

© Г.А. АВАНЕСЯН, И.А. ТЕМИРБУЛАТОВ, М.Г. МЕЛАДЗЕ, Р.З. ШАЛОВ, 2023

© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.313.2

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.3.3

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОГО ФОНА НА РАЗВИТИЕ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КРИОБАЛЛОННОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ

Тип статьи: оригинальная статья

Г.А. Аванесян, И.А. Темирбулатов, М.Г. Меладзе, Р.З. Шалов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Рублевское ш., 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Аванесян Грайр Араратович, аспирант; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

Темирбулатов Ибрагим Алиевич, врач – сердечно-сосудистый хирург; orcid.org/0000-0002-9813-9021

Меладзе Майя Гурамовна, науч. сотр., врач-кардиолог; orcid.org/0000-0002-3372-0456

Шалов Руслан Замирович, мл. науч. сотр.; orcid.org/0000-0002-4403-2536

Цель. Оценка эффективности и безопасности криобаллонной изоляции устьев легочных вен (ЛВ) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) и сопутствующей коморбидной патологией.

Материал и методы. В исследование было включено 100 пациентов (38 мужчин), которым была выполнена криобаллонная изоляция устьев ЛВ. Средний период наблюдения составил $10,6 \pm 2,2$ мес. Пациенты были распределены на две группы. В 1-ю группу вошли 57 (57%) больных с пароксизмальной формой ФП, во 2-ю – 43 (43%) пациента с персистирующей формой ФП.

Результаты. У 32 пациентов был документирован рецидив аритмии в период наблюдения. По результатам анализа группы рецидива в зависимости от формы ФП было выявлено, что у пациентов с персистирующей формой частота рецидива выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП – 19 (44,2%) из 43 и 13 (22,8%) из 57 пациентов соответственно. Шансы рецидива в группе с персистирующей формой были выше в 2,679 раза по сравнению с пароксизмальной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 1,594, 95% ДИ 1,130–6,352; $p < 0,023$).

При проведении регрессионного анализа у пациентов с различными формами ФП и сопутствующей коморбидной патологией после выполнения криобаллонной абляции устьев ЛВ были выявлены факторы, влияющие на риск развития рецидива.

В результате оценки вероятности развития рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ в зависимости от индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) по данным мультиспиральной компьютерной томографии была получена ROC-кривая, которая характеризовалась значением площади под кривой AUC, равной $0,78 \pm 0,06$ (95% ДИ 0,68–0,89; $p < 0,001$). Пороговое значение ИОЛП в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило $61,9 \text{ мл/м}^2$. При значении ИОЛП $61,9 \text{ мл/м}^2$ и выше прогнозировался высокий риск развития рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ. Чувствительность модели при выбранном значении ИОЛП в точке cut-off составила 87,5%, специфичность – 63,2%.

При анализе влияния сопутствующей коморбидной патологии у 100 пациентов с ФП было выявлено, что наличие сахарного диабета (СД) и артериальной гипертензии (АГ) увеличивало риск развития рецидива аритмии в 3,01 и 2,78 раза соответственно.

При оценке удержания ритма (кривая общей выживаемости) было отмечено, что у пациентов без СД средний срок удержания ритма был выше и составил $33,11 \pm 1,21$ нед, у пациентов без АГ средний срок удержания ритма был выше и составил $30,41 \pm 1,01$ нед.

Заключение. При отборе пациентов для проведения криобаллонной абляции стоит учитывать не только анатомические особенности левого предсердия, но и наличие сопутствующей коморбидной патологии.

У пациентов с изначально высоким индексированным объемом ЛП ($\geq 61,9 \text{ мл/м}^2$), наличием сахарного диабета и артериальной гипертензии рекомендовано рассмотреть вопрос об этапном лечении ФП.

