

Гендлин Г. Е.¹, Баймуханов А. М.², Емелина Е. И.¹, Паэгле Д. А.¹, Никитин И. Г.¹

¹ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ГБУЗ «ГКБ им. В. М. Буянова» ДЗМ, Москва, Россия

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «NATRIURETIC PEPTIDE CONCENTRATIONS AND ECHOCARDIOGRAPHY FINDINGS IN PATIENTS WITH MICRO-ATRIAL FIBRILLATION»

В связи с публикацией статьи «Natriuretic Peptide Concentrations and Echocardiography Findings in Patients with Micro-atrial Fibrillation» нами выпущен комментарий. Авторы посвятили свою статью широко обсуждаемой теме «Короткие эпизоды быстрых аритмий, первоначально выявляемых в записях на имплантируемых устройствах». В дальнейшем эти эпизоды исследуются уже при Холтеровском мониторинговании разной длительности и оценивается их клиническое значение. Этому посвящена цитируемая статья и наш комментарий.

Ключевые слова	Эпизоды частого предсердного ритма; фибрилляция предсердий; субклиническая фибрилляция предсердий
Для цитирования	Gendlin G.E., Baymukanov A.M., Emelina E.I., Paegle D.A., Nikitin I.G. Editorial on the article “Natriuretic Peptide Concentrations and Echocardiography Findings in Patients with Micro-atrial Fibrillation”. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(8):64–67. [Russian: Гендлин Г.Е., Баймуханов А.М., Емелина Е.И., Паэгле Д.А., Никитин И.Г. Комментарий к статье «Natriuretic Peptide Concentrations and Echocardiography Findings in Patients with Micro-atrial Fibrillation». <i>Кардиология</i> . 2024;64(8):64–67].
Автор для переписки	Дарья Александровна Паэгле. E-mail: paegledaria1196@yandex.ru

В последние годы появляется все больше сообщений о клинически неясных эпизодах быстрого предсердного ритма, выявляемых у пациентов с имплантированными устройствами: кардиостимуляторами, имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами, ресинхронизирующими устройствами [1]. Именно наличие предсердного электрода, позволявшего оценить длительную историю аритмий у конкретного пациента, давало возможность обнаружить эпизоды предсердных аритмий независимо от наличия или отсутствия симптомов [2]. Часто их называют atrial high rate episodes (АНРЕ) – эпизоды быстрого предсердного ритма – или субклинической фибрилляцией предсердий (ФП). В Российских клинических рекомендациях по ФП их называют эпизодами частого предсердного ритма (ЭЧПР) [3].

По существующему определению клинически явная классическая ФП представляет собой наджелудочковую тахикардию с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в мин с отсутствием Р-волны на электрокардиограмме (ЭКГ), исключающим возможность координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков. ЭЧПР в отечественных клинических рекомендациях предлагается отличать от классической ФП, при их обнаружении при анализе записей с электрода предлагается провести более внимательный анализ предсердных электрограмм для выявления истинной ФП [3]. В то же время известно, что значительная часть эпизодов ФП протекает совершенно бессимптомно. Они могут не обнаруживаться

даже во время возникновения клинического события (во время инсульта или системной тромбоэмболии и т. д.) и выявляться случайно во время осмотров больного в связи с любой ситуацией. Термины «субклиническая ФП» и ЭЧПР используются в литературе как синонимы, но необходимо их точное разделение, т. к. многие авторы определяют последних, как эпизоды скрытой аритмии у лиц без клинически диагностированной ФП [4]. Эпизоды быстрых предсердных ритмов, выявляемых при анализах длительных записей с предсердного электрода представляют собой предсердную тахикардию с частотой более 170–190 мин и минимальной продолжительностью 10–20 последовательных сокращений [5]. Показано также, что некоторые ЭЧПР, считанные с электрода, могут быть ложноположительными или артефактными, например, возникшими в результате электрического шума, поэтому требуется визуальная оценка каждого такого эпизода [6].

Пациенты с имплантированными устройствами представляют собой уникальную популяцию с множественными сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими к предсердным аритмиям. Большинство ЭЧПР протекают бессимптомно и обнаруживаются у пациентов, проходящих плановую проверку работы стимуляторов. Частота возникновения эпизодов быстрых ритмов у пациентов без анамнеза ФП составляет примерно 25% в 1 год и 35% за 2 года наблюдения. ЭЧПР также отличается от ФП тем, что при них не видны волны ff [2]. Тем не менее многие авторы называют ЭЧПР скрытой или субклинической ФП, а также микрофибрилляцией.

Обсуждаются также вопросы перехода эпизодов аритмий в классическую ФП [7].

