

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСХОДНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ РЕЦИДИВА ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ

Корнелюк О. М., Мрочек А. Г., Гончарик Д. Б., Часнойть А. Р., Севрук Т. В., Устинова И. Б. М.Г. Колядко, Русских И. И., Корнелюк И. В., Рабцевич В. А.

РНПЦ «Кардиология», г. Минск, Беларусь

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

УО «Белорусский государственный экономический университет», Минск, Беларусь

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, рецидив, суточное мониторирование ЭКГ, интерлейкин-6.

Резюме: Эффективность первичной процедуры радиочастотной абляции (РЧА) фибрилляции предсердий (ФП) достигает 50%. В связи с этим актуальным является выявление различий между пациентами с рецидивами и без него после РЧА с целью назначения им более длительной антикоагулянтной терапии и антиаритмической поддержки. При исследовании клинических, эхокардиографических (ЭхоКГ), биохимических данных и показателей суточного мониторирования (СМ) ЭКГ было установлено, что у пациентов с рецидивом ФП через 6 месяцев после РЧА наблюдается более высокая дооперационная максимальная ЧСС ($p=0,007$). Кроме того, у пациентов без рецидива уровень ИЛ-6 был достоверно ниже, чем в группе с наличием ФП ($p=0,03$).

Resume: The efficiency of primary procedure radiofrequency ablation (RFA) of atrial fibrillation (AF) is 50%. In this regard, relevant is the identification distinction between patients with recurrence after RFA and without it with a view to assigning them a long-term anticoagulation and antiarrhythmic support. In the study of clinical, ECHO-cardioraphyc, biochemical data and indicators of daily monitoring (DM) ECG was found that in patients with recurrent AF within 6 months after RFA observed a higher preoperative maximum heart rate ($p = 0.007$). In addition, patients without recurrence of IL-6 was significantly lower than in the group with the presence of FP ($p = 0.03$).

Актуальность: Одним из наиболее часто встречающихся видов тахиаритмий является фибрилляция предсердий (ФП). Ей принадлежит около 30% среди всех нарушений ритма, и по распространенности ФП занимает второе место, уступая только экстрасистолии [1]. Кроме того, в ближайшие 50 лет ожидается увеличение числа пациентов в 2,5 раза в связи со старением населения. У больных с ФП может появляться либо усугубляться имеющаяся сердечная недостаточность (СН), увеличиваться риск тромбоэмболических (ТЭ) осложнений, особенно инсульта. ФП является одновременно и причиной и следствием ХСН. Сочетание этих нозологических форм встречается достаточно часто и ведет к увеличению риска ТЭ событий в 2 раза по сравнению с риском каждой из этих патологий по отдельности [2].

Было установлено, что сохранение синусового ритма снижает смертность, количество инсультов и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН. Мнение о том, что успешное удержание синусового ритма может оказывать влияние на кардиоваскулярные события, подтвердило также недавно закончившееся исследование ATHENA [3].

Однако применение медикаментозных методов часто не дает желаемого эффекта, а наличие рецидивов нивелирует все преимущества стратегии контроля ритма над стратегией контроля частоты. Кроме того, у определенной части пациентов возрастает потребность в имплантации ЭКС, в связи с необходимостью активной антиаритмической поддержки.

В связи с этим все большее распространение получают хирургические методы лечения ФП с использованием эндоваскулярных технологий, направленные на устранение аритмии и поддержание синусового ритма у пациентов, резистентных к антиаритмической терапии (ААТ).

К настоящему времени было доказано, что сегодня катетерным методом радиочастотной абляции (РЧА) можно устранить пароксизмальную форму ФП у 90% больных, а хроническую ФП - у 40-85% больных. Однако следует отметить, что такие высокие результаты наблюдаются после повторных сессий процедуры РЧА. Эффективность первичной процедуры составляет около 50%. Нельзя оставить без внимания тот факт, что после РЧА значительно увеличивается количество бессимптомных пароксизмов ФП [4], и отсутствие субъективных ощущений аритмии не исключает риск ТЭ осложнений.

