

<https://doi.org/10.35336/VA-1161><https://elibrary.ru/MEPJPE>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЛОЩАДИ НИЗКОВОЛЬТАЖНЫХ ЗОН В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ МАРКЕРОВ

Т.П.Гизатулина, Л.У.Мартьянова, Д.В.Белоногов, А.В.Мамарина, Г.В.Колунин, Т.И.Петелина, Е.А.Горбатенко

Тюменский кардиологический научный центр - филиал ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Цель. Разработать метод прогнозирования площади низковольтажных зон (НВЗ) в левом предсердии (ЛП), ассоциирующейся с минимальной и максимальной ожидаемой эффективностью первичной радиочастотной абляции (РЧА), у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) с применением неинвазивных маркеров.

Материал и методы исследования. В продольное одноцентровое исследование включено 150 пациентов с симптомной неклапанной ФП в возрасте от 20 до 72 лет (медиана 59,0 [51,0; 64,0]), из них 63 женщины (42%), госпитализированных для первичной РЧА. Среди пациентов 119 (79,3%) имели пароксизмальную и 31 - персистирующую ФП. Пациентам исходно выполнялось общеклиническое исследование, чреспищеводная и трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), определение в крови NT-proBNP (пг/мл), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл); для определения НВЗ перед РЧА проводилось электроанатомическое картирование на синусовом ритме. Площадь НВЗ (<0,5 мВ) рассчитывалась в % от общей площади ЛП. У всех пациентов фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) была >50%.

Результаты. Площадь НВЗ варьировала в диапазоне от 0 до 95,3%, медиана - 13,7% [5,1; 30,9]. В зависимости от площади НВЗ пациенты распределены на группы: группа 1 (<5%) - 36 пациентов, группа 2 (5-30%) - 74, группа 3 (>30%) - 40. Увеличение площади НВЗ ассоциировалось с возрастом, наличием и тяжестью хронической сердечной недостаточности, персистирующей ФП, ≥ 3 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, увеличением объема ЛП, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), увеличением NT-proBNP и GDF-15. В однофакторном анализе площадь НВЗ <5% ассоциировалась с NT-proBNP менее 125 пг/мл, отсутствием ожирения и ХСН, более низким индексом объема ЛП (<28 мл/м²). Независимыми предикторами НВЗ <5% явились: NT-proBNP менее 125 пг/мл, отсутствие ожирения и индекс объема ЛП ≤ 28 мл/м². Качество модели оценено как хорошее, С-статистика равна 0,775 (p<0,001). Площадь НВЗ >30% в однофакторном анализе ассоциировалась с возрастом >60 лет, NT-proBNP >125 пг/мл, GDF-15 >840 пг/мл, персистирующей ФП, наличием ГЛЖ, ФВЛЖ $\leq 60\%$, индексом объема ЛП ≥ 32 мл/м². Независимыми предикторами НВЗ >30% оказались: индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м², GDF-15 >840 пг/мл и ФВЛЖ $\leq 60\%$. Качество модели хорошее, С-статистика равна 0,752 (p<0,001).

Выводы. Оценка неинвазивных показателей, включающая клинические характеристики, показатели ЭхоКГ и уровни в крови NT-proBNP и GDF-15, позволяет прогнозировать состояние электроанатомического субстрата в ЛП у пациентов с неклапанной ФП перед первичной РЧА.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; электроанатомическое картирование; низковольтажные зоны; радиочастотная абляция; фиброз левого предсердия

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: отсутствует.

Рукопись получена: 29.12.2022 **Исправленная версия получена:** 11.04.2023 **Принята к публикации:** 07.05.2023

Ответственный за переписку: Татьяна Прокопьевна Гизатулина, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, Л.У.Мартьянова - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, Д.В.Белоногов - ORCID ID 0000-0002-1365-8202, А.В.Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, Г.В.Колунин - ORCID ID 0000-0002-9376-897X, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, Е.А.Горбатенко - ORCID ID 0000-0003-3675-1503

Для цитирования: Гизатулина ТП, Мартьянова ЛУ, Белоногов ДВ, Мамарина АВ, Колунин ГВ, Петелина ТИ, Горбатенко ЕА. Прогнозирование площади низковольтажных зон в левом предсердии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с помощью неинвазивных маркеров. *Вестник аритмологии*. 2023;30(3): 32-39. <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.

PREDICTION OF LOW-VOLTAGE AREAS IN THE LEFT ATRIUM IN PATIENTS
WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION BY NON-INVASIVE MARKERS

T.P.Gizatulina, L.U.Martyanova, A.V.Mamarina, D.V.Belonogov, G.V.Kolunin, T.I.Petelina, E.A.Gorbatenko
*Tyumen Cardiology Research Center - Branch of the Federal National Budgetary Institution "Tomsk National
Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Russia, Tyumen, 111 Melnikaita str.*

Aim. To develop a method for predicting the area of low-voltage area (LVA) in the left atrium (LA), associated with the minimum and maximum expected effectiveness of primary radiofrequency ablation (RFA) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) using non-invasive predictors.

