотиреоз (ГТ; $n=59$), абдоминальное ожирение ($n=64$) и хроническая обструктивная болезнь легких ($n=47$). Группу сравнения составили 56 пациентов без экстракардиальной патологии. В работе оценивали клинические, лабораторные, антропометрические данные, результаты суточного мониторинга ЭКГ и эхокардиографии. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (США).

Результаты. Установлены значимые предикторы прогрессирования ФП, в том числе показатели ремоделирования: повышение галектина-3 на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования ФП в 1,003 раза ($p=0,016$), увеличение левого предсердия (ЛП) на 1 см – в 2,67 раза ($p<0,001$), увеличение конечного диастолического размера на 1 см уменьшает шансы рецидива ФП в 0,13 раза ($p=0,025$), увеличение индекса массы миокарда левого желудочка на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раз; а также показатели воспаления: повышение интерлейкина-6 на 1 пг/л увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,6 раза, повышение маркера сосудистой жесткости матриксной металлопротеиназы-9 на 1 нг/мл – в 0,16 раз. Экстренная госпитализация по поводу прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 1 года у пациентов с ФП оказалась значимо выше во всех клинических группах в сравнении с контролем, кроме группы пациентов с ГТ. Выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: увеличение размера ЛП на 1 см повышает риск развития ХСН в 5,04 раза, увеличение NT-proBNP на 1 пг/л – в 1,01 раза. Сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии в группах исследования не показала статистически значимой разницы, однако в процентном отношении оказалась выше у пациентов с ФП в сравнении с пациентами без таковой – у 11,2 и 6% соответственно.

Заключение. Разработанный персонафицированный алгоритм может помочь в оценке прогноза прогрессирования ФП и развития ее осложнений при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Ключевые слова: кардиология, фибрилляция предсердий, коморбидные заболевания, персонафицированная оценка.

Для цитирования: Хидирова Л.Д., Осмиева З.М., Лукинов В.Л. Математическая программа прогнозирования риска прогрессирования фибрилляции предсердий и ее возможных осложнений у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими экстракардиальными заболеваниями. Врач. 2022; 33 (8): 32–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-06>

Фибрилляция предсердий (ФП) и гипертоническая болезнь (ГБ) – две наиболее распространенные, зачастую сочетающиеся заболевания сердечно-сосудистой системы. Частота возникновения данных заболеваний увеличивается с возрастом, они приводят к многочисленным осложнениям и высокому уровню смертности [1–5]. Лечение артериальной гипертензии (АГ) является далеко не новым подходом в коррекции ФП. В настоящее время АГ рассматривается как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор риска развития ФП [6]. Роль АГ в развитии ФП подтверждена в нескольких крупных клинических исследованиях (STOP-2, CAPPP, ADVANCE) [7–9].

ФП может встречаться как изолированно, так и при целом ряде заболеваний: пороках сердца, ИБС, тромбоэмболии, кардиомиопатии, сахарном диабете (СД), абдоминальном ожирении (АО), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), заболеваниях эндокринной системы, амилоидозе, хроническом легочном сердце, хронической болезни почек, хроническом алкоголизме, опухолях сердца [10]. Выявление комплекса факторов, позволяющих прогнозировать вероятность развития ФП и особенности ее течения, необходимо для проведения своевременных и эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию ранней диагностики и лечения больных с коморбидной патологией [11].

Персонафикация лечения является одной из самых актуальных проблем медицинской практики. Под персонафикацией терапевтического лечения следует понимать назначение подходящего именно данному пациенту лекарственного препарата или метода лечения, основанное на современной научной медицинской информации [12, 13].

Персонафицированный (персонализированный, индивидуализированный) подход широко используется в различных областях медицины. Он постулируется как основной при переливании крови, трансплантации органов и тканей, клеточной терапии, так как обеспечивает безопасность этих медицинских технологий. Однако в сложившейся терапевтической практике преимущественно используется патогенетический принцип назначения лекарственных средств и физических методов лечения, учитывающий особенности течения патологического процесса в рамках конкретной нозологической формы [14, 15].

При сочетанной патологии, широко представленной в клинике внутренних болезней, такую методологию лечения нельзя признать адекватной, так как она требует назначения разных фармакологических препаратов и физических методов при ограниченной возможности учета вариантов их взаимодействия. Кроме того, в условиях полипрагмазии теряется принцип персонализированного лечения и реабилитации [16].