Ключевые слова: коморбидная патология, фибрилляция предсердий, криобаллонная абляция

INFLUENCE OF THE COMORBID BACKGROUND ON THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE IN PATIENTS AFTER CRYOBALLOON ISOLATION OF THE ORIFICES OF THE PULMONARY VEINS OF THE LEFT ATRIUM

G.A. Avanesyan, I.A. Temirbulatov, M.G. Meladze, R.Z. Shalov

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

Grayr A. Avanesyan, Postgraduate; orcid.org/0000-0001-5367-8382, e-mail: grair707@mail.ru

Ibragim A. Temirbulatov, Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-9813-9021

Mayya G. Meladze, Researcher, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-3372-0456

Ruslan Z. Shalov, Junior Researcher; orcid.org/0000-0002-4403-2536

Objective. Evaluation of the efficacy and safety of cryoballoon isolation of pulmonary vein (PV) orifices in patients with various forms of atrial fibrillation (AF) and concomitant comorbidities.

Material and methods. The mean follow-up period was 10.6 ± 2.2 months. The study included 100 patients (38 men) who underwent cryoballoon isolation of the orifices of the PV. The patients were divided into two groups. The first group included 57 (57%) patients with paroxysmal AF, and the second group included 43 (43%) patients with persistent AF.

Results. Arrhythmia recurrence was documented in 32 patients during the follow-up period. We analyzed the relapse group depending on the form of AF. It was found that in patients with persistent form, the recurrence rate is higher than in patients with paroxysmal AF (19 (44.2%) out of 43 and 13 (22.8%) out of 57 patients, respectively). The chances of recurrence in the persistent form group were 2.679 times higher than in the paroxysmal group, the difference in odds was statistically significant (OR = 1.594, 95% CI 1.130–6.352; $p < 0.023$).

When conducting regression analysis in patients with various forms of AF and concomitant comorbid pathology after cryoballoon ablation of the orifices of the PV, factors affecting the risk of relapse were identified.

As a result of assessing the probability of developing AF recurrence after cryoballoon isolation of PV, depending on the indexed volume of left atrium (IVLA) according to multislice computed tomography, an ROC curve was obtained, which was characterized by an area under the curve AUC equal to 0.78 ± 0.06 (95% CI 0.68–0.89; $p < 0.001$). The threshold value of IVLA at the cut-off point, which corresponded to the highest value of the Youden index, was 61.9 ml/m^2 . A high risk of developing AF recurrence after cryoballoon isolation of drugs was predicted at an IVLA value of 61.9 ml/m^2 and higher. The sensitivity of the model at the selected value of IVLA at the cut-off point was 87.5%, the specificity was 63.2%.

When analyzing the effect of concomitant comorbid pathology in 100 patients with AF, it was found that the presence of diabetes mellitus (DM) and arterial hypertension (AH) increased the risk of arrhythmia recurrence by 3.01 and 2.78 times, respectively.

When assessing rhythm retention (overall survival curve), it was noted: in patients without DM, the mean rhythm retention period was longer and amounted to 33.11 ± 1.21 weeks, in patients without AH, the average period of keeping the rhythm was higher and amounted to 30.41 ± 1.01 weeks.

Conclusion. When selecting patients for cryoballoon ablation, it is worth considering not only the anatomical features of the left atrium, but also the presence of concomitant comorbid pathology.

In patients with an initially high indexed IVLA ($\geq 61.9 \text{ ml/m}^2$), diabetes mellitus and arterial hypertension, it is recommended to consider the staged treatment of AF.

Keywords: comorbid pathology, atrial fibrillation, cryoballoon ablation

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) охватывает около 2% взрослого населения во всем мире, при этом частота ее увеличивается с возрастом, а у лиц старше 80 лет достигает 15–20%. К 2050 г. ожидается резкое увеличение числа пациентов с ФП, что, в свою очередь, увеличит затраты системы здравоохранения в связи с необходимос-

тью пожизненного ухода и фармакологического лечения [1].