Methods. A longitudinal single-center study included 150 symptomatic non-valvular AF pts aged 20-72 years (median 59.0 [51.0; 64.0]), including 63 women (42%) hospitalized for primary RFA; 119 pts (79.3%) had paroxysmal and 31 (20.7%) - persistent AF. All pts initially underwent general clinical examination, transesophageal and advanced transthoracic echocardiography, estimation of NT-proBNP (pg/ml) and growth differentiation factor 15 (GDF-15, pg/ml) in the blood. Electroanatomical mapping was performed in sinus rhythm before RFA. The area of LVA (<0.5 mV) was calculated as percentage of total LA area. Left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was >50% in all pts.

Results. LVA area varied from 0 to 95.3%, median was 13.7% [5.1; 30.9]. Depending on LVA area, pts were divided into 3 groups: 36 pts (<5%) in gr. 1; 74 pts (5-30%) in gr. 2; 40 pts (>30%) in gr. 3. Increase of LVA area was associated with age, presence, and severity of congestive heart failure (CHF), persistent AF, CHA₂DS₂-VASc score ≥ 3 points, increase of LA volume, LV hypertrophy and increase of NT-proBNP and GDF-15 levels. In univariate analysis, LVA area <5% was associated with NT-proBNP level <125 pg/ml, absence of obesity and CHF, lower LA volume index (<28 ml/m²). Independent predictors of LVA <5% were: NT-proBNP <125 pg/ml, absence of obesity and LA volume index ≤ 28 ml/m². The model was of good quality, C-statistics was 0.775 (p<0.001). In univariate analysis, LVA area >30 % was associated with age >60 years, NT-proBNP >125 pg/ml, GDF-15 >840 pg/ml, persistent AF, presence of LV hypertrophy, LVEF $\leq 60\%$, LA volume index ≥ 32 ml/m². Independent predictors of LVA >30% were: LA volume index ≥ 32 ml/m², GDF-15 >840 pg/ml, and LVEF $\leq 60\%$. The model was of good quality, C-statistics was 0.752 (p<0.001).

Conclusion. Evaluation of noninvasive parameters, including clinical characteristics, echocardiographic parameters, and blood levels of NT-proBNP and GDF-15, allows prediction of electroanatomical substrate in left atrium in pts with non-valvular AF referred to primary RFA.

Key words: atrial fibrillation; electroanatomical mapping; low voltage areas; radiofrequency ablation; left atrial fibrosis

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 29.12.2022 **Revision received:** 29.12.2022 **Accepted:** 07.05.2023

Corresponding author: Tatyana Gizatulina, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

T.P.Gizatulina - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, L.U.Martyanova - ORCID ID 0000-0002-2497-0621, D.V.Belonogov - ORCID ID 0000-0002-1365-8202, A.V.Mamarina - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, G.V.Kolunin - ORCID ID 0000-0002-9376-897X, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, E.A.Gorbatenko - ORCID ID 0000-0003-3675-1503

For citation: Gizatulina TP, Martyanova LU, Belonogov DV, Mamarina AV, Kolunin GV, Petelina TI, Gorbatenko EA. Prediction of low-voltage areas in the left atrium in patients with non-valvular atrial fibrillation by non-invasive markers. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(3): 32-39. <https://doi.org/10.35336/VA-1161>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией, ассоциирующей с 5-кратным повышением риска инсульта и 2-кратным повышением риска смерти [1]. При выборе стратегии лечения ФП катетерная абляция (КА) превосходит медикаментозную терапию в плане удержания синусового ритма и улучшения качества жизни, и является достаточно безопасной в руках опытных операторов [1], тем не менее возврат аритмии в течение первого года после КА по истечении трехмесячного «слепого периода» достигает 25-40% [2]. Это диктует необходимость улучшения отбора пациентов путем выделения подгрупп пациентов с различной ожидаемой эффективностью КА [3].

