

Гизатулина Т. П., Мартянова Л. У., Павлов А. В.,
Широков Н. Е., Колунин Г. В., Белоногов Д. В., Горбатенко Е. А.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ

«Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия

ПРЕДИКТОРЫ ВЫРАЖЕННОГО ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель исследования	Выявление предикторов выраженного фиброза левого предсердия (ЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), направленных для выполнения катетерной абляции (КА).
Материал и методы	В исследование включены 69 пациентов (41 мужчина, 28 женщин) с неклапанной ФП (57 с пароксизмальной и 12 с персистирующей) в возрасте от 32 до 69 лет (средний $57,1 \pm 8,4$ года), из них 59 (86%) с артериальной гипертензией (АГ), 24 (34,8%) – с АГ и ишемической болезнью сердца. Проведены общеклиническое и лабораторные исследования (включая определение уровня NT-proBNP в крови), эхокардиография. В качестве суррогатного субстрата фиброза ЛП в процессе вольтажного электроанатомического картирования на первом этапе КА оценена площадь низковольтных ($<0,5$ мВ) зон в ЛП. Рассчитывались общая площадь фиброза ЛП (Sф, см ²), % фиброза от общей площади ЛП (Sф%), а также степень фиброза: I – $<5\%$, II – $5\% - 19\%$, III – $20 - 35\%$, IV – $>35\%$. Выраженным считали фиброз IV степени.
Результаты	Размеры фиброза не зависели от пола, возраста, массы тела, наличия сахарного диабета, оценок по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, длительности ФП. Отмечена тенденция к меньшей Sф у пациентов со спонтанным купированием ФП по сравнению с теми, кому требовалась кардиоверсия: $7,2 [4,4; 17,1]$ и $12,6 [4,2; 30,5]$ см ² соответственно ($p=0,069$). Несмотря на то что у 62% пациентов уровень NT-proBNP был в норме (<125 пг/мл), при Sф% $\geq 20\%$ он был выше, чем при Sф% $<5\%$: $146,0 [48,0; 276,0]$ и $42,8 [24,2; 91,0]$ пг/мл соответственно ($p=0,0216$). Распределение пациентов по типам геометрии левого желудочка (ЛЖ) было следующим: нормальная геометрия (тип 1) – у 34, концентрическое ремоделирование (тип 2) – 16, концентрическая гипертрофия ЛЖ (тип 3) – у 8, эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (тип 4) – у 11. По сравнению с типом 1 (референсный уровень) пациенты с типами 3 и 4 имели больший объем ЛП и индекс массы миокарда ЛЖ, а при типе 4 отмечались больший конечный диастолический объем ЛЖ и более низкая фракция выброса ЛЖ. При типе 4 отмечена тенденция к большей Sф% по сравнению с типом 1: $31,1 [10,2; 46,2]$ и $11,2 [5,1; 28,0]$ % соответственно ($p=0,053$). С помощью логистической регрессии выявлено 3 независимых предиктора выраженного фиброза ЛП: тип 4 геометрии ЛЖ – отношение шансов (ОШ) 8,89 (95% доверительный интервал – ДИ от 1,15 до 68,78), NT-proBNP >128 пг/мл – ОШ 6,18 (95% ДИ от 1,01 до 37,99), индекс объема ЛП >34 мл/м ² – ОШ 5,92 (95% ДИ от 1,05 до 33,38). По данным ROC-анализа, площадь кривой AUC = 0,839 ($p<0,001$), специфичность модели – 85,1%, чувствительность – 70%, прогностическая точность – 82,5%.
Заключение	У пациентов с неклапанной ФП предикторами выраженного ($>35\%$) фиброза ЛП явились эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, индекс объема ЛП >34 мл/м ² и уровень NT-proBNP >128 пг/мл.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; катетерная абляция; фиброз левого предсердия; вольтажное электроанатомическое картирование; эксцентрическая гипертрофия левого желудочка
Для цитирования	Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Pavlov A.V., Shirokov N.E., Kolunin G.V., Belonogov D.V., Gorbatenko E.A. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. <i>Kardiologiya</i> 2020;60(2):47–53. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Павлов А.В., Широков Н.Е., Колунин Г.В., Белоногов Д.В., Горбатенко Е.А. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):47–53]
Автор для переписки	Гизатулина Татьяна Прокопьевна. E-mail: gizatulinatp@infarkta.net

