ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.313.2 : 617

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Бондаренко Б. Б.[1], Григорьева А. В.[2], Соколова Л. А.[1], Барт В. А.[3], Горлова И. А.[1], Иванов С. Ю.[1], Омельченко М. Ю.[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2]Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Гатчинская клиническая межрайонная больница», Гатчина, Россия
[3]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Горлова Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: gorlova_ia@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 26.05.2020 и принята к печати 12.10.2020.

Резюме

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма. Метод катетерной радиочастотной аблации (РЧА) легочных вен (ЛВ) не гарантирует сохранение синусового ритма. Определение предикторов рецидивов ФП диктует необходимость использования системного подхода с учетом демографических и клинико-инструментальных характеристик больных. **Цель.** Определение предоперационных предикторов рецидива ФП в течение 3 лет после РЧА ЛВ. **Материалы и методы.** В исследование включены 89 больных (50 мужчин и 39 женщин, средний возраст 58 и 62 года соответственно), наблюдавшихся после РЧА ЛВ в течение 3 лет. С аналитической целью применялись методы главных компонент и дискриминантного анализа. **Результаты.** Рецидив ФП был отмечен у 43 больных (48 %): в течение первого года наблюдения — у 18 (43 %), на втором — у 16 (37 %), на третьем — у 9 (20 %) пациентов. Путем последовательного использования методов описательной и многомерной статистики выделена совокупность показателей, отличающих пациентов с рецидивами ФП, перенесших РЧА ЛВ. К ним относятся давность ФП, снижение сократительной функции миокарда, наличие ишемической болезни сердца (ИБС), кардиоверсии в анамнезе, патологии щитовидной железы. Установлен и вклад модифицируемых факторов риска: уровня систолического артериального давления, индекса массы тела, табакокурения. **Заключение.** Использование методов многомерной статистики позволяет определить дооперационные характеристики, учет которых актуален с позиций оптимизации ведения больных с ФП.

Ключевые слова: кардиоверсия, катетерная радиочастотная аблация легочных вен, модифицируемые факторы риска, предикторы рецидива, прогностические предикторы рецидива, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Бондаренко Б.Б., Григорьева А.В., Соколова Л.А. и др. Возможности предоперационного прогнозирования рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации легочных вен. Трансляционная медицина. 2020; 7 (5): 6-16. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-6-16

FORECASTING OF RECURRENT ATRIAL FIBRILLATION AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION OF PULMONARY VEINS USING PREOPERATIVE CHARACTERISTICS

Bondarenko B. B.[1], Grigoryeva A. V.[2], Sokolova L. A.[1], Bart V. A.[1], Gorlova I. A.[1], Ivanov S. Yu.[1], Omelchenko M. Yu.[1]

[1]Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[2]Gatchina Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia
[3]Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:
Gorlova Irina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: gorlova_ia@almazovcentre.ru

Received 26 May 2020; accepted 12 October 2020.

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia. The method of catheter radiofrequency ablation (CRA) of pulmonary veins (PV) does not guarantee the preservation of sinus rhythm. Determination of predictors of AF relapses dictates the need in systemic approach taking into account demographic and clinical-instrumental characteristics of patients. **Objective.** Determination of preoperative predictors of AF recurrence within 3 year after follow-up CRA PV.

Design and methods. The study included 89 patients (50 men, 39 women; mean age 58 and 62 years respectively) followed during 3 years after CRA PV. The methods of principal components and discriminant analysis were used for analytical purposes. **Results.** The recurrence of AF was observed in 43 patients (48 %): during the first year — in 18 (43 %), during the second — in 16 (37 %), during the third — in 9 (20 %) cases. By consistently using the methods of descriptive and multivariant statistics a set of the preoperative indicators has been identified that distinguishes patients with AF relapses undergone CRA PV. It consists of the longivity of AF, the state of contractive myocardial function, the presence of ICD, cardioversion in the past and thyroid pathology. The contribution of modified risk factors: SBP level, BMI, tobacco smoking also are valued. **Conclusion**. Using of multivariant statistics allows to determine preoperative characteristics, which provide optimization of management of patients with AF.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, catheter radiofrequency ablation of pulmonary veins, modificative risk factors, predictive factors of reccurence

For citation: Bondarenko BB, Grigoryeva AV, Sokolova LA, et al. Forecasting of recurrent atrial fibrillation after radiofrequency ablation of pulmonary veins using preoperative characteristics. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(5):6-16. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-5-6-16

Список сокращений: ААТ — антиаритмическая терапия, ДФ — дискриминантная функция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ЛВ — легочные вены, РЧА — радиочастотная аблация, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к числу наиболее распространенных нарушений ритма сердца, ее частота в общей популяции составляет 1–2 %. При этом численность пациентов с ФП в Европе достигает 6 миллионов, а в целом в мире насчитывается до 30 миллионов человек [1, 2]. Возрастно-зависимый характер данной патологии предопределяет увеличение числа больных с ФП в ближайшие 50 лет вдвое на фоне неуклонного старения населения [3–5]. В ходе эпидемиологических исследований у 1,4 % населения в возрасте старше 65 лет выявляется бессимптомная форма ФП, исключающая вероятность ее ранней

диагностики при том, что она характеризуется высоким риском возникновения тромбоэмболических осложнений [2, 4, 6].