Известно, что фиброз левого предсердия (ЛП) является основой электроанатомического субстрата ФП [1, 4]; при этом его размеры определяют устойчивость

ФП [5, 6] и эффективность КА [6, 7]. Применяемые в настоящее время для оценки фиброза методы, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ) с отсроченным контрастированием [8, 9] и эндокардиальное биполярное электроанатомическое картирование (ЭАК) с выделением низвольтажных зон (НВЗ) [10, 11], хорошо коррелируют между собой [12]. Исследования с применением обоих этих методов показали, что выраженность фиброза ЛП более 30% от площади ЛП может служить независимым предиктором рецидивов ФП после КА [6, 13]. Тем не менее, высокие экономические и трудозатраты при применении МРТ и дополнительное повышение риска осложнений, связанное с пролонгированием времени КА в случае выполнения ЭАК, затрудняют применение этих методов в широкой клинической практике. Это объясняет актуальность проблемы разработки методов прогнозирования

ния выраженности НВЗ с применением доступных неинвазивных методов исследования у пациентов с ФП, направляемых на КА.

Цель исследования - разработать метод прогнозирования площади НВЗ в ЛП, ассоциирующейся с минимальной и максимальной ожидаемой эффективностью первичной радиочастотной абляции (РЧА), у пациентов с неклапанной ФП с применением неинвазивных маркеров.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое продольное исследование было включено 150 пациентов с симптомной неклапанной ФП, последовательно госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной РЧА, в возрасте от 20 до 72 лет (медиана 59,0 [51,0; 64,0]), включая 63 женщины (42%) и 87 мужчин. Пароксизмальная ФП имела у 119 пациентов (79,3%) и персистирующая ФП - у 31 (20,7%).

Критериями исключения из исследования были: тромбоз ушка ЛП при проведении чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), инфаркт миокарда или вмешательства на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ниже 50%, острые или хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, хроническая обструктивная болезнь легких, отказ пациента от участия в исследовании, беременность.

Всем пациентам исходно, до проведения РЧА, выполнялось общеклиническое исследование, развернутая трансторакальная ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ, эндокардиальное биполярное ЭАК, определение уровней N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP, пг/мл) и фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл) в крови.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [14], оценивались размеры и объемы камер, систолическая и диастолическая функции левого желудочка (ЛЖ). Исследования выполнены с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США). Критерием наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), превышающий значение 95 г/м² для женщин и 115 г/м² для мужчин. Типы геометрии ЛЖ определяли на основании значений ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ [14].

Эндокардиальное биполярное вольтажное ЭАК ЛП выполнялось на синусовом ритме в качестве первого этапа первичной РЧА, при персистирующей форме ФП предварительно проводилась электрическая кардиоверсия. Для построения электроана-

томической карты применялись 3-D навигационная система CARTO 3 (Biosense Webster), абляционные электроды Thermocool Smart Touch с межэлектродным расстоянием 3,5 мм, а также многополюсные циркулярные картирующие электроды LASSO (Biosense Webster) с межэлектродными расстояниями 2-5-2 мм. При использовании метода «point-to-point» для построения карты ЛП бралось не менее 250 точек, взятых при устойчивом контакте электрода с эндокардом ЛП. Анализ вольтажной карты ЛП проводился опытным электрофизиологом в послеоперационном периоде. НВЗ определялись по наличию 3-х и более смежных точек с вольтажом <0,5 мВ [13], общая площадь НВЗ рассчитывалась в % от общей площади ЛП. При расчете общей площади ЛП области митрального клапана и устьев легочных вен исключались.

Уровень в крови NT-proBNP (референсное значение ниже 125 пг/мл) определяли с помощью анализатора IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США) методом иммуноферментного анализа. Уровень GDF-15 (пг/мл) определяли на микропланшетном фотометре Stat Fax 4200 (США) количественным методом (прямой иммуноферментный анализ) с применением аналитического набора «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVendor, Чехия) для исследовательских целей (разброс определений от 35 до 2240 пг/мл). Согласно инструкции, в качестве референсных уровней могут быть приняты медианы в разных возрастных группах: 378-648 пг/мл для мужчин и 444-653 пг/мл для женщин.

Диагнозы артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливали в соответствии с актуальными рекомендациями Российского кардиологического общества. В качестве критерия ожирения принят индекс массы тела ≥ 30 кг/м².

Статистическую обработку данных проводили с применением программ IBM SPSS Statistics 21 и Statistica 12.0. Распределение количественных переменных исследовали с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представлены как среднее М и стандартное отклонение (SD), при ином распределении - в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. При сравнительном анализе в зависимости от распределения данных использовали дисперсионный анализ ANOVA и критерий Краскела-Уоллиса. Качественные данные сравнивали критерием χ^2 Пирсона. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони. Для изучения