Появление такого относительно нового феномена ставит несколько вопросов.

1. Способны ли ЭЧПР в дальнейшем приводить к клинически явной ФП?

J. F. Imberti и соавторы в 2022 г. показали, что эпизоды предсердной аритмии с высокой частотой сокращений желудочков, обнаруженные с помощью имплантируемых в сердце электронных устройств, могут быть связаны с риском дальнейшего прогрессирования до длительных эпизодов клинически проявляющейся ФП. Выявление этой подгруппы пациентов является ключом к быстрому назначению пероральной антикоагулянтной терапии и, возможно, предотвращению инсульта и системной тромбоэмболии. В цитируемом исследовании описываются клинические характеристики 104 ретроспективно включенных пациентов (средний возраст 79,7 (74,0–84,2) лет, 33,7% женщин) с эпизодами ЭЧПР продолжительностью от 5 минут до 23 часов 59 минут, отсутствием ФП на ЭКГ в 12 отведениях и отсутствием клинических проявлений. В течение среднего периода наблюдения 24,3 (10,6–40,3) месяцев у 31 из 104 (29,8%) пациентов наблюдалось появление ФП. Базовый показатель CHA₂DS₂-VASc и самый продолжительный эпизод ЭЧПР в исследовании продолжительностью от 12 часов до 23 часов 59 минут были независимо связаны с комбинированной конечной точкой и с инцидентом клинической ФП [7].

2. Риск инсульта при пароксизмальной ФП высок даже при синусовом ритме [8], что наводит на мысль о том, что кроме гемодинамических механизмов, вероятно, есть дополнительные факторы, способствующие тромбообразованию.

Обширный предсердный фиброз, возможно, играет роль в тромбообразовании. Он также изолирует кардиомиоциты, создавая среду, в которой может существовать микро re-entry тахикардия, такая как ФП [9, 10]. Это позволяет предположить, что ФП, наджелудочковые тахикардии, наджелудочковые экстрасистолы, ЭЧПР могут быть признаками предсердной кардиомиопатии и, таким образом, могут быть независимо связаны с увеличением риска инсульта.

A. Kulach с соавт. исследовали связь между ЭЧПР и криптогенным ишемическим инсультом (КИ). В данном случае исследовалась не популяция с имплантированными устройствами. Целью исследования было оценить 72-часовое Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ), 7-дневный вариант ХМ и ручные регистраторы ЭКГ, активируемые пациентом у больных с криптогенным инсультом (КИ). Были включены 72 пациента (возраст 60 ± 9 лет, 44 мужчины) с КИ и отсутствием аритмий в течение 24 часов при ХМ. Всем пациентам проводилось 7-дневное Холтеровское мониторирование. ФП, наджелудочковая та-

хикардия (СВТ ≥ 5 QRS-комплексов) и другие аритмии оценивались за 72 часа Холтеровского мониторирования, с помощью 7-дневной записи и ручных регистраторов ЭКГ, активируемых пациентом. Оказалось, что 72-часовая запись ЭКГ выявляла скрытую ФП в четырех случаях (5,6%) и СВТ в 18 (25%) случаях. ХМ на 7-й день подтвердил ФП у семи пациентов (10%) и СВТ у 27 пациентов (37,5%). Ручные регистраторы ЭКГ, активируемые пациентом, использовались с удовлетворительным комплаенсом. Среднее количество записей было 49 ± 30, т. е. эпизоды частого предсердного ритма можно выявлять при Холтеровском суточном мониторировании ЭКГ, а 7-дневное мониторирование выявляет их лучше, чем 72-часовое. Наджелудочковые аритмии выявлялись у каждого третьего пациента, а клинически неясная ФП – у 10% больных с КИ, у которых не было аритмии при односуточном ХМ [11].

3. Существует ли связь кардиоэмболического инсульта с наличием ЭЧПР?

Достаточно крупное исследование ASSERT продемонстрировало, что субклиническая ФП (ЭЧПР) часто впервые выявляется у пациентов с кардиостимулятором и связана с повышенным риском ишемического инсульта или системной эмболии. Они различаются по продолжительности, и мало что известно о частоте случаев различной продолжительности ЭЧПР или их прогнозе.