Предметом дискуссий до сих пор остается и выбор между принятыми на современном этапе развития кардиологии стратегиями лечения ФП — восстановления и контроля синусового ритма и контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при сохраняющейся ФП [1, 4, 7–9]. Это относится, прежде всего, к больным старших возрастных групп со свойственной им множественной коморбидностью [1, 4, 7, 8]. По мере накопления мирового опыта нашло подтверждение представление, согласно которому стратегия контроля ритма предпочтительнее контроля ЧСС, если она обеспечивается не с помощью антиаритмической терапии (ААТ), а путем интервенционных вмешательств [10]. В настоящее время преимущества выполнения с этой целью радиочастотной аблации (РЧА) устьев легочных вен (ЛВ) общепризнаны [1, 2, 5, 7]. Однако, как и медикаментозная ААТ, выполнение РЧА не гарантирует сохранения синусового ритма. Рецидивы ФП, по литературным данным, регистрируются в 20–50 % случаев при условии учета принятых в настоящее время принципов отбора пациентов для проведения данного вмешательства и технологии его выполнения и последующего контроля [1, 3, 5, 7, 8, 11].

В свете этого сохраняется актуальность вопроса о факторах риска (ФР) и предикторах рецидива ФП после РЧА ЛВ и их прогностической информативности [1, 12, 13].

Использование системного подхода, признаваемого определяющим при решении прогностических задач, предполагает возможность выделения наиболее информативных показателей и их совокупностей. При этом важным условием признается, наряду с исходным объемом наблюдений и числом включаемых в исследование признаков, временной диапазон прогноза — его долгосрочность. Многофакторность генеза и эволюции ФП обосновывает необходимость использования для анализа прогнозирования ее исходов (в том числе и результатов лечебных воздействий) адекватных методов многомерной статистики [14, 15].

Перечисленные принципы медицинской прогностики не всегда соблюдаются, что определяет неоднозначность результатов исследований прогноза биомедицинских явлений, ограничивает возможности их сопоставления.

Цель настоящего пилотного исследования — определение предоперационных предикторов рецидивов ФП в течение 3 лет после РЧА ЛВ.

Материалы и методы

В исследование включены 89 больных с неклапанной ФП (50 мужчин и 39 женщин, средний возраст 58 и 62 года соответственно), которым в первом квартале 2015 года была произведена в НМИЦ им. В. А. Алмазова РЧА устьев ЛВ. Критериями невключения были: наличие клапанной формы ФП, возраст старше 80 лет, фракция выброса левого желудочка меньше 35 %.

Исходя из цели исследования, по завершении трехлетнего последующего наблюдения осуществлялась группировка больных, учитывающая раз-

Таблица 1. Перечень, значения и встречаемость показателей в сопоставляемых группах

Признаки	I группа (n = 43)	II группа (n = 46)	p
1. Пол, возраст			
1.1. Мужской	20 (47 %)	30 (65 %)	нз
1.2. Женский	23 (53 %)	16 (35 %)	нз
1.3. Возраст на момент возникновения ФП (лет)	52 [32; 73]	55 [27; 71]	нз
1.4. Возраст на момент РЧА (лет)	61 [35; 78]	60,5[28; 74]	нз
1.5. Время с момента возникновения ФП (лет)	5 [1; 20]	4 [1; 15]	нз
2. Гипертоническая болезнь			
2.1. Наличие ГБ (количество пациентов)	32 (74 %)	29 (63 %)	нз
2.2. САД (мм рт. ст.)	124,7 ± 11,1	128,6 ± 10,1	нз
2.3. ДАД (мм рт. ст.)	78,4 ± 9,2	79,8 ± 6,1	нз

2.4. Стадии ГБ (баллы)	1 2 3 4	1 (16 %) 5 (12 %) 20 (46 %) 11 (26 %)	7 (15 %) 4 (9 %) 22 (48 %) 13 (28 %)	нз
3. Наличие ИБС (количество пациентов)		6 (14 %)	15 (33 %)	0,04
4. Наличие СД 2 тип (количество пациентов)		5 (12 %)	9 (20 %)	нз
5. Патология щитовидной железы (количество пациентов)		26 (61 %)	17 (37 %)	0,03
5.1. Эутиреоз		10 (23 %)	7 (15 %)	нз
5.2. Гипотиреоз		3 (7 %)	4 (9 %)	нз
5.3. Гипертиреоз		11 (26 %)	7 (15 %)	нз
5.4. Гормонозаместительная терапия		3 (7 %)	3 (7 %)	нз
6. ИМТ (кг/м²)		28,7 [20,6; 39,1]	29,7 [21,4; 47,1]	нз
7. Курение (количество пациентов)		15 (35 %)	16 (35 %)	нз
8. Злоупотребление алкоголем (количество пациентов)		3 (7 %)	1 (2 %)	нз
9. Характеристики ФП (формы ФП) (количество пациентов)				
9.1. Пароксизмальная		35 (81 %)	29 (63%)	нз
9.2. Персистирующая		5 (12 %)	13 (28 %)	0,05
9.3. Длительно персистирующая		2 (5 %)	2 (4 %)	нз
9.4. Бессимптомная		1 (2%)	1 (2 %)	нз
9.4. Тахисистолическая		35 (81 %)	38 (83 %)	нз
8.5. Нормосистолическая		8 (19 %)	8 (17 %)	нз
9.6. Брадисистолическая		0 (0 %)	0 (0 %)	нз
9.7. Градация по шкале EHRA (баллы)	1 2 3 4	4 (9 %) 32 (74 %) 7 (16 %) 0 (0 %)	3 (7 %) 37 (80 %) 5 (11 %) 1 (2 %)	нз
10. Анамнестические данные (количество пациентов)				
10.1. Перенесенный инфаркт миокарда		0 (0 %)	2 (1 %)	нз
10.2. Нарушение мозгового кровообращения (включая ТИА) в прошлом		8 (19 %)	0 (0 %)	0,006
10.3. Кардиоверсия в анамнезе		14 (36 %)	22 (48 %)	нз
10.4. РЧА в прошлом		5 (12 %)	16 (35 %)	0,013
11. Эхокардиографические показатели				
11.1. Фракция выброса (% по Simpson)		61,9 ± 6,6	62,6 ± 5,3	нз
11.2. Диаметр левого предсердия (мм)		42,6 ± 4,7	41,8 ± 5,1	нз
11.3. Толщина задней стенки левого желудочка (мм)		10,4 ± 1,5	10,7 ± 1,6	нз
12. ЭКГ ширина комплекса QRS (мсек)		96 [80; 140]	99 [80; 140]	нз