Однако следует учитывать, что назначение антикоагулянтов сопровождается риском кровотечения, причем часть факторов (возраст, артериальная гипертензия) могут повышать как риск кровотечений, так и тромбоэмболий. Операции, направленные на поддержание синусового ритма (СР), могут потенциально снижать риск ТЭ. В связи с этим были инициированы исследования (CABANA, EAST), направленные на изучение эффективности ранней РЧА, в том числе с точки зрения профилактики ТЭ. Эффективность РЧА в поддержании СР и снижении риска ТЭ позволит уменьшить число пациентов, требующих длительного приема антикоагулянтов. При этом возрастает актуальность исследований, направленных на определение риска рецидива ФП после РЧА. Кроме того, относительно пациентов с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc 0-1, не существует четких рекомендаций о длительности антикоагулянтного сопровождения после абляции.

В связи с этим актуальным является выявление категории пациентов с прогнозируемым риском рецидива ФП после РЧА с целью назначения им более длительной антикоагулянтной терапии и антиаритмической поддержки.

Цель исследования: выявление электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) и лабораторных предикторов рецидива ФП в через 6 месяцев после РЧА ЛВ.

Материал и методы: В настоящее исследование было включено 40 человек с фибрилляцией предсердий. У 36 была диагностирована пароксизмальная форма, у 4 – персистирующая. В зависимости от наличия рецидива через 6 месяцев после операции пациенты разделены на 2 группы: 1-я с наличием рецидива, 2-я – без него. Группу рецидива представили 17 пациентов, группу без рецидива – 23 человека. При анализе клинических данных (пол, возраст, длительность аритмического анамнеза, количество пароксизмов и нагрузка ФП за месяц до РЧА, наличие сопутствующей патологии) достоверных различий выявлено не было. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика обследуемых лиц

Характеристика пациентов		Первая группа, рецидив (n = 16), Me [LQ/UQ]	Вторая группа, без рецидива (n = 20), Me [LQ/UQ]	p*
Средний возраст		49[39;53]	54 [46;59]	0,11
Пол	муж.	14	16	0,27
	жен.	3	7	0,52
Анамнез ФП до операции (мес.)		36[23;108]	41[24;84]	0,91
Количество пароксизмов в течение месяца перед операцией		8[5;20]	6[4;13]	0,29
Нагрузка ФП за месяц до РЧА (час)		34[18;54]	26[6;100]	0,58
Сопутствующее заболевание	АГ 1-2	41,2%	78,2%	0,76
	Дислипидемия	76,5%	82,6%	0,12

*оценка сопоставимости групп производилась и использованием критерия χ^2 и критерия Манна-Уитни

До выполнения процедуры РЧА ЛВ пациенты обследовались согласно следующему протоколу: ЭКГ-12, ЭхоКГ, включая тканевой доплер, суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), биохимический анализ крови (определение уровня липидного спектра, СРБ, гомоцистеина, интерлейкина-6, pro-BNP), коагулограмма (дополнительно определялись антитромбин III и Д-димер), ведение дневников-хронокарт. Оценка достоверности различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение: При анализе ЭХОКГ показателей изучались следующие параметры: размеры правого и левого предсердий, конечный систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы левого желудочка (ЛЖ), его сократительная функция: фракция выброса (ФВ) и ударный объем (УО), интегрированный показатель гипертрофии миокарда – индекс массы (ИММ), а также оценивалось систолическое и среднее давление в легочной артерии (ДЛАсист, ДЛАср.). Анализ различий ЭХОКГ показателей у пациентов в заявленных группах также не выявил достоверных различий по указанным показателям.

При проведении СМЭКГ анализировались следующие показатели: ЧСС ср., ЧСС мин., ЧСС макс., количество суправентрикулярных экстрасистол, показатели вариабельности желудочковых сокращений (ВЖС): Mean (средняя продолжительность интервала между соседними зубцами NN), SDNN (стандартное отклонение NN интервалов), SDNNi (среднее значение стандартных отклонений NN интервалов), SDANN (стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по пятиминутным промежуткам в течение всей записи, RMSSD (квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами), pNN>50 (количество пар соседних NN интервалов, различающихся более чем на 50 мсек).

По данным СМ ЭКГ достоверных различий по среднесуточной и минимальной суточной ЧСС, показателям вариабельности сердечного ритма и длительности зарегистрированной ФП достоверных различий выявлено не было. Однако у пациентов с рецидивом ФП через 6 месяцев после РЧА наблюдается более высокая дооперационная максимальная ЧСС по данным СМ ЭКГ (p=0,007).