Обширная информация из клинических и экспериментальных исследований подтверждает, что фиброз левого предсердия (ЛП) играет ключевую роль в появлении драйверов для поддержания и прогрессирования фибрилляции предсердий (ФП) [1]. В результате синергизма таких патологических факторов, как фиброз, изменение толщины стенки и ориентации мышечных волокон, анизотро-

пии и электрического ремоделирования, ткань предсердий приобретает уникальные характеристики, обуславливающие формирование драйвера ФП [2]. Причем доказано, что для более устойчивых форм ФП характерен более выраженный фиброз [3].

Наиболее часто применяемым в клинической практике для оценки фиброза является метод магнитно-резонанс-

ной томографии (МРТ) с отсроченным контрастированием с помощью гадолиния [4, 5]. Исследование DECAAF показало, что степень фиброза, выявленного с помощью МРТ с отсроченным контрастированием, является наиболее значимым предиктором эффективности абляции [6]. Установлено также, что фиброз ЛП может быть визуализирован с помощью вольтажного электроанатомического картирования (ВЭК). Данный метод позволяет оценивать фиброзную ткань предсердий путем определения низковольтажного (<0,5 мВ) сигнала [7, 8]. Хотя ни один из указанных методов не является «золотым стандартом», имеются подтверждения тесной корреляции между результатами МРТ и данными ВЭК [9, 10].

Доказано, что эффективность катетерной абляции (КА) при ФП зависит от выраженности фиброза ЛП [11, 12], поэтому попытка прогнозировать размеры фиброза ЛП с помощью неинвазивных методов исследования перед КА является чрезвычайно актуальной, так как позволяет выбрать пациента с предполагаемой высокой эффективностью КА или, наоборот, решить вопрос в пользу консервативной терапии при ожидаемой низкой эффективности КА [13].

Цель исследования: выявить предикторы выраженного фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП, направленных для выполнения КА.

Материал и методы

В пилотное исследование включены 69 пациентов (28 женщин, 41 мужчина) с неклапанной ФП в возрасте от 32 до 69 лет (средний $57,1 \pm 8,4$ года), госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной КА по поводу ФП.

Критерии включения в исследование: лица обоего пола в возрасте от 21 до 70 лет включительно с пароксизмальной или персистирующей ФП неклапанного генеза, имеющие показания к первичной КА по поводу ФП в соответствии с Экспертным консенсусным документом по катетерной и хирургической абляции при ФП [14].

Критерии исключения: лица моложе 21 года и старше 70 лет, с наличием ревматического поражения клапанов сердца или механических протезов клапанов сердца, не имеющие показаний к КА по поводу ФП или имеющие противопоказания к данной процедуре (наличие тромба в полости ЛП по данным чреспищеводной эхокардиографии, острых или хронических воспалительных заболеваний в стадии обострения, отсутствие ремиссии при наличии онкологических заболеваний) [14].

Исследование проводилось в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике учреждения. Информированное согласие получено от всех участников исследования. Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный ис-

следовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. У 82,6% пациентов имелась пароксизмальная форма ФП, изолированная форма – у 8 (11,6%). У 45 пациентов (65,2%), несмотря на сохраненную систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем преобладали I и II функциональные классы (ФК).

Медикаментозная терапия включала пероральные антикоагулянты (ПОАК), антиаритмические препараты (ААП), а также базовую терапию по поводу основного заболевания. ПОАК были назначены всем пациентам на амбулаторном этапе до поступления в клинику, и их прием продолжался в течение всего времени пребывания в клинике, в том числе в непрерывном режиме во время проведения КА. Распределение препаратов группы ПОАК было следующим: дабигатран – 22 пациента, ривароксабан – 20, апиксабан – 15, варфарин (с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения – МНО от 2,0 до 3,0) – 12 пациентов. Медикаментозная антиаритмическая терапия включала амиодарон – у 10 пациентов, пропанорм – у 15, соталол – у 17, аллапинин – у 4, бета-адреноблокаторы – у 21 пациента. Два пациента не получали ААП. В качестве