Примечания: ФП — фибрилляция предсердий, РЧА — радиочастотная аблация, ГБ — гипертоническая болезнь, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ТИА — транзиторная ишемическая атака, EHRA — шкала симптомов ФП, ЭКГ — электрокардиограмма, QRS — ширина комплекса QRS.

вление рецидива ФП или его отсутствие. Больные с рецидивом ФП (n = 43; 48,3 %) составили I группу, без него (n = 46; 51,7 %) — II группу. Из числа больных I группы у 18 (43 %) рецидивы ФП возникли в течение первого года наблюдения, у 16 (37 %) — второго, у 9 (20 %) — третьего. Предоперационные характеристики пациентов включали 34 показателя, перечень которых, встречаемость и значения в сопоставляемых группах суммированы в таблице 1. Из общего числа признаков 10 количественные, 22 дихотомические и 2 порядковые.

При описании данные представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение; медиана [минимум; максимум]. К асимметричным показателям применялось логарифмирование значений. Для сравнения групп использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для количественных признаков, критерий Манна–Уитни для порядковых значений и точный тест Фишера для дихотомических. Применялись следующие методы многомерной статистики: корреляционный анализ, метод главных компонент, пошаговый дискриминантный анализ в рамках общей линейной модели. В корреляционном анализе и факторном использован коэффициент корреляции Пирсона; порядковые признаки подвергнуты ранжированию (тест Спирмена). Статистический уровень значимости различий $p > 0,05$ считался клинически незначимым (нз). Использован пакет прикладных программ STATISTICA 10.

Результаты

Сопоставляемые группы больных существенно различаются по шести показателям:

1. Наличие ишемической болезни сердца ($p = 0,04$).
2. Наличие патологии щитовидной железы ($p = 0,03$).
3. Злоупотребление алкоголем ($p = 0,05$).
4. Персистирующая форма ФП ($p = 0,05$).
5. Нарушение мозгового кровообращения (в том числе ТИА) в прошлом ($p = 0,006$).
6. РЧА в прошлом ($p = 0,013$).

У больных с рецидивами ФП по сравнению с больными II группы значимо реже констатировалось наличие ишемической болезни сердца (ИБС), персистирующей ФП и РЧА в прошлом при более частой встречаемости остальных трех показателей.

Оценка сходства/различия сопоставляемых групп осуществлялась по результатам корреляционного анализа, выявившего, что статистически значимое отличие от нуля в группах I и II для коэффициента корреляции обеспечивают уровни $|r|>0,30$ и $|r|>0,29$ соответственно. Всего в группе I насчитывалось 34 значимые корреляции, а в группе II — 37. При этом в I группе абсолютное значение r не превышало 0,4 у 70 % всех значимых корреляций, а во II группе — у 75 %, что отражает резкий спад в обеих группах общего количества связей между всеми исследуемыми признаками при достаточно низком по силе уровне этих связей. Такого рода спад позволяет предполагать наличие большого количества мелких и различных по смыслу и способу измерения причин рецидивов ФП. Тем не менее, при этом не исключается вероятность получения более сложного по структуре дифференциального прогностического индекса.

Данное заключение легло в основу использования метода главных компонент — варианта многомерного анализа, по сути аналогичного процессу синдромологической диагностики на основе выделенных оптимальных совокупностей признаков [16].

Осуществлению данного этапа исследования предшествовала коллегиальная переоценка исходно отобранных для анализа признаков с целью исключения заведомо наименее информативных из-за их редкой встречаемости в обеих группах больных. В число исключенных показателей вошло и «нарушение мозгового кровообращения», несмотря на то, что при сравнении групп он имеет наименьший уровень статистической значимости различия ($p = 0,006$, точный критерий Фишера). Последнее определило обоснованность его включения в дальнейшем в общую линейную модель дискриминантной функции. Однако его нулевая выборочная дисперсия во II группе исключает его применение при корреляционном и факторном анализах данных по группам. Указанный подход был предпринят в том числе и для оптимизации соотношения между числом наблюдений и показателями для увеличения в какой-то мере «статистической мощности» исследования.