Перечень анализируемых биохимических показателей включал в себя: определение липидного спектра, pro-BNP, интерлейкина-6 (ИЛ-6), гомоцистеина, С-реактивного белка (СРБ).

При анализе исходных лабораторных данных (Таблица 2) установлено, что среди показателей липидного спектра, уровня pro-BNP, а также гомоцистеина достоверных различий не наблюдалось. Следует отметить, что в группе пациентов без рецидива уровень СРБ был несколько ниже, чем в группе рецидива. Кроме того, у пациентов без рецидива уровень ИЛ-6 был достоверно ниже, чем в группе с наличием ФП (p=0,03).

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови пациентов в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (рецидив) Me [LQ/UQ]	Группа 2 (без рецидива) Me [LQ/UQ]	p *
ОХ	5,6[5,3;6,8]	5,4[4,6;6]	0,34
ТГ	1,37[0,94;3,31]	1,43[1,01;2,4]	0,91
КА	2,9[2,3;4,3]	3,2[2,6;4,2]	0,77
HDL	1,44[1,05;1,78]	1,23[1,07;1,62]	0,58
LDL-c	3,99[3,7;4,6]	3,78[2,98;4,27]	0,56
Pro-BNP	67,85[41;99]	75[58;80]	0,91
СРБ	1,6[0,7;2,7]	1,05[0,8;1,8]	0,28
гомоц.	10,57[8,94;11,74]	10,56[9,68;11,63]	0,97

ИЛ6	4,75[2,27;6,76]	1,76[1,57;2,42]	0,03*
-----	-----------------	-----------------	-------

*оценка достоверности различий показателей в группах производилась с использованием критерия Манна-Уитни

Ряд авторов полагает, что более высокую частоту рецидивов демонстрируют, в основном, пациенты с большим размером ЛП и длительно существующей ФП [5]. При изучении анамнестических данных можно предположить, что наличие у пациента персистирующей ФП является предиктором рецидива. Однако в исследованиях утверждающих этот факт также говорится о том, что у четверти пациентов с ранними рецидивами наблюдается свобода от ФП через 6 месяцев после РЧА [6]. По нашим результатам достоверные различия анамнестических данных, длительности и нагрузке ФП, количеству и длительности пароксизмов, а также персистенции аритмии выявлены не были.

В настоящее время рядом работ доказано, что воспаление связано как с поддержанием субстрата ФП, так и с эндотелиальной дисфункцией тромбоцитов, активацией каскада свертывания и, соответственно, росту риска тромбообразования. Такие биохимические показатели как гомоцистеин, СРБ и ИЛ-6 уже изучались ряде исследований в качестве прогностических маркеров рецидива ФП после кардиоверсии.

Так, например, Ziad Hijazi и соавт. установили, что уровень СРБ и ИЛ-6 коррелирует с нагрузкой ФП, снижением эффекта кардиоверсии, смертностью и тромбоэмболическими осложнениями [7]. По данным [Leftheriotis DI](#) и соавт. повышение уровня маркеров воспаления является предиктором рецидива аритмии в течение года после кардиоверсии [8].

К настоящему времени исследования, посвященные изучению вышеупомянутых показателей у пациентов после РЧА ФП немногочисленны, а их данные часто противоречат друг другу. В исследовании «Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation», которое продолжалась на протяжении 4 лет, было установлено, что у пациентов после изоляции ЛВ по поводу ФП повышение уровня СРБ и интерлейкина-6 было сопряжено с повышением риска рецидивов ФП и уровня смертности.

Eleni Hatzinikolaou-Kotsakou и соавт. также пришли к выводу, что повышение уровня С-реактивного белка увеличивает вероятность возникновения рецидива ФП после РЧА [15].

Однако абсолютные значения в исследованиях отличаются.

По данным проведенного мета-анализа сведения, уровень СРБ с точки зрения прогностической ценности рецидива у пациентов с ФП являются достаточно гетерогенными и требуют дальнейшего изучения.

По результатам нашего исследования исходный уровень СРБ в группе без рецидива ФП был несколько ниже, чем у пациентов с рецидивом ФП через 6 месяцев после РЧА, однако эти различия не являлись достоверными ($p=0,28$).

В нашем исследовании мы подтвердили, что у пациентов с исходно более высоким уровнем ИЛ-6 более высокий риск возврата ФП через 6 месяцев после РЧА ЛВ ($p=0,03$).