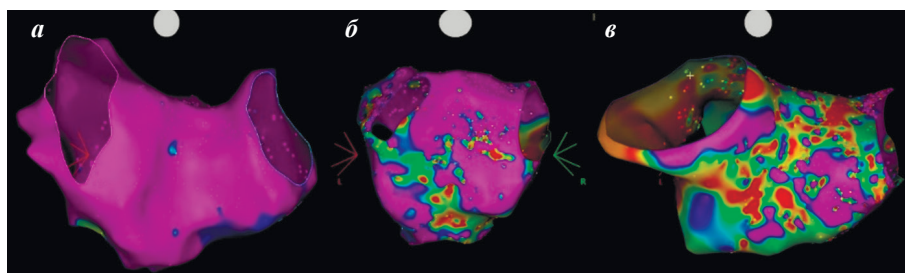


Рис. 1. Результаты вольтажного электроанатомического картирования левого предсердия пациентов с различной площадью низковольтных зон (обозначены цветом, отличным от фиолетового): а - площадь <5%, б - от 5 до 30%, в - >30%.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики и показатели эхокардиографии в группах с различной площадью низковольтных зон (НВЗ)

		Группа 1 (НВЗ <5%) (n=36)	Группа 2 (НВЗ 5-30%) (n=74)	Группа 3 (НВЗ >30%) (n=40)	Достоверность различий
Возраст, годы		55,0 [47,5; 61,5]	58,0 [52,0; 64,0]	61,5 [53,5; 65,0]	P=0,017, P ₁₋₂ =0,289, P ₁₋₃ =0,013, P ₂₋₃ =0,321
Женский пол, n (%)		11 (30,6)	31 (41,9)	21 (52)	P=0,153, P ₁₋₂ =0,251, P ₁₋₃ =0,154, P ₂₋₃ =0,278
Артериальная гипертензия, n (%)	Есть	29 (80,6)	61 (82,4)	38 (95)	P=0,658, P ₁₋₂ =0,811, P ₁₋₃ =0,126, P ₂₋₃ =0,058
	Нет	7 (19,4)	13 (17,6)	2 (5)	
Ишемическая болезнь сердца, n (%):	Есть	12 (33,3)	30 (40,5)	19 (31,2)	P=0,954, P ₁₋₂ =0,465, P ₁₋₃ =0,455, P ₂₋₃ =0,474
	Нет	24 (66,7)	44 (59,5)	21 (68,8)	
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%):	Есть	0	2 (2,7)	1 (2,5)	P=0,914, P ₁₋₂ =0,319, P ₁₋₃ =0,615, P ₂₋₃ =0,949
	Нет	36 (100)	72 (97,3)	39 (97,5)	
Хроническая сердечная недостаточность, n (%):	Есть	29 (80,6)	40 (54,1)	15 (37,5)	P=0,001, P ₁₋₂ =0,007, P ₁₋₃ =0,001, P ₂₋₃ =0,091
	Нет	7 (19,4)	34 (45,9)	25 (62,5)	
Пароксизмальная ФП, n (%)		33 (91,7)	61 (82,4)	25 (62,5)	P=0,005, P ₁₋₂ =0,197, P ₁₋₃ =0,005, P ₂₋₃ =0,018
Персистирующая ФП, n (%)		3 (8,3)	13 (17,6)	15 (37,5)	
Сахарный диабет, n (%)	Есть	4 (11,1)	8 (10,8)	5 (12,5)	P=0,999, P ₁₋₂ =0,962, P ₁₋₃ =0,963, P ₂₋₃ =0,786
	Нет	32 (88,9)	66 (89,2)	35 (87,5)	
Ожирение, n (%)	Есть	22 (61,1)	28 (37,8)	19 (47,5)	P=0,701, P ₁₋₂ =0,050, P ₁₋₃ =0,172, P ₂₋₃ =0,592
	Нет	14 (39,9)	46 (62,2)	21 (52,5)	
Курение, n (%)	Есть	31 (86,1)	67 (90,5)	38 (95)	P=0,412, P ₁₋₂ =0,484, P ₁₋₃ =0,412, P ₂₋₃ =0,400
	Нет	5 (13,9)	7 (9,5)	2 (5)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3, n (%)		6 (16,7)	20 (27,0)	17 (43,6)	P=0,033, P ₁₋₂ =0,230, P ₁₋₃ =0,033, P ₂₋₃ =0,075
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		82,5 [64,0; 94,5]	83,0 [69,0; 96,0]	87,0 [69,0; 94,0]	P=0,925, P ₁₋₂ =0,999, P ₁₋₃ =0,954, P ₂₋₃ =0,922
NT-proBNP, пг/мл		64,6 [25,9; 107,0]	93,0 [44,4; 194,0]	132,5 [75,7; 361,0]	P=0,012, P ₁₋₂ =0,239, P ₁₋₃ =0,008, P ₂₋₃ =0,273
GDF-15, пг/мл		694,0 [552,5; 1026]	767,5 [622,5; 934,0]	924,5 [758,5; 1162]	P=0,035, P ₁₋₂ =1,000, P ₁₋₃ =0,071, P ₂₋₃ =0,070
Индекс объема ЛП, мл/м ²		27,2±7,0	31,3±8,5	35,1±9,9	P=0,001, P ₁₋₂ =0,048, P ₁₋₃ =0,000, P ₂₋₃ =0,063
Индекс ММЛЖ, г/м ²		79,8 [72,3; 89,2]	86,5 [76,1; 96,9]	95,2 [83,9; 115,4]	P=0,006, P ₁₋₂ =0,497, P ₁₋₃ =0,005, P ₂₋₃ =0,072
Индекс КСД ЛЖ, мм/м ²		14,5±1,9	15,2±2,1	16,5±3,2	P=0,003, P ₁₋₂ =0,370, P ₁₋₃ =0,002, P ₂₋₃ =0,029
Фракция выброса ЛЖ, %		64,0±5,6	64,5±7,3	61,4±6,9	P=0,075, P ₁₋₂ =0,942, P ₁₋₃ =0,229, P ₂₋₃ =0,063
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)		17 (47,2)	44 (59,5)	11 (27,5)	P=0,0024, P ₁₋₂ =0,377, P ₁₋₃ =0,002, P ₂₋₃ =0,001,
Концентрическое ремоделирование ЛЖ		13 (36,1)	19 (25,7)	10 (25,0)	
Концентрическая ГЛЖ, n (%)		4 (11,1)	4 (5,4)	10 (25,0)	
Эксцентрическая ГЛЖ, n (%)		2 (5,6)	7 (9,5)	9 (22,5)	
ГЛЖ, n (%)	Есть	6 (16,7)	11 (14,9)	19 (47,5)	P=0,0003, P ₁₋₂ =0,806, P ₁₋₃ =0,0002, P ₂₋₃ =0,0002
	Нет	30 (83,3)	63 (85,1)	21 (52,5)	