Современные подходы к персонафикации терапии также связаны с выбором тактики лечения в зависимости от сопутствующей патологии, о чем свидетельствуют данные 6-го доклада экспертов Объединенного национального комитета США по АГ. Наличие у пациента сопутствующих заболеваний диктует необходимость выбора одних групп лекарственных препаратов и отказа от других [17, 18].

Цель исследования – разработать персонафицированный алгоритм прогнозирования прогрессирования ФП и развития ее осложнений при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обсервационном когортном исследовании наблюдались 308 мужчин в возрасте 45–60 лет с ФП и АГ в сочета-

нии с экстракардиальной патологией: СД (n=40), диффузный токсический зоб (n=42); гипотиреоз (ГТ; n=59), АО (n=64) и ХОБЛ (n=47). Группу сравнения составили 56 пациентов без экстракардиальной патологии. В работе оценивались клинические, лабораторные, антропометрические данные, результаты суточного мониторирования ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ). Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Определение концентрации мозгового натрийуретического белка (NT-proBNP) и цитокинов проводилось с использованием набора реагентов «NT-proBNP – ИФА – Бест».

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро–Уилка и Шапиро–Франция. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением, в исследуемых группах для сравнения использовались непараметрические критерии. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p<0,05$. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879, 2009–2016, RStudio, Inc., США) на языке R (R Core Team, 2015, Австрия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под термином «прогнозирование» понимается процесс предсказания будущего, основанный на некоторых данных из прошлого, т.е. изучается развитие интересующего действия или явления в зависимости от времени. Однако в медицине рассматриваются и другие виды прогноза [18]. Прогнозируется диагноз, диагностическая ценность нового теста, изменение одного фактора под действием другого и т.д. Так и мы сочли необходимым изучить прогнозирование развития и прогрессирования ФП у пациентов с ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. Для выявления значимых предикторов прогрессирования ФП использовался коэффициент корреляции Пирсона. Выявлено, что группы пациентов с ГТ, СД и АО имеют корреляционную связь с прогрессированием ФП. По данным корреляции Пирсона, функциональный класс (ФК) по NYHA хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одним из главных предикторов, который связан с биохимическими показателями: общим холестерином (ОХС), липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и полиморфизмом *rs1378942* гена *CSK*. При оценке предикторов ФП в моделях логистической регрессии установлены следующие факторы, которые могут влиять на прогрессирование ФП: ФК (NYHA) ХСН, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), размеры левого предсердия (ЛП), конечный диастолический размер (КДР), ОХС и галектин-3 [19, 20].

Установлены несвязанные предикторы прогрессирования, которые включались в полную модель логистической регрессии для установления наиболее значимых показателей и включения их в оптимальную модель. Так, в полной многофакторной модели выявлены следующие статистически значимые предикторы прогрессирования ФП (при расчете 1 Ед соответствует 1 единице измерения показателя):

- ФК (NYHA) ХСН ($p=0,002$) – увеличение ФК (NYHA) ХСН на 1 Ед повышает прогрессирование ФП в 25,49 (5,05; 377,32) раза;

- КДР ($p=0,025$) – увеличение КДР на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раза;
- фракция выброса (ФВ) ($p=0,027$) – увеличение ФВ на 1 Ед уменьшает прогрессирование ФП в 0,87 (0,76; 0,97) раза;
- уровень глюкозы ($p=0,017$) – увеличение глюкозы на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,29 (0,09; 0,71) раза;
- С-реактивный белок (СРБ) ($p=0,009$) – увеличение СРБ на 1 Ед увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,41 (0,19; 0,74) раза.

Для установления факторов, влияющих на развитие прогрессирования ФП, проводился регрессионный анализ. Так, путем построения моделей однофакторной и многофакторной регрессии установили предикторы прогрессирования ФП. Оценивались стадия ХСН и ФК по NYHA, данные ЭхоКГ, биохимические маркеры ремоделирования (галектин-3, NT-proBNP), показатели гемодинамики (частота сердечных сокращений [ЧСС], систолическое и диастолическое АД), биохимические показатели (СРБ, цитокины, матриксная металлопротеиназа-9 [ММП-9], мочевая кислота, скорость клубочковой фильтрации, фибриноген).