В итоге для анализа методом главных компонент было отобрано 23 показателя. Как следует из представленных в таблице 2 результатов, в обеих группах 70 % общей дисперсии исследуемых показателей, которое считается диагностически достаточным, обеспечивается вкладом 8 факторов (F). При этом для обеих категорий больных оказались одинаково низкими вклады информативности F_1 (по 14,5 %) и идентичными доли в общей дисперсии остальных одноименных факторов при соотношениях F_1/F_8 менее 2,7 (рис. 1).

С позиций оценки структуры факторов в сопоставляемых группах следует отметить, что первые три фактора включают почти все исследуемые показатели: соответственно F_1 — 10 и 12 признаков,

Таблица 2. Факторные веса характеристик больных исследуемых групп

	Группа без рецидивов								Группа с рецидивами							
Признаки	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**F6**	**F7**	**F8**	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**F6**	**F7**	**F8**
Возраст появления ФП	0,50	−0,38	−0,25	−0,18	0,24	−0,18	−0,08	−0,07	−0,26	−0,05	−0,20	−0,41	0,03	−0,17	0,15	0,12
Lg длительности	0,20	0,21	0,49	−0,25	−0,35	−0,06	0,44	−0,24	0,35	0,06	0,49	0,41	−0,07	0,29	−0,22	−0,14
Пол	0,48	−0,56	0,28	−0,19	−0,12	0,19	−0,01	0,16	0,65	−0,22	−0,04	−0,16	0,13	0,15	0,06	−0,35
Персистирующая ФП	−0,61	0,31	−0,03	−0,52	0,37	0,21	0,02	−0,01	−0,39	0,59	0,47	−0,05	0,21	0,17	−0,09	−0,05
Параксизмальная ФП	0,56	−0,36	0,17	0,44	−0,35	−0,14	−0,04	−0,09	0,38	−0,54	−0,51	0,00	−0,25	−0,06	0,13	−0,26
Тахикардия	0,11	0,29	0,36	0,19	0,01	0,46	0,02	0,50	0,31	−0,08	0,03	0,39	0,32	−0,55	0,27	0,03
EHRA	0,61	0,20	0,19	0,21	0,08	−0,17	0,17	−0,18	0,34	0,18	0,03	−0,44	−0,58	−0,06	−0,35	0,01
Наличие ГБ	0,75	0,23	0,01	−0,05	0,06	−0,11	−0,02	0,13	0,55	0,27	0,09	0,22	−0,21	−0,30	0,49	0,02
Стадия ГБ	0,54	0,45	−0,11	−0,12	−0,12	−0,17	−0,16	0,22	0,55	0,39	0,14	−0,29	−0,37	−0,17	−0,09	0,07
Систолическое АД	0,26	0,45	−0,26	0,46	0,20	0,38	−0,19	−0,10	0,33	0,40	−0,30	−0,36	0,53	0,20	0,06	−0,07
Диастолическое АД	0,22	0,38	−0,08	0,43	0,03	0,57	0,08	−0,11	0,27	0,42	−0,31	−0,33	0,54	0,03	0,22	0,11
Наличие ИБС	0,32	0,33	−0,37	−0,30	−0,30	0,15	0,39	0,01	−0,04	0,02	0,20	−0,24	0,06	−0,39	−0,20	−0,73
Патология ЩЖ	0,40	0,09	0,29	−0,38	0,53	−0,01	−0,16	0,14	0,65	0,08	0,36	0,07	0,01	−0,13	−0,10	0,24
Гипертиреоз	0,40	−0,03	0,36	−0,22	0,38	0,16	−0,25	−0,41	0,55	0,15	0,38	0,07	0,16	−0,27	−0,15	0,19
Lg ИМТ	0,21	0,06	−0,41	−0,37	−0,37	0,34	−0,17	0,20	0,21	0,61	−0,43	0,12	−0,05	0,15	−0,18	−0,38
Наличие СД	0,34	−0,10	−0,30	−0,15	0,36	0,20	0,40	−0,40	0,16	0,29	−0,08	0,37	−0,13	0,39	0,39	−0,27
Курение	−0,04	0,72	0,11	0,06	0,02	−0,30	−0,22	−0,20	−0,40	0,07	−0,19	0,19	−0,41	−0,14	0,16	−0,08
Фракция выброса	0,07	0,33	−0,06	−0,25	−0,09	−0,32	0,41	0,11	0,03	−0,49	−0,10	0,18	0,43	−0,08	−0,48	−0,05
ТЗС	0,32	0,23	−0,41	−0,06	0,18	−0,40	−0,24	0,32	0,00	0,26	−0,49	0,37	0,11	−0,37	−0,32	−0,05
ДЛП	0,12	0,06	−0,57	−0,27	−0,31	0,23	−0,19	−0,29	−0,16	0,62	−0,23	0,38	−0,11	0,09	−0,20	0,14
Lg QRS	0,18	−0,30	0,34	−0,40	−0,29	0,28	−0,37	−0,05	−0,28	0,14	0,34	−0,44	−0,07	−0,13	0,16	−0,11
Кардиоверсия	−0,18	0,48	0,23	−0,08	−0,39	−0,17	−0,43	−0,35	−0,44	0,13	0,61	0,16	0,19	−0,19	0,18	−0,31
РЧА в анамнезе	−0,02	0,42	0,55	−0,16	−0,02	0,16	0,13	0,15	0,42	−0,41	0,31	0,02	0,06	0,46	0,06	−0,04
Объясненная дисперсия	3,33	2,75	2,26	1,88	1,68	1,63	1,38	1,23	3,34	2,68	2,40	1,86	1,79	1,49	1,30	1,22
Накопленная доля дисперсии, %	14,5	26,4	36,3	44,5	51,8	58,8	64,8	70,2	14,5	26,2	36,6	44,7	52,5	58,9	64,6	69,9