Согласно данным, опубликованным в аналитическом сборнике «Аритмология — 2021», за 2021 г. было выполнено 39 000 радиочастотных аблаций для коррекции всех видов нарушений ритма сердца. Из них на долю пациентов с различными формами ФП пришлось 16 000 интервенционных вмешательств (41%) [2].

Наиболее частым осложнением при ФП является развитие ишемического инсульта, который может привести к инвалидизации пациента и даже летальному исходу. Причем отмечается увеличение риска развития инсульта, связанное с возрастом и женским полом [3].

Наиболее частыми триггерами ФП служат недостаток сна, кофеин, алкоголь и повышенные физические нагрузки. У большинства пациентов фибрилляция предсердий является признаком ремоделирования предсердий, вызванного широким спектром сопутствующих заболеваний и факторов риска, многие из которых также могут быть субклиническими. Так, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сердечная недостаточность и пороки клапанов сердца (в частности, дисфункция митрального клапана) служат установленными факторами риска, способствующими развитию фибрилляции предсердий [3, 4].

По имеющимся данным, представленным в мировой и отечественной литературе, порядка 30% населения планеты страдают артериальной гипертензией (АГ), при этом распространенность данного заболевания среди лиц старше 45 лет достигает 30–35%, а у лиц старше 65 лет – 80–85%. АГ предрасполагает к развитию сердечно-сосудистых осложнений, включая ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность, что в совокупности может инициировать развитие ФП. Увеличение артериального давления способствует развитию структурного ремоделирования левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ), которое, в свою очередь, способно вызвать расширение ЛП за счет концентрической гипертрофии ЛЖ. Увеличение контрактильной способности миокарда ЛЖ влечёт за собой увеличение давления в ЛП, в результате чего происходит его дилатация и впоследствии развитие ФП из-за изменения электрических свойств миокарда ЛП [5, 6].

В связи со старением населения и увеличением распространенности вышеперечисленных факторов риска можно ожидать, что в ближайшие годы распространенность фибрилляции предсердий значительно возрастет [7].

Своевременная и правильная оценка всех вышеперечисленных факторов риска может снизить риск развития ФП и улучшить результаты лечения пациентов с данной аритмией с удержанием синусового ритма как можно дольше.

Цель нашего исследования – оценка эффективности и безопасности интервенционного ле-

чения фибрилляции предсердий у пациентов с различной коморбидной патологией.

Материал и методы

В одноцентровое проспективное контролируемое исследование были включены 100 пациентов с различными формами ФП в период с 2021 по 2022 г. включительно. Диагноз ФП выставлялся по наличию клинической симптоматики и документированного пароксизма при выполнении электрокардиографического исследования и/или суточного холтеровского мониторирования. Показания к выполнению криобаллонной изоляции устьев легочных вен левого предсердия устанавливались согласно современным клиническим рекомендациям Минздрава России.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, документированные пароксизмы ФП, отсутствие кардиальной патологии, требующей хирургического лечения, а также адекватная антикоагулянтная и антиаритмическая терапия.

Критерии исключения из исследования: наличие явных противопоказаний к выполнению криоабляции (пациенты в остром и подостром периоде инфаркта миокарда, а также с декомпенсированной сердечной недостаточностью, пациенты с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями и т. д.), ранее выполненные хирургические вмешательства на сердце, неадекватный прием антикоагулянтной терапии и наличие признаков фрагментированного или флотирующего тромба в ЛП.

Конечные точки:

1) первичные конечные точки:

– частота развития инсульта / транзиторной ишемической атаки / острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов в течение 24 мес после операции;

2) вторичные конечные точки:

– частота нелетальных госпитальных осложнений (кровотечение, тампонада, перфорация стенок сердца, повреждение пищевода),

– развитие рецидива ФП в течение 12 мес после операции,

– повторная абляция по поводу рецидива ФП у пациентов в течение 24 мес после операции.