Примечание: здесь и далее ФП - фибрилляция предсердий; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ЛП - левое предсердие; ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка (ЛЖ); КСД ЛЖ - конечно-систолический диаметр ЛЖ; ГЛЖ - гипертрофия ЛЖ.

связи переменных и поиска независимых предикторов площади НВЗ применяли однофакторную и многофакторную логистическую регрессию. Поиск отрезных значений количественных переменных проводили ROC-анализом. Качество моделей оценивали с помощью С-статистики, чувствительности и специфичности. Результаты оценивались при уровне $p < 0,05$ как статистически значимые и как имеющие тенденцию к значимым различиям при уровне $p < 0,1$.

Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике (протокол №176 от 23.11.2021г.). Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех субъектов исследования.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным ЭАК, площадь НВЗ варьировала в диапазоне от 0 до 95,3%, медиана равнялась 13,7% [5,1; 30,9]. В соответствии с площадью НВЗ пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 (<5%) - 36 пациентов, группа 2 (5-30%) - 74 пациента, группа 3 (>30%) - 40 пациентов. На рис. 1 представлены примеры электроанатомических карт пациентов с различной площадью НВЗ.

Клинико-демографические характеристики и показатели ЭхоКГ пациентов различных групп, а также результаты множественных сравнений, представлены в табл. 1. Пациенты из различных групп не различались по частоте приема и спектру антиаритмических препаратов, оральных антикоагулянтов, ингибиторов АПФ и сартанов.

В целом следует отметить, что увеличение площади НВЗ ассоциировалось с увеличением возраста, наличием ХСН, увеличением доли пациентов с персистирующей ФП, наличием 3-х и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, увеличением индексов диаметра и объема ЛП, ИММЛЖ и наличием ГЛЖ, увеличением уровней обоих биомаркеров, NT-proBNP и GDF-15 (табл. 1). В группе с минимальной площадью НВЗ отмечена тенденция к снижению доли пациентов с ожирением.

Для поиска предикторов минимальной (<5%) и выраженной (>30%) площади НВЗ в однофакторный

логистический регрессионный анализ включены переменные, которые в сравнительном межгрупповом анализе показали статистически значимые различия или тенденцию к ним. Для количественных переменных дополнительно с помощью ROC-анализа определялись пороговые значения, разделяющие пациентов с площадью НВЗ <5% и >30% с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Поиск окончательных моделей прогнозирования проводили с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, в который были включены переменные, имевшие значимую связь с минимальной (<5%) или максимальной (>30%) площадью НВЗ, по данным однофакторного регрессионного анализа. При выборе окончательной модели в качестве критерия были выбраны оптимальные уровни С-статистики, чувствительности и специфичности. Результаты представлены в табл. 2 и 3.