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,1±8,4
Женский пол, n (%)	28 (40,6)
АГ, n (%)	59 (86)
• 1-я стадия, n	6
• 2-я стадия, n	29
• 3-я стадия, n	24
ИБС, n (%)	26 (37,7)
в том числе ИБС в сочетании с АГ, n	24
ИМ в анамнезе, n	2
ХСН, n (%)	45 (65,2)
• ФК I, n	25
• ФК II, n	18
• ФК III, n	2
Форма ФП	
• Пароксизмальная, n (%)	57 (82,6)
• Персистирующая, n (%)	12 (17,4)
Изолированная ФП, n (%)	8 (11,6)
Длительность анамнеза ФП	
• менее 1 года, n	7
• от 1 до 3 лет, n	22
• более 3 лет, n	40
Средняя оценка по CHA ₂ DS ₂ -VASc, баллы	1,9
• 0 баллов, n	7
• 1 балл, n	22
• ≥2 баллов, n	40

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий.

базисной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 20 пациентов, сартаны – 34, диуретики – 22, статины – 50, антагонисты кальция – 8 пациентов.

Всем больным исходно, до оперативного лечения, были проведены следующие исследования: стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с детальной оценкой структурно-функционального состояния сердца, лабораторные исследования крови. Эндокардиальное биполярное вольтажное картирование ЛП выполнялось в качестве начального этапа процедуры катетерной изоляции устьев легочных вен (ЛВ).

Трансторакальная ЭхоКГ включала оценку размеров и объемов камер сердца [15], а также систолической и диастолической функции ЛЖ в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [16]. Исследования выполнены одним исследователем, с применением ультразвукового сканера Vivid E9, с последующим сохранением данных и расчетом показателей, усредненных за 3 последовательных сердечных цикла. Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ [15]. Расчет ОТС ЛЖ производили по формуле: $2 \times \text{толщина задней стенки ЛЖ (мм)} / \text{конечный диастолический диаметр ЛЖ (мм)}$. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: тип 1 (нормальная геометрия сердца): нормальный ИММЛЖ ($\leq 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $\leq 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$; тип 2 (концентрическое ремоделирование): нормальный ИММЛЖ и ОТС $> 0,42$; тип 3 (концентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ ($> 95 \text{ г/м}^2$ для женщин и $> 115 \text{ г/м}^2$ для мужчин) и ОТС $> 0,42$; тип 4 (эксцентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$.

ВЭК ЛП проводили в качестве первого этапа первичной радиочастотной изоляции устьев ЛВ. Использовали 3D-навигационную систему Carto 3, картирующий абляционный электрод Thermocool Smart Touch или/и многополюсный циркулярный картирующий электрод Lasso NAV. Построение биполярной карты проводилось преимущественно в автоматизированном режиме с применением картирующего модуля «Confidence» или в ручном режиме методом «point by point». Анализ вольтажной карты ЛП осуществлял опытный электрофизиолог в послеоперационном периоде. Зоны низкого вольтажа определяли при амплитуде биполярного сигнала $< 0,5 \text{ мВ}$ [13].

Расчет размеров фиброза производился с помощью модуля «Area Measurement» с последующим автоматическим вычислением площади фиброза ЛП; при этом область митрального клапана и устьев ЛВ из расчета исключались. Рассчитывали следующие показатели: общая площадь фиброза ЛП

(Sф, см² – путем суммирования отдельных зон), Sф (%) – доля фиброза в процентах от общей площади ЛП, степень фиброза по аналогии со шкалой UTAH: I степень – $< 5\%$, II – $5\text{--}19\%$, III – $20\text{--}35\%$, IV – $> 35\%$ [4]. В качестве критерия выраженного фиброза ЛП была выбрана IV степень фиброза.

В перечень лабораторных исследований включены общий анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе креатинин крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации, уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP (пг/мл), инсулин (мкМЕ/л).