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.28.0.1 (разработчик – IBM Corporation). Выполнен параметрический и непараметрический

анализ собранного материала исследования. С помощью описательных статистик количественные данные были проанализированы на соответствие нормальному распределению. Созданы вариационные ряды, которые объединили полученные в результате исследования данные, после чего проведен расчет на «среднее \pm стандартное отклонение» ($M \pm SD$), а также границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Распределения, которые отличались от нормального, были описаны с использованием критерия Краскела–Уоллиса для непараметрических выборок и с использованием медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$).

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдения считаются константными. Метод Каплана–Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, то есть оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, с прогнозированием риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценкой влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

Результаты

В исследование были включены 100 пациентов (38 мужчин), которым была выполнена криобаллонная изоляция устьев легочных вен. В зависимости от формы ФП пациенты были распределены на две группы. Из 57 пациентов, вошедших в 1-ю группу, 25 (43,9%) были мужского пола. Средний возраст пациентов составил 61 [51–67] год. Среди 43 пациентов, вошедших во 2-ю группу, 13 (30,2%) были мужского пола. Средний возраст составил 58 [54–61] лет. Процентное соотношение распределения формы ФП в зависимости от пола представлено на рисунке 1.

Все пациенты в отдаленном периоде с документированным рецидивом аритмии ($n = 32$) были приглашены на второй этап лечения по поводу ФП. При этом основную когорту составили больные с персистирующей формой ФП – 19 (59,4%) человек (рис. 2).

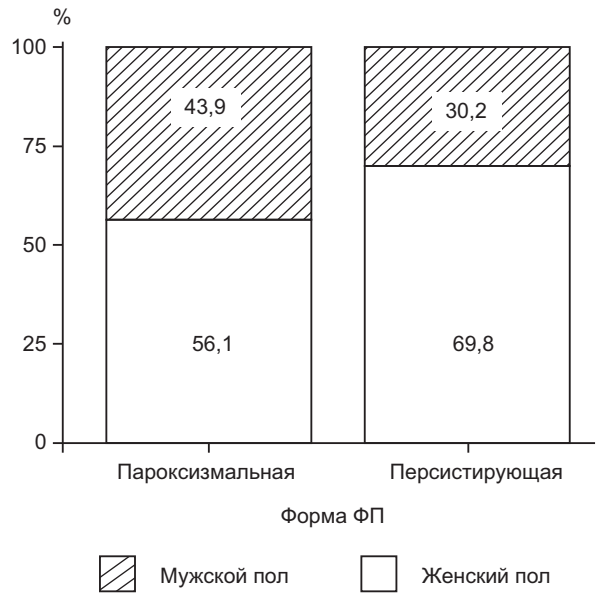


Рис. 1. Распределение форм ФП в зависимости от пола

По результатам анализа группы рецидива в зависимости от формы ФП было установлено, что у пациентов с персистирующей формой частота рецидива выше, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП – 19 (44,2%) из 43 и 13 (22,8%) из 57 пациентов соответственно. Шансы рецидива в группе с персистирующей формой были выше в 2,679 раза по сравнению с пароксизмальной группой, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 1,594, 95% ДИ 1,130–6,352; $p < 0,023$).