В соответствии с результатами многофакторного регрессионного анализа вероятность наличия минимальной (<5%) площади НВЗ выше у пациентов с уровнем NT-proBNP менее 125 пг/мл в 4,712 раза и индексом объема ЛП ≤ 28 мл/м² в 4,363 раза, и ниже при наличии ожирения на 78%. При оценке качества модели С-статистика модели равна 0,775 ($p < 0,001$), чувствительность - 66,0%, специфичность - 76%, что соответствует хорошему качеству.

Таким образом, вероятность наличия площади НВЗ >30% выше в 3 раза у пациентов с уровнем GDF-15 >840 пг/мл, а также при ФВЛЖ $\leq 60\%$, и выше в 2,8 раза при наличии индекса объема ЛП ≥ 32 мл/м². С-статистика составила 0,752 ($p < 0,001$), чувствительность - 60%, специфичность модели - 79%, что соответствует хорошему качеству модели.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прогнозирование площади НВЗ в ЛП имеет важное значение в персонализированном подходе к выбору лечебной тактики у пациентов с ФП, поскольку дает представление о тяжести предсердной кардиомиопатии [15] и размерах электроанатомического субстрата ФП перед планируемой РЧА [7, 13].

Таблица 2.

Результаты однофакторного и многофакторного анализов по поиску предикторов низковольтажных зон <5%

Переменные	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	р	ОШ [95% ДИ]	В	р	ОШ [95% ДИ]
Возраст >60 лет	-0,811	0,130	0,444 [0,156; 1,268]	-	-	-
NT-proBNP <125 пг/мл	1,394	0,020	4,032 [1,241; 13,101]	1,550	0,019	4,712 [1,294; 17,158]
GDF-15 <745 пг/мл	1,025	0,044	2,786 [1,028; 7,545]	-	-	-
Наличие ожирения	-1,181	0,027	0,307 [0,107; 0,877]	-1,498	0,013	0,224 [0,069; 0,729]
Персистирующая ФП	-0,693	0,306	0,500 [0,133; 1,887]	-	-	-
Наличие ХСН	-1,580	0,017	0,206 [0,056; 0,758]	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 баллов	-0,829	0,219	0,437 [0,116; 1,637]	-	-	-
Индекс КСД ЛЖ (мм/м ²)	-0,156	0,177	0,856 [0,683; 1,073]	-	-	-
Индекс объема ЛП ≤ 28 мл/м ²	1,122	0,027	3,072 [1,138; 8,295]	1,473	0,010	4,363 [1,418; 13,423]

Примечание: здесь и далее ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал.

Результаты исследования DECAAF показали, что эффективность РЧА снижалась с увеличением степени тяжести фиброза ЛП, оцененного с помощью МРТ, а частота рецидивов ФП при площади фиброза ЛП >30% достигала 69,4% в течение 15 месяцев после РЧА [6]. G.A.Begg с соавт. установили, что площадь НВЗ >30% также может являться предиктором рецидивов ФП в течение первого года после РЧА [13], в связи с чем данный показатель был выбран нами в качестве критерия, соответствующего выраженному фиброзу.

Среди клинико-инструментальных показателей и биомаркеров нами выделены факторы, ассоциирующиеся с увеличением площади НВЗ в ЛП: возраст, наличие ХСН, персистирующая форма ФП, наличие 3-х и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, повышение NT-proBNP и GDF-15, увеличение индекса объема ЛП, наличие ГЛЖ, снижение показателей систолической функции ЛЖ. Независимыми предикторами площади НВЗ >30%, ассоциирующейся с ожидаемой невысокой эффективностью РЧА [13], оказались: индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м², ФВЛЖ $\leq 60\%$, GDF-15 >840 пг/мл.

Сопоставление полученных нами результатов с данными предшествующих исследований подтвердило значение показателя, характеризующего дилатацию ЛП, в качестве основного предиктора НВЗ. В разработанную G.A.Kosiuk с соавт. (2015) [16] шкалу DR-FLASH для прогнозирования НВЗ и идентификации пациентов для возможной модификации субстрата ЛП включен диаметр ЛП >45 мм. В аналогичную шкалу APPLE, предложенную J.Kornej с соавт. (2018), вошел диаметр ЛП ≥ 43 мм [17], который в модифицированной шкале APPLE был заменен на индекс объема ЛП ≥ 39 мл/м² [18]. Поскольку описание размера ЛП недостаточно точно отражает анатомию ЛП и, соответственно, степень дилатации ЛП, это было учтено в модифицированной шкале APPLE [18]. По нашим данным, индекс объема ЛП может являться независимым предиктором как минимальной, так и выраженной площади НВЗ, но с различными отрезными значениями - ≤ 28 мл/м² и ≥ 32 мл/м² соответственно. Связь дилатации ЛП с выражен-

ностью фиброза ЛП хорошо доказана и соответствует степени прогрессирования предсердной кардиомиопатии у пациентов с ФП [15].