Примечания: ячейки затушеваны по правилу 1/3<|r|<2/3 — серый, 2/3<|r|<1 — черный; ФП — фибрилляция предсердий; Lg — десятичный логарифм; EHRA — шкала симптомов ФП; ГБ — гипертоническая болезнь; АД — артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЩЖ — щитовидная железа; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ТЗС — толщина задней стенки левого желудочка; ДЛП — диаметр левого предсердия; QRS — ширина комплекса QRS; РЧА — радиочастотная аблация.

F_2 — 10 и 9, F_3 — 9 и 9. Наряду с этим имеются и различия, наиболее явные при рассмотрении F_1 и F_2 (табл. 2).

В частности, F_1 в I и II группах при общих признаках, характеризующих «пол», формы ФП, «наличие и стадии гипертонической болезни», «патологию щитовидной железы», различаются по вкладу признаков «возраст на момент появления ФП», «EHRA градация ФП», «кардиоверсия» и «РЧА в анамнезе». Последние два признака вошли в структуру F_2 больных II группы. Вклад признака «табакокурение» в структуру F_2 больных I группы (с весом 0,72) и F_1 больных II группы (с весом −0,4) представляет особый с прогностических позиций интерес, поскольку он считается одним из основных модифицируемых кардиоваскулярных ФР и в нашем случае входит в F_1 и F_2 в сопоставляемых группах с разными знаками.

Результаты использования метода главных компонент, дополняя представление о структуре соотношений исследуемых характеристик больных обеих групп, подтверждает их потенциальную, хотя и слабую, прогностическую значимость. Однако при этом следует признать, что при объёмах анализируемых выборок больных и особенностях исследуемых показателей (по их вкладам в структуры факторов) нельзя рассчитывать на обеспечение высокой точности индивидуального прогнозирования. Тем не менее, полученные данные обосновывают выбор в качестве следующего этапа исследования использование возможностей дискриминантного анализа.

При реализации пошагового (с включением) дискриминантного анализа (общая линейная модель) была построена дискриминантная функция (ДФ) с уровнем значимости различий $p < 0{,}001$ (рис. 2). Характеристики ДФ, дифференцирующей сопоставляемые группы, представлены в таблице 3. В их число вошли 12 признаков, вклад которых в ДФ приводится по убывающей. Максимальная факторная нагрузка свойственна фактору «кардиоверсия в анамнезе», наименьшая — «табакокурение». Точность выборочной классификации, определенной в итоге настоящего исследования ДФ, составляет 80 %. Чувствительность решающего правила, определяемого ДФ, составляет 82 %, специфичность — 79 %; отношение шансов OR = 16,5; 95 %-ый доверительный интервал для OR: CI = [4,66; 58,37].

Обсуждение

РЧА с изоляцией ЛВ все шире внедряется в клиническую практику на фоне роста числа пациентов с ФП по мере старения населения планеты [1, 3, 17]. Параллельно увеличивается и численность