Из однофакторной модели для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости $p < 0,2$, а для устранения негативного влияния коллинеарности предикторов связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана по модулю больше 0,35 указывают на наличие связи между предикторами. Из групп связанных предикторов в модели многофакторных линейных регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для одного предиктора. Оптимальные модели линейных регрессий строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного критерия Акаике. Таким образом, выявлены отдельные статистически значимые предикторы прогрессирования ФП: ФК ХСН ($p=0,035$) – увеличение ФК на 1 повышает риск прогрессирования ФП в 1,36 (1,03; 1,82) раза. При построении многофакторной модели логистической регрессии в полную модель включались коварианты с коэффициентами корреляции по модулю меньшим

0,5. Установлено наличие связанных, действующих мультипликативно, статистически значимых предикторов прогрессирования ФП. К ним относятся показатели ремоделирования: повышение галектин-3 на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования ФП в 1,003 (1,0006; 1,005) раза ($p=0,016$); увеличение размеров ЛП на 1 см – в 2,67 (1,58; 4,65) раза ($p < 0,001$); увеличение КДР на 1 см уменьшает шансы рецидива ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раза ($p=0,025$); увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раза. К значимым предикторам прогрессирования также относятся показатели воспаления: увеличение интерлейкина (ИЛ)-6 на 1 пг/л увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,6 раза, увеличение маркера сосудистой жесткости ММП-9 на 1 нг/мл – в 0,16 раза. В табл. 1 приведены статистически значимые показатели: ФК ХСН (NYHA), ИММЛЖ, ЛП, КДР, галектин-3.

Представленные риски упрощенно можно просчитать с помощью математической формулы многофакторной регрессии для предсказания развития ФП в группе:

$$P(\text{прогрессирование ФП}) = \frac{e^z}{1+e^z},$$

где $z = -1,48 + 0,33 \cdot \text{ФК (NYHA)} \cdot \text{ХСН} - 0,01 \cdot \text{ИММЛЖ} + 1,12 \cdot \text{ЛП} + 2,08 + 0,002 \cdot \text{галектин} + 0,16 \cdot \text{СРБ} - 0,03 \cdot \text{ЧСС}$; P (прогрессирование ФП) – вероятность развития ФП; e^z – функция экспоненты в степени z.

Эта формула была использована и для предсказания повторной госпитализации в когорте пациентов с ФП при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Из однофакторных моделей логистической регрессии выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: увеличение размеров ЛП на 1 см повышает риск развития ХСН в 5,04 (1,8; 16,18) раза ($p=0,004$); увеличение NT-proBNP на 1 пг/л – в 1,01 (1,0; 1,02) раза ($p=0,041$) (табл. 2).

В полной оптимальной многофакторной модели связанные статистически значимые предикторы не выявлены.

Известно, что СД один из главных факторов риска развития ишемического инсульта, что нашло подтверждение и в настоящем исследовании. Оценка развития кардиоэмболии (ишемического инсульта) у пациентов с ФП и ГБ среди всех экстракардиальных заболеваний установила статистически значимое развитие кардиоэмболии у больных СД.

При оценке предикторов развития кардиоэмболии установлено, что в однофакторной модели логистической регрессии статистически значимыми предикторами являются: ОХС ($p=0,012$). С увеличением ОХС на 1 ммоль/л риск кардиоэмболии увеличивается в 0,72 (0,55; 0,92) раза. В полной оптимальной многофакторной модели выявлены связанные статистически значимые предикторы: увеличение ОХС на 1 ммоль/л повышает риск кардиоэмболии в 0,68 (0,52; 0,88) раза ($p=0,004$), увеличение уровня триглицеридов (ТГ) на 1 ммоль/л – в 1,27 (1,02; 1,59) раза ($p=0,029$) (табл. 3).

Исходя из оптимальной модели, риск развития кардиоэмболии у представленной когорты можно рассчитать по следующей формуле:

$$P(\text{кардиоэмболии}) = \frac{e^z}{1+e^z},$$

где $z = 0,65 - 0,39 \cdot \text{ОХС} - 1,72 + 0,24 \cdot \text{ТГ} + 0,69 + 0,002 \cdot \text{Мочевая кислота} - 0,002 \cdot \text{NT-proBNP}$; e^z – функция экспоненты в степени z.