В исследовании ASSERT наблюдалось 2580 пациентов с установленными кардиостимуляторами или имплантируемой кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД), в возрасте более 65 лет с артериальной гипертензией и без предшествующей клинически явной ФП. Влияние продолжительности ЭЧПР на последующий риск ишемического инсульта или эмболии оценивали с помощью зависимых от времени ковариатных моделей Кокса. Пациенты, у которых максимальная длительность ЭЧПР составляла менее 6 минут, были исключены из анализа (n=125). Среди 2455 пациентов в течение среднего периода наблюдения 2,5 года единичный эпизод ЭЧПР длился от 6 минут до 6 часов у 462 пациентов (18,8%), 6 минут до 24 часов – у 169 (6,9%) и более 24 часов у 462 пациентов (18,8%). Продолжительность ЭЧПР более 24 часов была связана со значительным увеличением риска инсульта или системной эмболии (скорректированный коэффициент риска [ОР] 3,24, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,51–6,95, p = 0,003). Риск ишемического инсульта или системной эмболии у пациентов с ЭЧПР в период от 6 минут до 24 часов существенно не отличался от пациентов без ЭЧПР. Был сделан вывод, что скрытая ФП более 24 ч связана с повышенным риском ишемического инсульта или системной эмболии [12].

Представленные данные говорят прежде всего о разнообразии вариантов ЭЧПР (скрытой ФП), которые при длительных вариантах приближаются к клини-

чески значимой аритмии. Поэтому логичен следующий вопрос.

4. Как лечить этот вариант аритмии и надо ли его лечить?

Авторы цитируемого исследования справедливо указывают на то, что клиническое значение ЭЧПР все еще неясно, а доказательства ограничены [12]. Целью их обзора является представление и обсуждение современных данных о клиническом влиянии скрытой ФП и ЭЧПР на основные возможные клинические исходы, прежде всего на тромбоэмболические события. Авторы проанализировали данные 12 исследований (в основном за 2020–2021 гг.), суммарное число больных 8 720, продолжительность ЭЧПР и/или субклинической ФП – от 30 секунд до нескольких часов. В том числе были включены данные таких исследований, как ASSERT и REM-HF. Авторы приходят к выводу, что для выявления ЭЧПР и субклинической ФП необходим длительный непрерывный и долгосрочный мониторинг ЭКГ с использованием имплантируемых кардиомониторов и петлевых регистраторов ЭКГ, которые доказали свою эффективность. Далее авторы высказывают предположение, что риск тромбоэмболических событий может увеличиваться с ростом частоты эпизодов и продолжительности эпизодов ЭЧПР и/или субклинической ФП. Высказывается мнение, что риск инсульта и/или системной эмболии значимо возрастает при высоком значении CHA2DS2-VASc. Тем не менее существующих исследований недостаточно для понимания клинического значения субклинических эпизодов ФП/ЭЧПР [13].

В 2023 г. были опубликованы результаты исследований NOAH-AFNET 6 и ARTESiA по эффективности и безопасности эдоксабана и апиксабана, применяемых для профилактики инсульта у больных с ЭЧПР, выявляемых при анализе записей с электрода имплантированных устройств. Оказалось, что частота инсультов у таких пациентов значимо ниже, чем при клинически явной ФП, применение оральных антикоагулянтов (ОАК) снижает ее, но при этом возникает недопустимо большое количество больших кровотечений [1, 14–16].

Можно ли сказать, что цитируемые исследования поставили точку в вопросе о применении ОАК для профилактики инсультов и эмболий в популяции пациентов с ЭЧПР/скрытой ФП? Наверное, нет, потому что популяция пациентов с установленными внутрисердечными устройствами отличается от больных с ФП. Так, показано, что частота инсультов у больных с имплантирован-

ном водителем ритма и ЭЧПР выше, чем у пациентов без ЭЧПР, но ниже, чем при клинически явной ФП [1].

Авторы обсуждаемой статьи, понимая, что ЭЧПР (микро-ФП) могут предшествовать клинически явной ФП или существовать вместе с ней, поставили перед собой задачу выявить изменения уровня NTproBNP и показателей левого предсердия (ЛП), полученных при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов с ЭЧПР (микро-ФП). Следует сказать, что в исследовании авторы включили 45 больных с жалобами на ощущение перебоев в работе сердца и 45 пациентов в контрольную группу. Временной интервал между началом зубца Р на ЭКГ и началом поздней диастолической волны считали временем предсердной электромеханической задержки, которую также определяли по временному расстоянию до поздней волны движений латеральной и медиальной части фиброзных колец стенок митрального и трикуспидального клапанов на тканевом доплере. В периоды синусового ритма измерялась продолжительность зубца Р на классической ЭКГ.