По данным литературы, наиболее частыми предикторами НВЗ являются возраст [16-19], женский пол [16, 17, 19, 20] и персистирующая форма ФП [16-18, 20]. Согласно нашим результатам, возраст ≥ 60 лет и персистирующая форма ФП ассоциировались с площадью НВЗ >30%, по данным однофакторного анализа, но не были включены в окончательную модель в качестве независимых предикторов. Женский пол в нашем исследовании не показал себя в качестве предиктора фиброза, что обусловлено, вероятно, особенностями исследуемой группы.

Вторым независимым предиктором выраженной (>30%) площади НВЗ явилась ФВЛЖ $\leq 60\%$. В отличие от исследования J.Kornej с соавт. (2018) [17], по результатам которого ФВЛЖ <50% вошла в шкалу APPLE в качестве независимого предиктора НВЗ, в нашем исследовании принимали участие только пациенты с ФВЛЖ $\geq 50\%$. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования G.J.Weigner с соавт. [21]. Изучение этими авторами ассоциации данных ЭхоКГ исследования с исходами на обширной популяции сердечно-сосудистых больных показало, что самая низкая смертность (надир смертности) ассоциировалась с ФВЛЖ в диапазоне 60-65%, а не с уровнем 50% [21]. Это согласуется также с существующим мнением о том, что когорта больных ХСН с ФВЛЖ $\geq 50\%$ является разнородной «по форме и содержанию» [22]. Полученные нами результаты, согласно которым вероятность наличия выраженной площади НВЗ >30% (как суррогатного маркера фиброза ЛП) возрастает при ФВЛЖ $\leq 60\%$, также могут объяснить снижение эффективности препаратов с антифибротическим действием (валсартан+сакубитрил или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) при ФВЛЖ >60% [22].

Биомаркеры в качестве потенциальных предикторов НВЗ изучались в ряде исследований. В исследовании V.A.Rossi с соавт. установлена связь повышенного

Таблица 3.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа по поиску предикторов низковольтажных зон >30%

Переменные	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	В	р	ОШ [95% ДИ]	В	р	ОШ [95% ДИ]
Возраст >60 лет	1,118	0,017	3,060 [1,218; 7,690]	-	-	-
NT-proBNP >125 пг/мл	0,962	0,038	2,618 [1,054; 6,505]	-	-	-
GDF-15 >840 пг/мл	1,118	0,017	3,060 [1,218; 7,690]	1,108	0,029	3,030 [1,121; 8,189]
Персистирующая ФП	1,045	0,040	2,843 [1,048; 7,715]	-	-	-
Наличие ХСН	0,789	0,088	2,201 [0,890; 5,439]	-	-	-
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3 баллов	0,856	0,086	2,353 [0,886; 6,255]	-	-	-
Индекс КСД ЛЖ $\geq 15,8$ мм/м ²	0,993	0,049	2,700 [1,004; 7,262]	-	-	-
Гипертрофия ЛЖ	1,225	0,011	3,405 [1,321; 8,773]	-	-	-
Концентрическая ГЛЖ	1,376	0,056	3,958 [0,966; 16,223]	-	-	-
Эксцентрическая ГЛЖ	1,440	0,021	4,222 [1,247; 14,301]	-	-	-
ФВЛЖ $\leq 60\%$	1,460	0,003	4,308 [1,657; 11,199]	1,107	0,036	3,024 [1,073; 8,522]
Индекс объема ЛП ≥ 32 мл/м ²	1,219	0,011	3,385 [1,328; 8,626]	1,029	0,049	2,799 [1,004; 7,799]

уровня NT-proBNP с наличием НВЗ в ЛП [20]. В нашем исследовании нормальный уровень NT-proBNP явился независимым предиктором минимальной площади НВЗ, а повышенный уровень NT-proBNP ассоциировался с выраженной (>30%) площадью НВЗ, по данным однофакторного анализа.

Связь уровня GDF-15 с размерами площади НВЗ в ЛП была ранее показана в пилотном исследовании на 86 пациентах с неклапанной ФП, направляемых на первичную РЧА: уровень GDF-15 >767,5 пг/мл явился предиктором площади НВЗ >20% [23]. В данном исследовании, на большей группе пациентов, уровень GDF-15 >840 пг/мл ассоциировался с большей площадью НВЗ, >30%. Это соответствует утверждению, что экспрессия и концентрация GDF-15 в крови отражает интегральный сигнал клеточного стресса, органной дисфункции и биологического старения кардиоваскулярной и ренальной систем [24, 25]. GDF-15 в настоящее время является признанным биомаркером интерстициального фиброза: его уровень коррелирует с диффузным и фокальным фиброзом миокарда, оцененным с помощью МРТ [26].