Рис. 2. Распределение форм ФП в зависимости от наличия рецидива

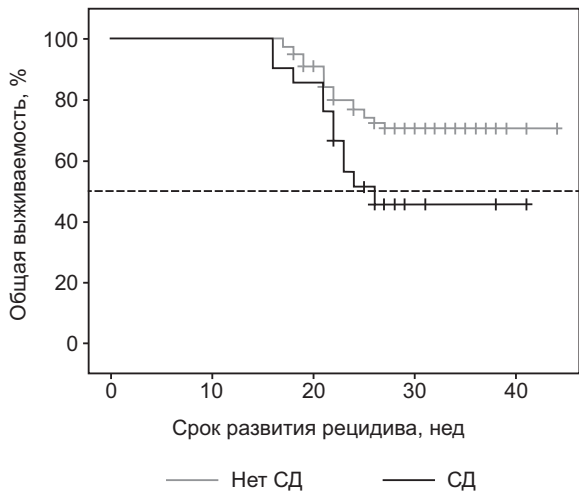


Рис. 3. Кривая общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета

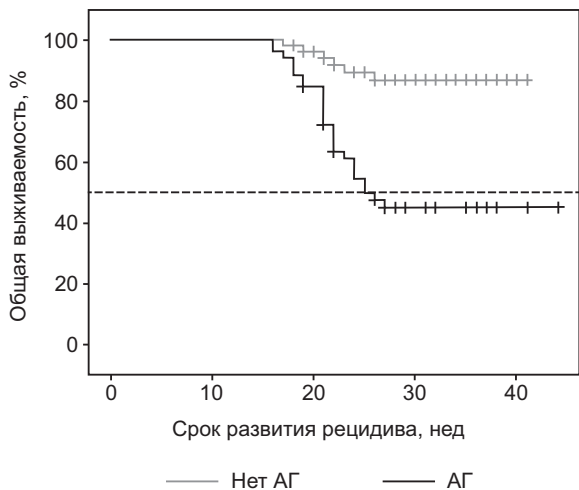


Рис. 4. Кривая общей выживаемости в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

При проведении анализа у пациентов с различными формами ФП и сопутствующей коморбидной патологией после выполнения криобаллонной абляции устьев легочных вен были выявлены факторы, влияющие на риск развития рецидива.

Так, у пациентов с ФП (57 – с пароксизмальной и 43 – с персистирующей формой) наличие сахарного диабета (СД) и АГ увеличивало риск развития рецидива аритмии в 3,01 и 2,78 раза соответственно.

При оценке удержания ритма (кривая общей выживаемости), было отмечено:

– у пациентов без СД средний срок удержания ритма был выше и составил $33,11 \pm 1,21$ нед (рис. 3);

– у пациентов без АГ средний срок удержания ритма был выше и составил $30,41 \pm 1,01$ нед (рис. 4).

Обсуждение

По данным мировой литературы, развитие фибрилляции предсердий часто связано с различной сопутствующей патологией: сахарным диабетом, ожирением, гипертонией, сердечной недостаточностью и гипертиреозом. Данная коморбидная составляющая играет огромную роль в возникновении рецидива в раннем и отдаленном периоде после коррекции тахиаритмии. Анализ зарубежных исследований показал, что при наличии диабета риск развития рецидива ФП увеличивается на 35–60%, АГ – на 30–45%, ХСН – на 45–65% [8, 9]. При сочетании мерцательной аритмии и диабета II типа отмечается увеличение на 79% риска развития тромбоэмболических осложнений, особенно такого осложнения, как инсульт [10, 11].

Группой ученых под руководством Т.А. Aksnes проведено проспективное рандомизированное фармацевтическое исследование, в котором оценивалась эффективность медикаментозной терапии у пациентов с сахарным диабетом II типа. Все пациенты были разделены в зависимости от наличия или отсутствия ФП. При анализе полученных данных (средний период наблюдения составил $9,5 \pm 4,6$ мес) было выявлено увеличение общей смертности на 61%, увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 77%, частоты развития сердечной недостаточности, связанной с наличием ФП, – на 68%. При оценке риска развития геморрагических осложнений отмечается 79% увеличение риска в группе пациентов с сахарным диабетом и фибрилляцией предсердий [12].

A. Wang et al. провели ретроспективное исследование, основной целью которого являлась оценка эффективности абляции у пациентов с наличием сахарного диабета и без него. Ретроспективно были проанализированы данные 351 пациента. Сахарный диабет имелся у 65 больных, при этом в данной когорте пациентов отмечалось наличие таких сопутствующих заболеваний, как ожирение и артериальная гипертензия. Средний период наблюдения составил 29,5 мес. По результатам анализа, в группе пациентов с СД отмечен наибольший риск развития рецидива аритмии. Скорректированный коэффициент рецидива 2,24; 95% достоверность [CI] 1,42–3,55 ($p = 0,001$) [13].