Продemonстрировано, что концентрации NTpro-BNP и сывороточного тропонина Т были выше в группе микро-ФП ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом увеличение уровня NTpro-BNP в сыворотке на 1 пг/мл увеличивало риск микро-ФП на 1,8%. В ROC-анализе пороговое значение NTpro-BNP для диагностики микро-ФП составило 63,4 пг/мл с чувствительностью 91,1% и специфичностью 73,3%. Продолжительность предсердной электромеханической задержки была значительно выше в группе микро-ФП. Время электромеханической задержки в левой плоскости фиброзного кольца митрального клапана при пороговом значении 11,5 с предсказывало наличие ЭЧПР с чувствительностью 95,6% и специфичностью 75,6%. Максимальная длительность зубца Р, минимальная его продолжительность и его дисперсия были больше в группе с микро-ФП.

Таким образом, авторами показаны предикторы выявления ЭЧПР (микро-ФП), которые имеют явное сходство с клиническими состояниями, ассоциированными с явной ФП. Это говорит об общности механизмов возникновения ЭЧПР и явной ФП, а также о необходимости более тщательного подхода к диагностике ФП при выявлении ЭЧПР при любом виде мониторинга ЭКГ [3].

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 02.07.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Toennis T, Bertaglia E, Brandes A, Dichtl W, Fluschnik N, De Groot JR et al. The influence of atrial high-rate episodes on stroke and car-

diovascular death: an update. *Europace*. 2023;25(7):euad166. DOI: 10.1093/europace/euad166

2. Khan AA, Boriani G, Lip GYH. Are atrial high rate episodes (AHREs) a precursor to atrial fibrillation? *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(4):409–16. DOI: 10.1007/s00392-019-01545-4
3. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):190-260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
4. Boriani G, Vitolo M, Imberti JF, Potpara TS, Lip GYH. What do we do about atrial high rate episodes? *European Heart Journal Supplements*. 2020;22(Suppl O):O42–52. DOI: 10.1093/eurheartj/suaa179
5. Gherasim L. Subclinical Atrial Fibrillation, Embolic Risk, and Anticoagulant Treatment. *MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine*. 2018;13(4):261–5. DOI: 10.26574/maedica.2018.13.4.261
6. Noseworthy PA, Kaufman ES, Chen LY, Chung MK, Elkind MSV, Joglar JA et al. Subclinical and Device-Detected Atrial Fibrillation: Pondering the Knowledge Gap: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140(25):e944–63. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000740
7. Imberti JF, Bonini N, Tosetti A, Mei DA, Gerra L, Malavasi VL et al. Atrial High-Rate Episodes Detected by Cardiac Implantable Electronic Devices: Dynamic Changes in Episodes and Predictors of Incident Atrial Fibrillation. *Biology*. 2022;11(3):443. DOI: 10.3390/biology11030443
8. Disertori M, Franzosi MG, Barlera S, Cosmi F, Quintarelli S, Favero C et al. Thromboembolic event rate in paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Data from the GISSI-AF trial. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2013;13(1):28. DOI: 10.1186/1471-2261-13-28
9. Kottkamp H. Fibrotic Atrial Cardiomyopathy: A Specific Disease/Syndrome Supplying Substrates for Atrial Fibrillation, Atrial Tachycardia, Sinus Node Disease, AV Node Disease, and Thromboembolic Complications. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23(7):797–9. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x
10. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological Substrate of Atrial Biopsies in Patients With Lone Atrial Fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180–4. DOI: 10.1161/01.CIR.96.4.1180
11. Kulach A, Dewerenda M, Majewski M, Lasek-Bal A, Gąsior Z. 72 hour Holter monitoring, 7 day Holter monitoring, and 30 day intermittent patient-activated heart rhythm recording in detecting arrhythmias in cryptogenic stroke patients free from arrhythmia in a screening 24 h Holter. *Open Medicine*. 2020;15(1):697–701. DOI: 10.1515/med-2020-0203
12. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, Wang J, Hohnloser SH, Gold MR et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *European Heart Journal*. 2017;38(17):1339–44. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx042
13. Kreimer F, Mügge A, Gotzmann M. How should I treat patients with subclinical atrial fibrillation and atrial high-rate episodes? Current evidence and clinical importance. *Clinical Research in Cardiology*. 2022;111(9):994–1009. DOI: 10.1007/s00392-022-02000-7
14. Becher N, Toennis T, Bertaglia E, Blomström-Lundqvist C, Brandes A, Cabanelas N et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with long atrial high-rate episodes ≥ 24 h. *European Heart Journal*. 2024;45(10):837–49. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad771
15. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, Camm AJ, Diener HC, Becher N et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(13):1167–79. DOI: 10.1056/NEJMoa2303062
16. Potpara T, Blomstrom-Lundqvist C. Anticoagulation in patients with atrial high-rate episodes. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(1):5–6. DOI: 10.1038/s41569-023-00963-2