Таблица 1
Оптимальная многофакторная модель логистической регрессии прогрессирования ФП (156 случаев; n=308)

Table 1
An optimal logistic regression model for AF progression (156 cases; n=308)

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	p
ФК ХСН (NYHA)	1,4 (0,93; 2,13)	0,013*
ИММЛЖ	1,99 (0,97; 1,0)	0,014*
ЛП	3,07 (1,74; 5,63)	<0,001*
КДР	7,85 (2,39; 35,88)	0,002*
Галектин-3	1,002 (0,760; 1,004)	0,009*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – статистически значимые предикторы; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. Here and in Tables 2 and 3: * statistically significant predictors.

Таблица 2
Модели логистической регрессии для оценки предикторов ХСН

Table 2

Logistic regression models for assessing CHF predictors

Предиктор	ОШ (95% ДИ)		р		ОШ (95% ДИ)		р	
	Однофакторные модели		Полная		Оптимальная			
ЛП	5,04 (1,8; 16,18)	0,004*	0 (0; ∞)	0,989	+∞ (0; +∞)	0,943		
NT-proBNP	1,01 (1,0; 1,02)	0,041*	0 (0; ∞)	0,996	0	0		
Мочевая кислота	1 (1; 1)	0,110	0 (0; ∞)	0,999	0	0		
ЛПНП	0,74 (0,50; 1,11)	0,126	0 (0; ∞)	0,995	0	0		
КДР	1,7 (0,76; 4,04)	0,213	0 (0; ∞)	0,99	0 (0; +∞)	0,943		
Галектин-3	1 (1; 1)	0,06	–	–	–	–		

Примечание. Здесь и в табл. 3: ∞ – значения >1 000 000.
Note. Here and in Table. 3: ∞ are values of >1,000,000.

Таблица 3
Модели логистической регрессии кардиоэмболии

Table 3

Logistic regression models for cardiac embolism

Предиктор	ОШ (95% ДИ)		р		ОШ (95% ДИ)		р	
	Однофакторные модели		Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель			
ОХС	0,72 (0,55; 0,92)	0,012*	0,71 (0,54; 0,93)	0,015*	0,68 (0,52; 0,88)	0,004*		
ТГ	1,2 (0,97; 1,48)	0,081	1,22 (0,97; 1,52)	0,083	1,27 (1,02; 1,59)	0,029*		
Мочевая кислота	1 (1; 1)	0,140	0,997 (0,995; 1,0)	0,054	0,998 (0,995; 1,0)	0,078		
КДР	1,38 (0,81; 2,32)	0,231	1,28 (0,73; 2,22)	0,382	–	–		
NT-proBNP	1 (0,99; 1,0)	0,233	1 (0,99; 1,0)	0,210	0,997 (0,99; 1,0)	0,188		
ФК ХСН	1,07 (0,78; 1,47)	0,684	1,04 (0,86; 1,26)	0,688	–	–		
ИММЛЖ	1 (0,99; 1,01)	0,797	1 (0,99; 1,01)	0,746	–	–		
Галектин-3	1 (1; 1)	0,842	1,06 (0,64; 1,81)	0,819	–	–		
Стадия ХСН	0,99 (0,66; 1,47)	0,973	1 (1; 1)	0,462	–	–		

На основе изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Установлены значимые предикторы прогрессирования ФП, в том числе показатели ремоделирования: повышение галектина-3 на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования ФП в 1,003 (1,0006; 1,005) раза (p=0,016), увеличение размеров ЛП на 1 см – в 2,67 (1,58; 4,65) раза (p<0,001), увеличение КДР на 1 см уменьшает шансы рецидива ФП в 0,13 (0,02; 0,65) раза (p=0,025), увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раза; а также показателя воспаления: увеличение ИЛ6 на 1 пг/л риск увеличивает риск прогрессирования ФП в 0,6 раза, увеличение маркера сосудистой жесткости ММП-9 на 1 нг/мл – в 0,16 раза.

2. Экстренная госпитализация по поводу прогрессирования ХСН в течение 1 года у пациентов с ФП оказалась значимо выше во всех клинических группах в сравнении с контролем, кроме группы пациентов с ГТ.