По нашим данным, идеальный пациент с ФП, направляемый на РЧА, не должен иметь ожирения. Экспериментальные исследования доказали, что при

хроническом ожирении субстратом для развития ФП может являться жировая инфильтрация задней стенки ЛП эпикардальным жиром, что приводит к снижению и неоднородности вольтажа [27]. Это согласуется с результатами исследования В.А.Ионина с соавт.: отмечено возрастание относительного риска рецидива ФП после РЧА в 4,5 раза при увеличении толщины эпикардального жира >6,4 мм у пациентов с ФП и метаболическим синдромом [28].

Таким образом, прогнозирование площади НВЗ у пациентов с неклапанной ФП, направляемых на первичную РЧА, является важной составляющей персонализированного подхода к выбору оптимальной стратегии лечения поскольку дает представление о тяжести предсердной кардиомиопатии [15] и размерах электроанатомического субстрата ФП перед планируемой РЧА [7, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка неинвазивных показателей, включающая клинические характеристики, показатели ЭхоКГ, а также уровни циркулирующих в крови NT-proBNP и GDF-15, позволяет прогнозировать выраженность электроанатомического субстрата в ЛП у пациентов с неклапанной ФП, направляемых на первичную РЧА.

ЛИТЕРАТУРА

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020;00: 1-126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, 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. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
- Al-Khatib SM, Benjamin EJ, Buxton AE, et al. Research Needs and Priorities for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation A Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2020;141: 482-492. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042706>.
- Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv233>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.061>.
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3>.
- Оршанская ВС, Каменев АВ, Белякова ЛА, и др. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного обсервационного исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;8(8): 82-89 [Orshanskaya VS, Kamenev AV, Belyakova LA, et al. Left atrial electroanatomic substrat as a predictor of atrial fibrillation recurrence after circular radiofrequency pulmonary veins isolation. Observational prospective study results. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;8(8): 82-89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-82-89>.
- Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv514>.
- Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation*. 2003;108(12): 1461-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67>.
- Lisette JME, Natasja MS. Inhomogeneity and complexity in defining fractionated electrograms. *Heart Rhythm*. 2017;14(4): 616-24. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.01.021>.
- Malcolm-Lawes LC, Juli C, Karim R, et al. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical out-

- comes: A 2-center study. *Heart Rhythm*. 2013;10(8):1184-91. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.04.030>.
13. Begg GA, Karim R, Oesterlein T, et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2018;13(1): e0189936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189936>.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28: 1-39. <http://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
15. 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. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(7): 797-799. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02341.x>.
16. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart rhythm*. 2015;12(11): 2207-12. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.003>.
17. Kornej J, Schumacher K, Dinov B, et al. Prediction of electro-anatomical substrate and arrhythmia recurrences using APPLE, DR-FLASH and MB-LATER scores in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Sci Rep*. 2018;8(1): 12686. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31133-x>.
18. Seewöster T, Kosich F, Sommer P, et al. Prediction of low-voltage areas using modified APPLE score. *EP Europace*. 2020;00: 1-6. Epub 2020/12/07. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab311>.
19. Ikoma T, Naruse Y, Kaneko Y, et al. Pre-procedural predictors of left atrial low-voltage zones in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS ONE*. 2022;17(4): e0266939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266939>.
20. Rossi VA, Krizanovic-Grgic I, Steffel J, et al. Predictors of left atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation referred for catheter ablation. *Cardiology Journal*. 2022;29(3): 413-422. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0012>.
21. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J*. 2020;41: 1249-1257. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz550>.
22. Агеев ФТ, Овчинников АГ. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. *Кардиология*. 2023;63(3): 3-12 [Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. *Kardiologiya*. 2023;63(3): 3-12. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.3.n2376>.
23. Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Петелина ТИ, и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9): 22-29 [Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(9): 22-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1144>.
24. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева ЛВ, и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8): 86-91 [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, et al. Molecular Diomarkers kers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8): 86-91. (In Russ.)] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-86-91>.
25. Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Петелина ТИ, и др. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 25-33 [Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):25-33. (In Russ.)] <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.
26. Kanagala P, Arnold JR, Singh A, et al. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach. *PLoS ONE*. 2020;15(4): e0232280. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232280>.
27. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(1): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.058>.
28. Ионин ВА, Заславская ЕЛ, Барашкова ЕИ, и др. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у пациентов с метаболическим синдромом после радиочастотной изоляции устьев легочных вен. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S): 5184 [Ionin VA, Zaslavskaya EL, Barashkova EI, et al. Predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with metabolic syndrome after pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5184. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5184>.