По данным Jiang H и соавт. увеличение объема ЛП является единственным независимым диагностическим признаком рецидива ФП после сегментарной изоляции ЛВ. В другой работе [10] диаметр ЛП ≥ 50 мм являлся независимым фактором риска рецидива ФП в ближайшие 2 года после процедуры радиочастотной абляции. До настоящего времени остается неизученной наличие связи между ИММ и возможным рецидивом ФП. Общепринятым считается мнение, что увеличение размеров ЛП существенно увеличивает риск рецидивов ФП.

В нашем исследовании при изучении вышеуказанных ЭХОКГ показателей у пациентов в заявленных группах также не было выявлено достоверных различий и показателей, указывающих на риск развития рецидива ФП.

Кроме того, учитывая отсутствие литературных данных, касающихся анализа показателей СМ ЭКГ у пациентов подлежащих РЧА ФП, нами была проведена работа по их изучению. В результате которой было установлено, что у пациентов группы рецидива среднесуточная максимальная ЧСС достоверно выше ($p=0,07$).

Таким образом, выявление исходно более высокого уровня ИЛ-6 и максимальной среднесуточной ЧСС, поможет выявить категорию пациентов с прогнозируемым высоким риском возврата ФП, у которых потребуются более длительное назначение антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

Выводы:

1. У пациентов с рецидивом ФП через 6 месяцев после РЧА наблюдается более высокий исходный уровень интерлейкина-6
2. При сравнении групп пациентов с рецидивом ФП через 6 месяцев после РЧА и без него по данным СМ ЭКГ наблюдается более высокая дооперационная максимальная ЧСС ($p=0,007$) в первой группе.
3. Пациентам с исходно более высокими уровнями интерлейкина и числа сердечных сокращений, возможно потребуются более длительный прием антиаритмической РЧА. Пороговые показатели должны быть изучены дополнительно.

Литература

1. Ostrander LD, Brandt RL, Kjelsberg MO, [Epstein FH](#). Electrocardiographic findings among the adult population of a total natural community // *Circulation*. – 1965. –Vol. 31. –P. 888-98.
2. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? Dipak Kotecha, Jonathan P. Piccini DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv513> ehv513// *EHJ* First published online: 29 September 2015.
3. [Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. //N Engl J Med. 2009 Feb 12;360\(7\):668-78.](#)

4. Martinek M, Aichinger J, Nesser H-J, Ziegler PH. New insights into long-term follow-up of atrial fibrillation ablation: full disclosure by an implantable pacemaker device // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;V/ 18: P/ 818-823.
5. Nilsson B, Chen Xu, Pehrson S, et al. Recurrence of pulmonary vein conduction and atrial fibrillation after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: A randomized trial of the ostial versus the extraostial ablation strategy // *Am Heart J*, 2006; 152: 537.
6. J. Kornej, J. Kosiuk, C. Piorkowski, A. Arya, P. Sommer, S. Rolf, D. Husser, G. Hindricks, G. Lip, A. Bollmann DOI: Predictors for late recurrences of atrial fibrillation after catheter ablation in patients with early recurrences <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh308.P2324> // First published online: 1 August 2013
7. Ziad Hijazi, Jonas Oldgren, Agneta Siegbahn, Christopher B. Granger, Lars Wallentin Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review // *Eur Heart J* (2013) 34 (20): 1475-1480.
8. [Leftheriotis DI¹](#), [Fountoulaki KT](#), [Flevari PG](#), [Parissis JT](#), [Panou FK](#), [Andreadou IT](#), [Venetsanou KS](#), [Iliodromitis EK](#), [Kremastinos DT](#). The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardioversion of persistent lone atrial fibrillation. // [Int J Cardiol](#). 2009 Jul 10;135(3):361-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.012. Epub 2008 Jul 21.
9. Eleni Hatzinikolaou-Kotsakou, Dimitros Tziakas et al. Relation of C-reactive Protein to the First Onset and the Recurrence Rate in Lone Atrial Fibrillation. // *The American Journal of Cardiology*. Vol.97, issue 5 p. 659-661
10. H. Grubitzscha, C. Grabowa, H. Orawab [et al.] Factors predicting the time until atrial fibrillation recurrence after concomitant left atrial ablation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 34. –P. 67-72.