3. Выявлены статистически значимые предикторы госпитализации по поводу прогрессирования ХСН: увеличение размера ЛП на 1 см увеличивает риск развития ХСН в 5,04 (1,8; 16,1) раза; увеличение NT-proBNP на 1 пг/л – в 1,01

(1,00; 1,02) раза. Сравнительная оценка частоты случаев кардиоэмболии в этих группах не показала статистически значимой разницы, однако в процентном отношении оказалась выше у пациентов с ФП в сравнении с пациентами без таковой – у 11,2 и 6% соответственно (относительный риск – 3,736; 95% ДИ – 0,5; 26,9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный персонализированный алгоритм может помочь в оценке прогноза прогрессирования ФП и развития ее осложнений при ГБ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Программа может быть использована в лечебно-профилактических учреждениях с целью рационального выбора тактики ведения пациентов с ФП и АГ в сочетании с экстракардиальными заболеваниями, в кардиологических отделениях стационаров для предупреждения и снижения рисков прогрессирования ФП и ее осложнений. Кроме того, программа может быть использована в учебном процессе для студентов медицинских вузов и студентов, обучающихся современным технологиям анализа данных.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

Литература

- Кобалава Ж.Д., Кохан Е.В., Киякбаев Г.К. и др. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертония: гендерные особенности желудочково-предсердного ремоделирования при сохраненной фракции выброса левого желудочка. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017; 13 (4): 541–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549
- Lip G.Y.H. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eurpace.* 2017; 19 (6): 891–911. DOI: 10.1093/eurpace/eux091
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017; 16 (6): 5–56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Качество жизни молодых женщин с артериальной гипертензией и измененным гормональным фоном. *Врач.* 2021; 32 (1): 46–49. DOI: 10.29296/25877305-2021-01-09
- Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией по данным суточной variability ритма сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 10 (7): 45–8.
- Сорокина В.Н., Павлюк Е.А., Хапалюк А.В. и др. Прогностическая модель развития артериальной гипертензии. *Медицинский журнал.* 2016; 2:115–118.

7. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940

8. Dansson L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet.* 1999; 353 (9153): 611–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05012-0

9. Patel A. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370 (9590): 829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8

10. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал.* 2012; 5: 6–11.

11. Koval S.N., Snegurskaya I.A. Factors of Atrial Fibrillation Risk and Unsolved Prevention Problems. *Arterial Hypertension.* 2016; 4: 16–26.

12. Селиверстов П.В., Бакаева С.Р., Шаповалов В.В. Оценка рисков социально значимых хронических неинфекционных заболеваний с использованием телемедицинской системы. *Врач.* 2020; 31 (10): 68–73. DOI: 10.29296/25877305-2020-10-13

13. Jain K.K. Personalized Medicine. *Trends Mol Med.* 2002; 4 (6): 548–58.

14. Крысюк О.Б., Обрезан А.Г., Пономаренко Г.Н. Проблемы персонализированной медицины в клинике внутренних болезней. *Вестник Санкт-Петербургского Университета.* 2006; 11 (1): 16–22.

15. Herrmann S.M., Paul M. Studying genotype-phenotype relationships: cardiovascular disease as an example. *J Mol Med.* 2002; 80 (5): 282–9. DOI: 10.1007/s00109-002-0330-x

16. Ginsburg G.S., McCarthy I.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol.* 2001; 19 (12): 491–6. DOI: 10.1016/S0167-7799(01)01814-5

17. Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1 (6): 463–9. DOI: 10.1038/nrd823

18. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

19. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019; 8 (2): 21–9. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29

20. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. и др. Особенности прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией и экстракардиальной коморбидной патологией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019; 15 (3): 368–73. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373

References

1. Kobalava Z.D., Kokhan E.V., Kiyakbaev G.K. et al. Atrial fibrillation and arterial hypertension: gender differences of ventricular remodeling with preserved ejection fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017; 13 (4): 541–9 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-541-549

2. Lip G.Y.H. et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eurpace.* 2017; 19 (6): 891–911. DOI: 10.1093/eurpace/eux091

3. Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkova V.I. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017; 16 (6): 5–56 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56

4. Dedov D.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A. Recurrent atrial fibrillation predictors in patients with arterial hypertension: circadian heart rate variability analysis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2011; 10 (7): 45–8 (in Russ.).

5. Sorokina V.N., Pavlyushchik E.A., Khapaliuk A.V. et al. Predictive Model of Arterial Hypertension Development. *Medical Journal.* 2016; 2: 115–118 (in Russ.).

6. Williams B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940

7. Dansson L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomised trial. *Lancet.* 1999; 353 (9153): 611–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)05012-0

8. Patel A. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370 (9590): 829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8

9. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. et al. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Russian Journal of Cardiology.* 2012; 5: 6–11 (in Russ.).