Заключение

Полученные нами промежуточные результаты свидетельствуют о том, что имеются факторы, оказывающие независимое влияние на риск развития рецидива ФП после криобаллонной изоляции ЛВ. Таковыми оказались сахарный диабет и сопутствующая артериальная гипертензия. Данный предиктор, вошедший в модель, характеризовался прямой связью с риском рецидива ФП. Так, наличие сахарного диабета и артериальной гипертензии приводило к увеличению риска рецидива ФП в 3,01 и 2,78 раза соответственно.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Библиографический список/References

1. Dzeshka M.S., Lip G.Y., Snezhitskiy V., Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 943–59.
2. Голухова Е.З., Милюевская Е.Б., Филатов А.Г. и др. Аритмология – 2021. Нарушения ритма сердца и проводимости. М.: НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2022. Golukhova E.Z., Milievskaya E.B., Filatov A.G. et al. *Arrhythmology* – 2021. Heart rhythm and conduction disorders. Moscow; 2022 (in Russ.).
3. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Ковалев А.С. Оценка эффективности и выявление предикторов рецидива у пациентов после криобаллонной изоляции устьев легочных вен с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии.* 2022; 19 (2): 78–85. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.2
4. Аванесян Г.А., Филатов А.Г., Шалов Р.З., Ковалев А.С. Evaluation of efficiency and identification of predictors of recurrence in patients of cryoballoon isolation of pulmonary vein ostias with paroxysmal and persistent forms of presserial fibrillation. *Annaly Aritmologii.* 2022; 19 (2): 78–85 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.2.2
5. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa798. Erratum for: *Eur. Heart J.* 2021; 42 (5): 373–498. PMID: 33029625.
6. Ouyang F., Antz M., Ernst S. et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation.* 2005; 111 (2): 127–35. DOI: 10.1161/01.CIR.0000151289.73085.36
7. Oral H., Pappone C., Chugh A. et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (9): 934–41. DOI: 10.1056/NEJMoa050955
8. Baldinger S.H., Chinitz J.S., Kapur S. et al. Recurrence of atrial arrhythmias despite persistent pulmonary vein isolation after catheter ablation for atrial fibrillation: a case series. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2016; 2 (6): 723–31. DOI: 10.1016/j.jacep.2016.05.013
9. Moe G.K., Rheinboldt W.C., Abildskov J.A. A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 1964; 67: 200–20. DOI: 10.1016/0002-8703(64)90371-0
10. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Нарушения ритма сердца после COVID-19. Эпидемиология, этиология и патофизиология. *Анналы аритмологии.* 2023; 20 (1): 52–8. DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.6
11. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Cardiac arrhythmias after COVID-19. Epidemiology, etiology and pathophysiology. *Annaly Aritmologii.* 2023; 20 (1): 52–8 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.6
12. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Биофизические аспекты абляции миокардиальной ткани при лечении пациентов с фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии.* 2022; 19 (1): 23–31. DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.4
13. Аванесян Г.А., Филатов А.Г. Biophysical aspects of myocardial tissue ablation in the treatment of patients with atrial fibrillation. *Annaly Aritmologii.* 2022; 19 (1): 23–31 (in Russ.). DOI: 10.15275/annaritmol.2022.1.4
14. Allessie M.A., De Groot N.M.S., Houben R.P.M. et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease longitudinal dissociation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3: 606–15. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.910125
15. Aksnes T.A., Schmieder R.E., Kjeldsen S.E. et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am. J. Cardiol.* 2008; 101 (5): 634–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.025
16. Wang A., Truong T., Black-Maier E. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus. *Heart Rhythm. O2.* 2020; 1 (3): 180–8. DOI: 10.1016/j.hroo.2020.04.006

Поступила 09.08.2023

Принята к печати 20.09.2023