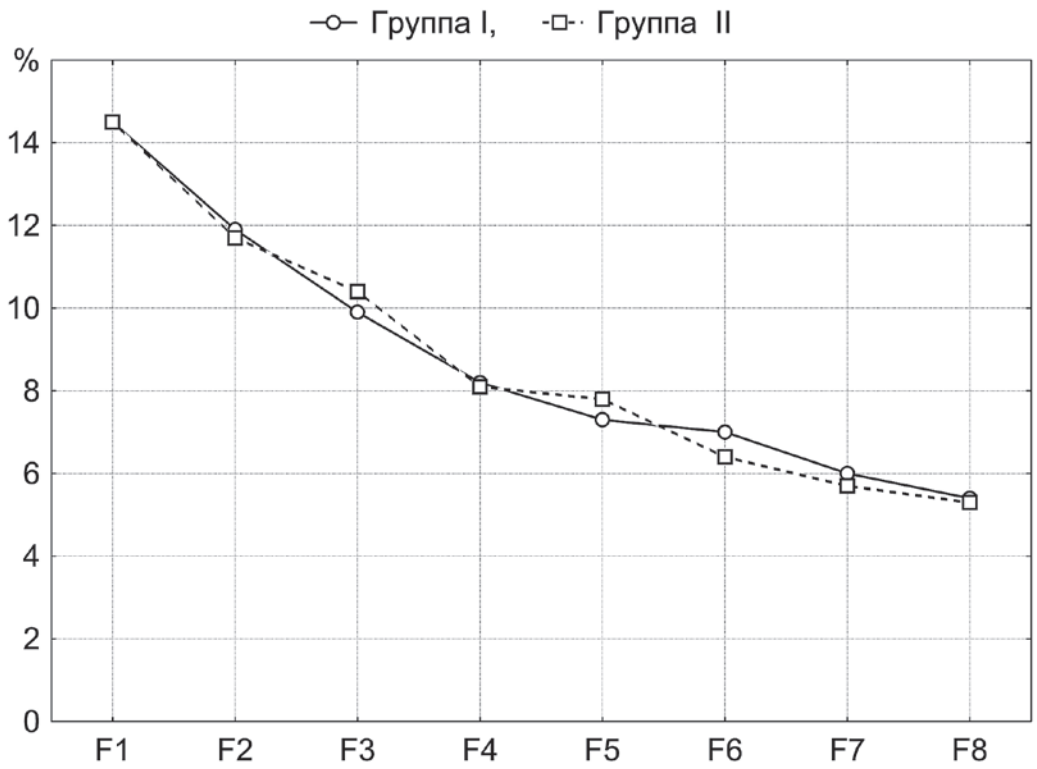

Рис. 1. Диаграмма вкладов в объясненную дисперсию первых восьми факторов при анализе главных компонент в группах I и II

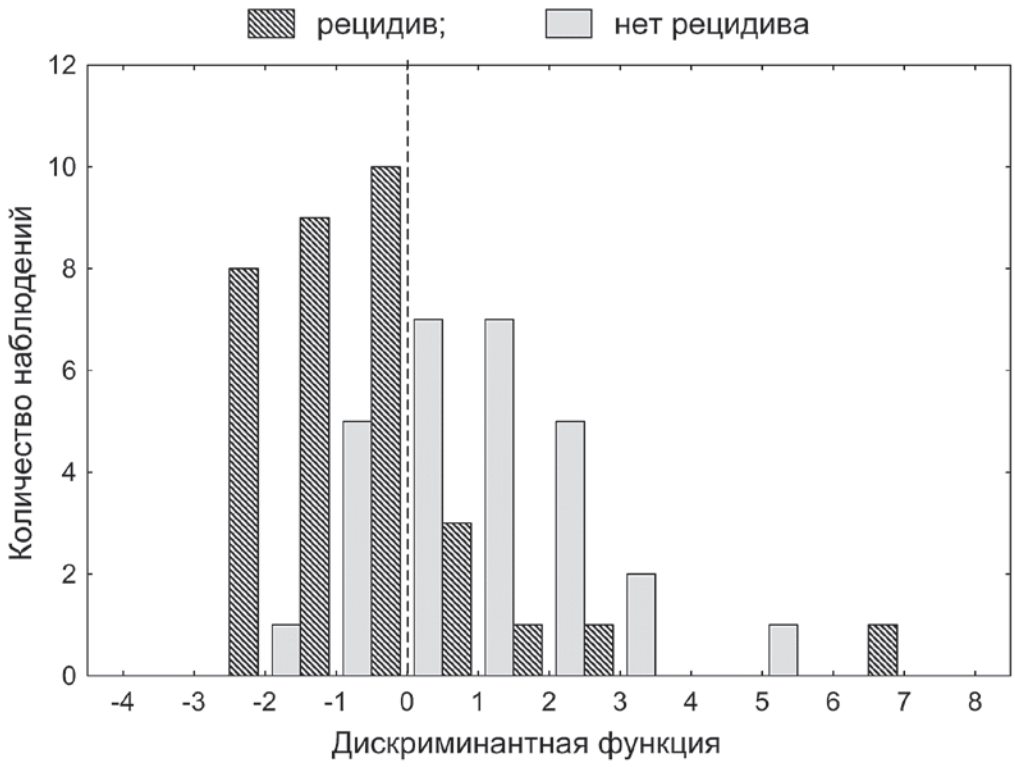

Рис. 2. Гистограмма значений дискриминантной функции для исследуемых групп

больных, с сохраняющимся синусовым ритмом, с восстановлением которого обоснованно связывается уменьшение/ликвидация клинических проявлений ФП, модификация аритмогенного субстрата, прекращение дальнейшего ремоделирования миокарда и возможная его регрессия. Высказываются предположения, что больные с рецидивами ФП составляют особую категорию, которую характеризуют особенности процессов фиброзирования и апоптоза [7, 13]. Важным предметом обсуждения признается и зависимость риска рецидива ФП от глубины повреждения миокарда в условиях интервенционного воздействия, несвоевременности его выполнения [18]. В этом плане клиническую значимость приобретают исследования, посвящённые распознаванию пациентов с риском рецидивов ФП, то есть их предикторов. Последние условно могут быть разделены на дооперационные и ассоциированные с интервенционным вмешательством. Данный подход соответствует реализуемой с середины прошлого века концепции факторов риска неинфекционных заболеваний, ставшей основой успешного развития современной профилактической медицины. Вероятная точность клинического прогнозирования связывается с многочисленными особенностями пациентов, патологического процесса, характером лечебно-профилактических воздействий, их осложнений, учет которых в ходе наблюдения за больными способен отражаться на предиктивности совокупностей показателей, регистрировавшихся ранее [15, 16]. В настоящей работе предметом исследования были выбраны дооперационные предикторы рецидива ФП у больных, которым РЧА была выполнена в течение трехмесячного периода 2015 года (февраль–апрель), и которые в последующем наблюдались на протяжении 3 лет. Интервенционное вмешательство осуществлялось одной бригадой специалистов НИО аритмологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (заведующий — д.м.н., профессор Д. С. Лебедев).