10. Koval S.N., Snegurskaya I.A. Factors of Atrial Fibrillation Risk and Unsolved Prevention Problems. *Arterial Hypertension.* 2016; 4: 16–26.

11. Seliverstov P., Bakaeva S., Shapovalov V. A telemedicine system in the assessment of risks for socially significant chronic non-communicable diseases. *Vrach.* 2020; 31 (10): 68–73 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2020-10-13

12. Jain K.K. Personalized Medicine. *Trends Mol Med.* 2002; 4 (6): 548–58.

13. Krysyuk O.B., Obrezan A.G., Panomarenko G.N. Problems of personified medicine in internal diseases. *Vestnik SPbGU.* 2006; 11 (1): 16–21 (in Russ.).

14. Herrmann S.M., Paul M. Studying genotype-phenotype relationships: cardiovascular disease as an example. *J Mol Med.* 2002; 80 (5): 282–9. DOI: 10.1007/s00109-002-0330-x

15. Ginsburg G.S., McCarthy I.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol.* 2001; 19 (12): 491–6. DOI: 10.1016/S0167-7799(01)01814-5

16. Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1 (6): 463–9. DOI: 10.1038/nrd823

17. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019; 18 (1): 5–66 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66

18. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regimen. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019; 8 (2): 21–9 (in Russ.). DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29

19. Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A. et al. Features of Atrial Fibrillation in Patients with Arterial Hypertension and Extracardiac Disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019; 15 (3): 368–73 (in Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-368-373

MATHEMATICAL PROGRAM FOR PREDICTING THE RISK FOR PROGRESSION OF ATRIAL FIBRILLATION AND ITS POSSIBLE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CONCOMITANT EXTRACARDIAC DISEASES

Professor L. Khidirova¹, MD; Z. Osmieva²; V. Lukinov²

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

²Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

Objective. To elaborate a personalized algorithm for predicting the progression of atrial fibrillation (AF) and the development of its complications in essential hypertension concurrent with extracardiac diseases.

Subjects and methods. An observational cohort study involved 308 males aged 45–60 years with AF and hypertension concurrent with extracardiac diseases: diabetes mellitus (n=40), diffuse toxic goiter (n=42); hypothyroidism (HT; n=59), abdominal obesity (n=64), and chronic obstructive pulmonary disease (n=47). A comparison group consisted of 56 patients without extracardiac disease. The study assessed clinical, laboratory, and anthropometric data and 24-hour ECG monitoring and echocardiography readings. All statistical calculations were performed using the Rstudio program (USA).

Results. Significant predictors of AF progression have been established, which include remodeling indicators: a 1-ng/l elevation of galectin-3 increases the risk of AF progression by 1.003 times (p=0.016); a 1-cm left atrial (LA) enlargement does by 2.67 times (p<0.001); a 1-cm increase in end-diastolic dimension reduces the risk of recurrent AF by 0.13 times (p=0.025); a 1-g/m² elevation of the left ventricular mass index enhances the risk of AF progression by 0.9 times; which also include inflammation indicators: a 1-pg/l elevation of interleukin-6 increases the risk of AF progression by 0.6 times; a 1-n/ml increase in matrix metalloproteinase-9 as a marker of vascular stiffness does by 0.16 times. Emergency hospitalization for the progression of chronic heart failure (CHF) within 1 year in patients with AF was significantly higher in all the clinical groups than in the controls, except for the HT group. There were statistically significant predictors of hospitalization for CHF progression: a 1-cm LA enlargement increases the risk of CHF by 5.04 times; a 1-pg/l elevation of NT-proBNP does by 1.01 times. A comparative assessment of the incidence of cardiac embolism in the examined groups showed no statistically significant difference; however, it was on percentage terms higher in patients with AF than in those without the latter (11.2 and 6%, respectively).

Conclusion. The elaborated personalized algorithm can assist in assessing the prognosis of the progression of AF and the development of its complications in essential hypertension concurrent with extracardiac diseases.

Key words: cardiology, atrial fibrillation, comorbidities, personalized assessment.

For citation: Khidirova L., Osmieva Z., Lukinov V. Mathematical program for predicting the risk for progression of atrial fibrillation and its possible complications in patients with hypertension and concomitant extracardiac diseases. *Vrach.* 2022; 33 (8): 32–36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-08-06>