При выявлении признаков ХСН для уточнения ФК проводили тест с 6-минутной ходьбой.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакетов программ Statistica 12.0 и SPSS 21.0. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Если переменные не являлись нормально распределенными, данные представляли в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25%; 75%]. В зависимости от распределения при сравнении показателей в 2 независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни, при сравнении 3 независимых групп и более – дисперсионный анализ или критерий Краскела–Уоллиса с процедурой множественных сравнений. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Для поиска предикторов фиброза и получения модели применяли метод логистической регрессии. Качество и эффективность модели оценивали с помощью ROC-анализа. Результаты оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

При оценке выраженности фиброза общая площадь Sф варьировала от 0 до $89,8 \text{ см}^2$, медиана – $9,15 [4,2; 24,9] \text{ см}^2$. Относительная площадь фиброза Sф варьировала от 0 до $95,6\%$, медиана – $13,8 [5,3; 34,3] \%$. По степеням фиброза пациенты распределились следующим образом: I степень ($< 5\%$) – 14 пациентов, II ($5\text{--}19\%$) – 24 пациента, III ($20\text{--}35\%$) – 16 пациентов, IV ($> 35\%$) – 15 пациентов.

Сравнительный анализ между группами пациентов с различной степенью фиброза не выявил статистически значимых различий по таким показателям, как пол, возраст, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, хронической болезни почек и анемии. Отмечалась тенденция к меньшей выраженности фиброза у пациентов со спонтанным купированием аритмии по сравнению с теми, у кого для купирования аритмии требовалась электрическая или медикаментозная

кардиоверсия: так, Sф 7,2 [4,4; 17,1] и 12,6 [4,2; 30,5] см² соответственно ($p=0,069$), а Sф% – 11,9 [5,2; 27,9] и 27,2 [6,8; 38,1] % соответственно ($p=0,086$).

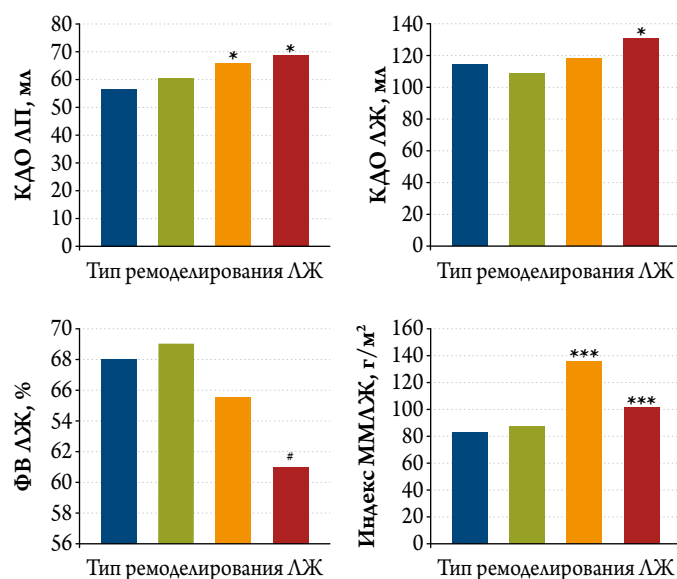
По данным анализа Спирмена, отсутствовала статистически значимая корреляция между размерами фиброза и балльной оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc, ФК ХСН и длительностью анамнеза ФП. Уровень NT-proBNP был в пределах референсных значений (<125 пг/мл) у 62% пациентов. Тем не менее, несмотря на отсутствие статистически значимой связи между размерами фиброза и ФК ХСН, у пациентов с Sф% $\geq 20\%$ уровень NT-proBNP был выше, чем у пациентов с Sф% <5%: 146,0 [48,0; 276,0] и 42,8 [24,2; 91,0] пг/мл соответственно ($p=0,0216$).

Изучена связь между размерами фиброза и параметрами ЭхоКГ: площадь фиброза Sф имела статистически значимую прямую связь с индексом диаметра ЛП ($R=0,47$; $p<0,05$), конечным диастолическим объемом ЛП ($R=0,44$; $p<0,05$), ИММЛЖ ($R=0,35$; $p<0,05$), конечным систолическим размером ЛЖ ($R=0,26$; $p<0,05$), а также обратную связь с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($R=-0,27$; $p<0,05$). Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) увеличивалось с нарастанием степени фиброза ЛП: показатель СДЛА в группе с фиброзом IV степени ($28,07 \pm 6,96$ мм рт. ст.) был выше, чем при фиброзе I и II степени: $23,14 \pm 3,74$ ($p=0,0114$) и $22,04 \pm 5,54$ мм рт. ст. ($p=0,0057$) соответственно.