Возможные ограничения настоящего исследования были очевидны исходно при планировании работы и определялись, в первую очередь, численностью группы больных с возникшими в указанный период рецидивами ФП. В частности, это не позволило ввиду снижающейся при этом «статистической мощности» исследования разделить больных II группы с рецидивом ФП на подгруппы с целью оценки высказанного Kim M.N., et al. (2014) положения о различиях предикторов рецидивов в зависимости от сроков их возникновения [19].

Исходно в исследование было включено 34 показателя с последующим определением различий их вклада в характеристику больных обеих групп. В итоге с учетом частоты встречаемости призна-

Таблица 3. Характеристики дискриминантной функции

Показатели	Факторные нагрузки	Коэффициенты дискриминантной функции
Кардиоверсия в анамнезе	0,32	1,86
ИБС	0,25	1,17
Возраст возникновения ФП	0,24	0,05
Патология щитовидной железы	−0,21	−1,00
Фракция выброса	0,20	0,05
НМК/ТИА	−0,15	−2,04
Систолическое АД	0,12	0,04
Размер левого предсердия	0,11	0,08
ИМТ	0,09	0,06
Пол	−0,08	−1,32
Тахисистолия	−0,06	−1,45
Табакокурение	−0,05	−1,67
Constant	—	119,41

Примечания: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, НМК/ТИА — нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела.

ков, результатов корреляционного анализа — сопоставления плеяд парных корреляций, число потенциально значимых признаков уменьшилось до 23, которые были подвергнуты исследованию методами многомерной статистики. В качестве основного приема был выбран метод главных компонент, обеспечивающий выделение совокупности признаков (симптомокомплексы) — факторов, представляющих новый независимый признак с упорядоченными по информативности корреляционными связями [14, 16]. Установленная значимая, хотя и низкая теснота связей большинства исследуемых показателей сочетается в обеих группах с исходно низкой предиктивной информативностью факторов, судя по их вкладам, при том, что первые три из них, различаясь по структуре, включают практически все анализируемые признаки. Такого рода результаты предполагают, что прогностический индекс риска рецидива ФП после РЧА ЛВ должен быть сложным по структуре, определяемой особенностями включаемых в исследование показателей, что убедительно подтверждается данными Долгининой С. И. и др. (2006) [20].

Использование общей линейной модели дискриминантного анализа закономерно считается основным завершающим этапом исследования оптимальных дифференциально-диагностических симптомов / симптомокомплексов. Предшествующие этапы анализа с применением различных подходов осуществлялись с целью формирования оптимальных в количественном и качественном отношениях групп больных и их характеристик.

Построенная дискриминантная функция (по 12 из 23 признаков) статистически значимо разделила исследуемые группы с точностью классификации 80 %. Величины факторных нагрузок ДФ позволяют считать, что для прогнозирования рецидива ФП по дооперационным показателям наиболее актуальны: проаритмическая уязвимость миокарда, отражением которой являются кардиоверсия в прошлом, применявшаяся для купирования пароксизмов, наличие ИБС, патологии щитовидной железы, возраст, в котором возникла (была выявлена) ФП, состояние сократительной функции миокарда. С клинических позиций заслуживает внимания и то, что в структуру ДФ вошли и 3 модифицируемых признака [уровень АД (САД), индекс массы тела (ИМТ) и табакокурение], эффект которых по отдельности, даже незначительный по сравнению с другими характеристиками, в совокупности с ними значимо увеличивает риск рецидива ФП. Иллюстрацией сказанному является то, что среди курящих пациентов, перенесших ранее кардиоверсию, риск рецидива, как следует из анализа таблиц сопряженности, увеличивается втрое.

Таким образом, результаты выполненного клинико-математического анализа демонстрируют реальность и перспективность разработки прогностического индекса риска возникновения рецидивов ФП после РЧА с изоляцией легочных вен и планирования мероприятий по снижению их возникновения. В связи с безусловной практической значимостью решения обсуждаемой проблемы такого рода исследование, результаты которого могут быть внедрены в короткие сроки, заслуживает проведения в многоцентровых условиях по единому протоколу, с учетом, в том числе, параметров РЧА, особенностей системы навигации, глубины повреждения миокарда и других.

Выводы

1. Трехлетнее наблюдение за больными, перенесшими РЧА с изоляцией ЛВ, выявило развитие рецидива ФП в 48 % случаев. Из них на первом году рецидив развился у 43 % больных, на втором — у 37 %, на третьем — у 20 %.

2. На основании клинико-математического анализа исследуемых дооперационных потенциально прогностических показателей в качестве оптимального информативного прогностического индекса выделена совокупность признаков, включающая: кардиоверсию в анамнезе; длительность наличия ФП, фракцию выброса левого желудочка, наличие патологии щитовидной железы, ИБС, уровень АД, индекс массы тела, табакокурение.

3. С учетом значимости проблемы интервенционного лечения больных с ФП обосновано мнение о безусловной клинической целесообразности организации отечественного многоцентрового исследования с единым протоколом, единым аналитическим аппаратом, отвечающего требованиям «медицины, основанной на доказательствах».

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal= Russian Journal of Cardiology. 2013; 4 (102): 5–100. In Russian [Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2013; 4 (102): 5–100].

2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation patients developed in collaboration with EACTS. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal=Russian Journal of Cardiology. 2017; 7 (147): 7–86. In Russian [Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. Российский кардиологический журнал. 2017; 7 (147): 7–86].