В связи с отсутствием статистически значимых различий большинства определяемых показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с различной степенью фиброза ЛП мы сочли их детальное представление нецелесообразным. Что касается индекса объема ЛП как одного из основных критериев диастолической дисфункции при нормальной ФВ ЛЖ, то были получены статистически значимые различия между группами пациентов с фиброзом ЛП IV и I степени: $34,75 \pm 10,04$ и $26,49 \pm 7,39$ мл/м² соответственно ($p=0,0462$). Как известно, индекс объема ЛП >34 мл/м² является одним из 4 основных критериев для диагностики диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной ФВ ЛЖ [16].

По типам геометрии ЛЖ пациенты распределились следующим образом: 34 пациента имели нормальную геометрию сердца, у 16 отмечалось концентрическое ремоделирование, у 8 – концентрическая гипертрофия ЛЖ и у 11 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Результаты сравнения показателей ЭхоКГ пациентов с различными типами ремоделирования и нормальной геометрией ЛЖ представлены на рис. 1 (показатели пациентов с нормальной геометрией были приняты в качестве референсных). Пациенты с концентрической (тип 3) и эксцентрической гипертрофией (тип 4) отличались большими объемами ЛП и ИММЛЖ. При этом пациенты с эксцентрической гипертрофией имели дополнительные отличия в виде большего конечного диастолического объема ЛЖ, а также более низкой ФВ ЛЖ. Таким образом, по сравнению с пациентами, имевшими нормальную геометрию ЛЖ,

Рисунок 1. Сравнение показателей эхокардиографии при различных типах ремоделирования ЛЖ



Условные обозначения:

Тип ремоделирования ЛЖ: Тип 1 Тип 2 Тип 3 Тип 4

Тип 1 – нормальная геометрия ЛЖ; тип 2 – концентрическое ремоделирование ЛЖ; тип 3 – концентрическая гипертрофия ЛЖ; тип 4 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; Индекс ММЛЖ – массы миокарда ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ. Статистическая значимость различий по сравнению с типом 1: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; # – $p<0,1$.

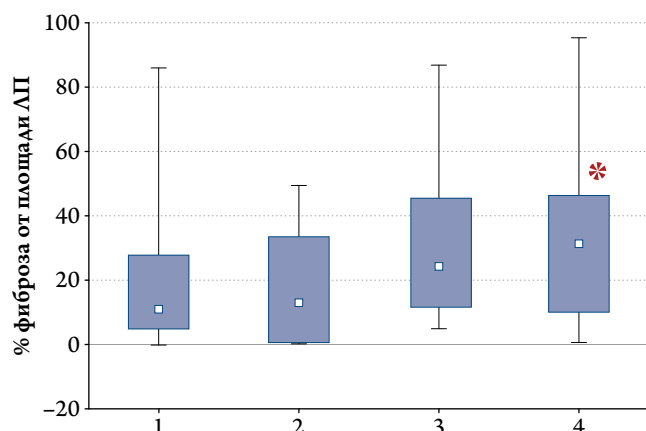
у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ отмечена тенденция к снижению систолической функции ЛЖ.

При сравнении размеров фиброза у пациентов с различными типами геометрии сердца наблюдалась статистически значимая тенденция к большей площади фиброза Sф% у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ: $31,2$ [10,2; 46,2] и $11,2$ [5,1; 28,0] см² соответственно ($p=0,053$; рис. 2), в то время как у пациентов с концентрическим ремоделированием и концентрической гипертрофией Sф% статистически значимо не отличалась от таковой у пациентов с нормальной геометрией: $12,7$ [0,8; 33,4] и $24,0$ [11,7; 45,5] см² соответственно.

Следующим этапом был произведен поиск предикторов выраженного фиброза ЛП, критерием которого мы условно выбрали IV степень фиброза, т.е. $>35\%$ от общей площади ЛП. В качестве потенциальных предикторов были рассмотрены показатели, по которым отмечены статистически значимые различия ($p<0,05$) или тенденция к статистически значимым различиям ($p<0,1$) между группами пациентов с наличием и отсутствием фиброза ЛП $>35\%$ (табл. 2).

С помощью логистической регрессии был произведен поиск независимых предикторов выраженного фиброза. В качестве зависимой переменной выступил фиброз ЛП $>35\%$,

Рисунок 2. Сравнение площади фиброза ЛП (Sф%) у пациентов с различными типами геометрии ЛЖ



Типы ремоделирования:

1 – нормальная геометрия, 2 – концентрическое ремоделирование, 3 – концентрическая гипертрофия, 4 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек.

* – $p=0,053$ между типами геометрии 1 и 4.

в качестве потенциальных предикторов – перечисленные параметры (см. табл. 2). Для отдельных показателей с помощью ROC-анализа были найдены пороговые значения, которые позволили представить переменную в бинарном виде. Это

в итоге повысило статистическую значимость и качество модели, и сделало более удобным ее применение. Такими точками отсечения явились уровень NT-proBNP >128 пг/мл и индекс объема ЛП >34 мл/м². Результаты логистического регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Уравнение регрессии для расчета вероятности наличия фиброза $\geq 35\%$ можно представить следующим образом:

$$F = -5,54 + 2,158 \times \text{эксцентрическая гипертрофия} + 1,822 \times \text{NT-proBNP} > 128 \text{ пг/мл} + 1,778 \times \text{индекс объема ЛП} > 34,0 \text{ мл/м}^2$$

Вероятность наличия фиброза ЛП $>35\%$ можно рассчитать после логит-преобразования полученного линейного уравнения регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{(-F)}),$$

где P – вероятность события; e – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения регрессии.

Пороговым значением, после которого возникает вероятность наличия фиброза ЛП $>35\%$, является значение 0,15.

С помощью ROC-анализа оценено качество полученной модели (рис. 3): площадь кривой AUC = 0,839 ($p < 0,0001$), специфичность модели – 85,1%, чувствительность – 70,0%, прогностическая точность – 82,5%: прогностическая точность положительного результата теста – 50%, прогностическая точность отрицательного результата теста – 93,0%.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа показателей в зависимости от наличия или отсутствия выраженного фиброза ЛП

Показатель	Степень фиброза ЛП $\leq 35\%$ (n=53)	Степень фиброза ЛП $> 35\%$ (n=16)	P
СДЛА, мм рт. ст.	23,0 $\pm$ 5,0	28,0 $\pm$ 7,0	0,005
Индекс объема ПП, мл/м ²	23,2 $\pm$ 7,4	28,0 $\pm$ 8,4	0,035
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	6 (11,3)	5 (31,3)	0,056
Нормальная геометрия, n (%)	30 (56,7)	4 (25,0)	0,044
ФВ ЛЖ, %	67 $\pm$ 5	61 $\pm$ 7	0,002
NT-proBNP, пг/мл	70,8 [28,8; 148,5]	154,0 [113,5; 390,5]	0,012
Индекс объема ЛП, мл/м ²	29,5 $\pm$ 7,8	35,4 $\pm$ 10,1	0,019
ИММЛЖ, г/м ²	91,3 $\pm$ 21,4	103,8 $\pm$ 17,3	0,007
Уровень инсулина в крови, мкМЕ/л	13,5 $\pm$ 10,3	7,8 $\pm$ 4,4	0,038

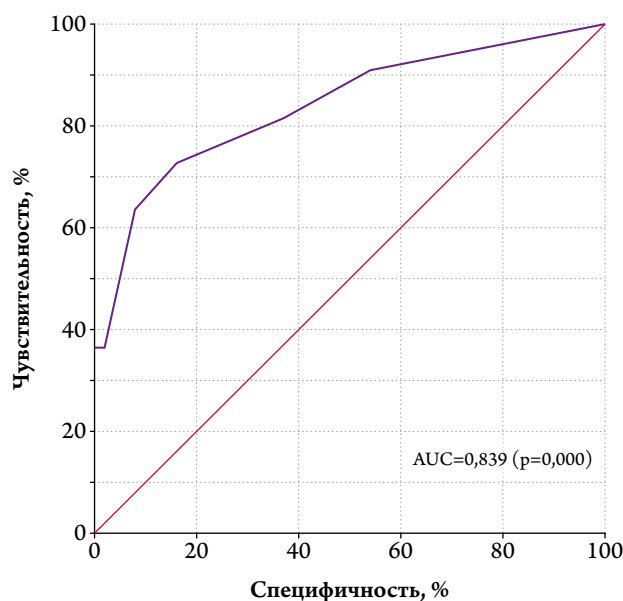
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; ЛП – левое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ.