3. Schlachto EV. Cardiology: national leaders. M.: GEOTAR-media, 2019. p. 472. In Russian [Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. с. 472].

4. Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017; 16 (6): 5–56. In Russian [Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56].

5. Ardashev AV, Zhelkov EG, Dolgushina EA, et al. Radiofrequency ablation of chronic atrial fibrillation by combined isolation of pulmonary veins and anatomical modification of substrate of arrhythmia. Cardiology. 2008; 12: 41–48. In Russian [Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Долгушина Е.А. и др. Радиочастотная катетерная аблация хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии. Кардиология. 2008; 12: 41–48].

6. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. N Engl J Med. 2006; 354 (9): 934–941.

7. Roy D, Talajic M, Dorian P et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators.N Engl J Med 2000; 342: 913–920.

8. Revishvili AS, Rzayev FG, Dishekov MR, et al. Distant results of treatment of patients with tahi-bradycardia syndrome. Byulleten' NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. Serdechno-sosudistye zabolevaniya=Bulletin of A. N. Bakulev SCCVD RAMS. Cardiovascular diseases. 2008; 9 (S6): 94. In Russian [Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Дишеков М.Р. и др. Отдаленные результаты лечения больных с синдромом тахи-брадикардии. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2008; 9 (S6): 94].

9. Rogers ChA, Angelini GD, Clliford LA, et al. Coronary surgery in patients with preexisting chronic atrial fibrillation: early and midterm clinical outcome. Ann Thorac Surg. 2006; 81: 1676–1682.

10. Haissaguerre M, Hocini M, Sanders P, et al. Catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2005; 16 (11): 1138–1147.

11. Chernyavsky AM, Rahmonov SS, Park IA, et al. Evaluation of the effectiveness of epicardial radiofrequency ablation of anatomical zones of left atrial ganglion plexus in patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya=Circulatory pathology and cardiac surgery. 2014; 18 (1): 14–19. In Russian [Чернявский А.М., Рахмонов С.С., Пак И.А. и др. Оценка эффективности эпикардиальной радиочастотной аблации анатомических зон ганглионарных сплетений левого предсердия у больных ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2014; 18 (1): 14–19].

12. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Does preoperative atrial fibrillation influence early and late outcomes of coronary artery bypass grafting? J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 133 (1): 182–189.

13. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. Circulation. 2005; 112 (3): 307–313.

14. Bart AG. Analysis of medical and biological systems: method of partially reverse functions. SPb.: University SPB, 2002. c. 280. In Russian [Барт А. Г. Анализ медико-биологических систем: метод частично обратных функций. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2002. с. 280].

15. Alekseeva NP, Gorlova IA, Bondarenko BB. Forecasting hypertension risk based on the method of projective classification. Arterial hypertension. 2017; 23 (5): 472–480. In Russian [Алексеева Н.П., Горлова И.А., Бондаренко Б.Б. Возможности прогнозирования возникновения артериальной гипертензии на основе метода проективной классификации. Артериальная гипертензия. 2017; 23 (5): 472–480].

16. Bondarenko BB, Bart VA, Demchenko EA, et al. Current aspects of clinical and statistical analysis methodology. In: Shlyakhto EV, ed. Clinical and experimental cardiology. SPb.: Academic Medical Center, 2005: 136–148. In Russian [Бондаренко Б. Б., Барт В. А., Демченко Е. А. и др. Актуальные аспекты методологии клинико-статистического анализа. В кн.: Шляхто Е.В. Клиническая и экспериментальная кардиология. СПб.: Академический медицинский центр, 2005. С. 136–148].

17. Chugh SS, Rothy GA, Gillum RF. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. Glob Heart. 2014; 9 (1): 113–119.

18. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2019; 74 (1): 104–132.

19. Kim M-N, Lee JJ, Kim S-A, et al. The difference of predictors for recurrence after catheter ablation of non-paroxysmal atrial fibrillation according to follow-up period. Int Heart J. 2014; 55 (4): 312–318.

20. Dolginina SI, Garkina SV, Khokhlunov SM, et al. Modelling of patient prognosis after interventional treatment of atrial fibrillation considering possible predictors of arrythmia recurrence. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2016; 3 (2): 17–22. In Russian. [Долгинина С.И., Гарькина С.В., Хохлунов С.М. и др. Моделирование прогноза пациентов после интервенционного лечения фибрилляции предсердий с учетом возможных предикторов рецидива аритмии. Трансляционная медицина. 2016; 3 (2): 17–22].

Информация об авторах:

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Григорьева Александра Валерьевна, врач-кардиолог, ГБУЗ ЛО «Гатчинская КМБ»;

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Барт Виктор Александрович, к.ф.-м.н., доцент кафедры общей математики и информатики, Санкт-Петербургский государственный университет;

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Иванов Сергей Юрьевич, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bondarenko Boris B., Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Grigoryeva Alexandra V., Cardiologist, Gatchina Clinical Hospital;

Sokolova Lyudmila A., Dr. Sc., Professor, Leading researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bart Victor A., PhD, Associated Professor, Department of General Mathematics and Informatics, Saint Petersburg State University;

Gorlova Irina A., PhD, Reseacher Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Ivanov Sergey Yu., PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Omelchenko Marina Yu., PhD, researcher, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.