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа по прогнозированию выраженного фиброза ЛП

Предикторы	B	Статистика Вальда	P	ОШ	95% ДИ
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (0 – нет, 1 – есть)	2,185	4,384	0,036	8,893	От 1,150 до 68,775
NT-proBNP >128 пг/мл (0 – нет, 1 – есть)	1,822	3,868	0,049	6,184	От 1,006 до 37,999
Индекс объема ЛП >34 мл/м ² (0 – нет, 1 – есть)	1,778	4,061	0,044	5,920	От 1,050 до 33,383
Константа	-5,540	11,416	0,001	0,004	–

ЛП – левое предсердие; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЛЖ – левый желудочек; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 3. Кривые ROC-анализа для прогнозирования фиброза левого предсердия >35%



Таким образом, проведенное исследование дало возможность получить математическую модель, позволяющую с высокой долей вероятности (82,5%) с помощью доступных неинвазивных показателей прогнозировать наличие выраженного (>35%) фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП, что важно для выбора оптимальной тактики лечения.

Обсуждение

Для многих пациентов с ФП установлено, что радиочастотная КА является успешным методом лечения, однако примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов, перенесших операцию, возникают рецидивы ФП даже после нескольких процедур [14, 17]. При устойчивой форме ФП частота рецидивов достигает 50% [18], поэтому улучшение отбора кандидатов на операцию КА может быть одним из методов повышения эффективности данного метода лечения.

Поскольку фиброз связан с устойчивостью ФП, а также с рецидивом ФП после абляции [19], оценка фиброза ЛП перед операцией может помочь в выборе пациента для успешной первичной или повторной абляции.

В недавно опубликованном проспективном когортном исследовании [13] было выявлено, что размер низковольтных зон, превышающий 30% от площади ЛП, является сильным предиктором рецидива в течение первого года после проведения первичной КА. В связи с этим нами в качестве критерия выраженного фиброза была выбрана IV степень фиброза, т.е. >35%, что заведомо ассоциировалось с ожидаемой невысокой эффективностью планируемого оперативного лечения.

Известно, что развитие ФП связано с ремоделированием и дилатацией ЛП, а также с ремоделированием ЛЖ [20]. Однако ассоциация между конкретным типом геометрии ЛЖ,

дилатацией ЛП и развитием ФП остается недостаточно изученной. Недавно опубликованные результаты ретроспективного анализа данных 4 444 пациентов продемонстрировали, что частота выявления ФП зависит от типа геометрического ремоделирования ЛЖ, который в свою очередь связан с размером ЛП и ФВ ЛЖ [21]. По данным этого исследования, такой тип геометрии ЛЖ, как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, среди всех типов ремоделирования в наибольшей степени ассоциировался с увеличением объема ЛП, снижением ФВ ЛЖ и частотой развития ФП, которая у пациентов с эксцентрической гипертрофией была выше (16,8%), чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (10,4%), концентрическим ремоделированием (10,5%) и концентрической гипертрофией (14,8%) ($p < 0,0001$). Это полностью согласуется с нашими результатами, показавшими, что наиболее распространенный фиброз ЛП наблюдался при таком типе геометрии ЛЖ, как эксцентрическая гипертрофия. По нашим данным, именно наличие эксцентрической гипертрофии ЛЖ явилось наиболее значимым предиктором выраженного фиброза ЛП: ее наличие повышало риск фиброза ЛП >35% в 8,89 раза (95% ДИ от 1,150 до 68,775; $p = 0,036$). Данный тип геометрии сердца, как показано ранее, ассоциировался с наиболее выраженной дилатацией ЛП, увеличением массы миокарда ЛЖ, начинающейся дилатацией ЛЖ и тенденцией к снижению систолической функции ЛЖ.

Вторым независимым предиктором выраженного фиброза явился уровень NT-proBNP >128 пг/мл. Как известно, уровень NT-proBNP >125 пг/мл является одним из критериев диагностики ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [22]. Хотя мы не получили статистически значимой связи размеров фиброза с клиническими признаками ХСН, можно сделать вывод, что выраженный фиброз ЛП ассоциируется с начальными доклиническими проявлениями ХСН. Как известно, действие многих факторов риска развития ФП часто реализуется через диастолическую дисфункцию ЛЖ [23]. Хотя нами не было обнаружено статистически значимых связей между степенью фиброза и большинством показателей диастолической функции ЛЖ, тем не менее 3-й независимый предиктор – индекс объема ЛП >34 мл/м² – служит одним из основных критериев диастолической дисфункции ЛЖ [15].

Математическая модель, включающая данные, полученные с помощью доступных неинвазивных методов исследования, может быть применена в клинической практике для выявления пациентов с выраженным фиброзом ЛП, что позволит заранее выбрать либо консервативную тактику лечения, либо рассмотреть вариант расширенного воздействия на аритмогенный субстрат ФП в ЛП во время проведения первичной КА.

Ограничения

Проведенное исследование включает небольшое число пациентов. При проведении ВЭК методом «point by point»

не были установлены оптимальные параметры плотности картирования. У отдельных пациентов ВЭК выполнено на фоне ФП, что могло вызвать погрешность в расчете площади низковольтных зон ЛП.

Заключение

Таким образом, при отборе пациентов на катетерную абляцию по поводу фибрилляции предсердий целесообразно предварительно определить вероятность наличия выраженного фиброза левого предсердия путем оценки геометрии левого желудочка, индекса объе-

ма левого предсердия и определения уровня NT-proBNP в крови.

Предикторами выраженного фиброза левого предсердия (более 35% от площади левого предсердия) служат наличие эксцентрической гипертрофии левого желудочка, индекс объема левого предсердия >34 мл/м² и уровень NT-proBNP >128 пг/мл.

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 20.09.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European Heart Journal*. 2015;36(35):2390–401. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv233
- Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiological Reviews*. 2011;91(1):265–325. DOI: 10.1152/physrev.00031.2009
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2225–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
- Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1475–81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030
- Gal P, Marrouche NF. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome. *European Heart Journal*. 2017;38(1):14–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv514
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. DOI: 10.1001/jama.2014.3
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC, Spence SJ, Vohra JK, Sparks PB et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003;108(12):1461–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67
- van der Does LJME, de Groot NMS. Inhomogeneity and complexity in defining fractionated electrograms. *Heart Rhythm*. 2017;14(4):616–24. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.01.021
- Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, Bai W, Quest R, Lim PB et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1184–91. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.04.030
- Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, Adjei-Poku YA, Burgon NS, Haslam TS et al. Evaluation of Left Atrial Lesions After Initial and Repeat Atrial Fibrillation Ablation: Lessons Learned From Delayed-Enhancement MRI in Repeat Ablation Procedures. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3(3):249–59. DOI: 10.1161/CIRCEP.109.868356
- Akoum N, Morris A, Perry D, Cates J, Burgon N, Kholmovski E et al. Substrate Modification is a Better Predictor of Catheter Ablation Success in Atrial Fibrillation than Pulmonary Vein Isolation: An LGE-MRI Study. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2015;9:25–31. DOI: 10.4137/CMC.S22100
- Akoum N, Daccarett M, McGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S et al. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A DE-MRI Guided Approach. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(1):16–22. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x
- Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0189936. DOI: 10.1371/journal.pone.0189936
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.jecho.2014.10.003
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.jecho.2016.01.011
- Parkash R, Tang ASL, Sapp JL, Wells G. Approach to the Catheter Ablation Technique of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Randomized Controlled Trials. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(7):729–38. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02010.x
- Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(19):1812–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1408288
- Dzeshka MS, Lip GYH, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(8):943–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313
- Tsang TSM, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001;76(5):467–75. DOI: 10.4065/76.5.467
- Seko Y, Kato T, Haruna T, Izumi T, Miyamoto S, Nakane E et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6366. DOI: 10.1038/s41598-018-24875-1
- Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(1):7–81.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
- Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation: A Mechanistic Appraisal. *Circulation*. 2012;126(19):2353–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233