

# Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии для первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом

Олесин А. И.<sup>1</sup>, Константинова И. В.<sup>1</sup>, Иванов В. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВПО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

**Цель исследования** — определить возможность применения фармакологической антиаритмической терапии (ААТ) и модулированной кинезотерапии (МК) у больных с метаболическим синдромом (МС) с предсердной экстрасистолией для первичной профилактики фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Наблюдалось 426 больных с МС с предсердной экстрасистолией в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем —  $66,4 \pm 0,7$  лет) с высоким риском развития первичной ФП (в течение одного года после включения в исследование). У 149 (34,97%) больных в качестве первичной профилактики ФП использовалась медикаментозная ААТ препаратами I–III классов (за исключением амиодарона), у 121 (28,40%) — МК, у остальных — коррекция артериального давления (АД), содержания глюкозы и липидов крови. После включения в исследование все пациенты наблюдались в течение одного года: конечной точкой наблюдения стало сохранение синусового ритма или регистрация ФП.

**Результаты.** При использовании у больных с МС с предсердной экстрасистолией в качестве первичной профилактики ФП индивидуализированной фармакологической антиаритмической терапии и МК регистрация пароксизмальной и персистирующей форм этой аритмии в течение одного года после первого обследования наблюдалась у 26,45% и 31,54% соответственно. Использование медикаментозной ААТ и МК у больных с МС позволило в среднем в 3 раза снизить развитие первичной ФП в сравнении с коррекцией потенциально модифицируемых компонентов МС.

**Заключение.** Применение как медикаментозной ААТ препаратами I–III классов, так и МК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС с предсердной экстрасистолией и риском ее развития ФП в течение одного года после первого обследования позволило в среднем в 3 раза снизить частоту возникновения этой аритмии в сравнении с терапией, направленной на коррекцию АД, содержания глюкозы и липидов крови.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, первичная профилактика фибрилляции предсердий, антиаритмическая терапия, модулированная кинезотерапия.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Олесин Александр Иосифович\***, д-р мед. наук, проф. кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-7827-1052

**Константинова Ирина Викторовна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3350-3088

**Иванов Владимир Сергеевич**, канд. мед. наук, врач-кардиолог, заведующий кардиологическим отделением № 2 СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0001-5705-7057

## ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Олесин А.И., Константинова И.В., Иванов В.С. Использование антиаритмической фармако- и модулированной кинезотерапии для первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022; 10 (34): 5–13. DOI 10.24412/2311-1623-2022-34-5-13

**Конфликт интересов:** не заявлен.



Поступила: 14.03.2022

Принята: 17.04.2022

## The use of antiarrhythmic drug treatment and modulated kinesitherapy for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome

Olesin A. I.<sup>1</sup>, Konstantinova I. V.<sup>1</sup>, Ivanov V. S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> The Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

<sup>2</sup> "Elizavetinskaya Hospital", Saint Petersburg, Russia.

### Abstract

**Objective.** To assess the effectiveness antiarrhythmic drug treatment (ADT) and modulated kinesitherapy (MK) for primary prevention of atrial fibrillation (AF) in patients with metabolic syndrome (MS) and premature atrial contractions (PACs).

**Materials and methods.** The study included 426 patients with MS and PACs aged from 58 to 72 years (average age — 66,4±0,7 years) with high risk of primary AF development (during one-year follow-up after the inclusion into the study). ADT with I–III antiarrhythmic agents was used for the primary AF prevention (excluding amiodarone) in 149 (34,97%) patients, MK — in 121 (28,40%), and blood pressure (BP), blood glucose and lipids level correction — in the rest. The primary endpoint after one-year follow-up was: the maintenance of sinus rhythm or AF registration.

**Results.** The implementation of ADT with I–III antiarrhythmic agents as well as MK for the AF primary prevention in patients with MK with PACs and the risk of AF development one year after the first examination allowed to reduce the frequency of this arrhythmia by 3 times compared with regular BP, blood glucose and lipids level correction.

**Keywords:** metabolic syndrome, primary atrial fibrillation prevention, antiarrhythmic therapy, modulated kinesitherapy.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Alexander I. Olesin**, M.D., Ph.D., professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**Irina V. Konstantinova**, M.D., Ph.D., docent of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovsky of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**Vladimir S. Ivanov**, M.D., Ph.D., head of the Department of Cardiology № 2 of the «Elizavetinskaya Hospital», Saint Petersburg, Russia.

### FOR CITATION

Olesin A.I., Konstantinova I.V., Ivanov V.S. The use of antiarrhythmic drug treatment and modulated kinesitherapy for primary prevention of atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022. 10 (34): 5–13. DOI 10.24412/2311-1623-2022-33-5-13

**Conflict of interest:** none declared.

## Список сокращений

АД	— артериальное давление
ААТ	— медикаментозная антиаритмическая терапия
ИМТ	— индекс массы тела
КДОЛП	— конечный диастолический объем левого предсердия
МК	— модулированная кинезотерапия
МС	— метаболический синдром

ОШ и SE	— отношение шансов и ее стандартная ошибка соответственно
ФВ ЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФП	— фибрилляция предсердий
ЭКГ	— электрокардиограмма
$R_{\text{CHARGE-AF}}$	— риск развития фибрилляции предсердий по системе CHARGE-AF

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП), однажды развившись у больных с метаболическим синдромом (МС), практически всегда рецидивирует, переходя, в перманентную форму [1]. Поэтому первичная профилактика этой аритмии у больных с МС является основой для предупреждения ее развития [1]. В качестве первичной профилактики ФП используется коррекция потенциально модифицируемых компонентов МС, а также предикторов ее развития, например, предсердных преждевременных сокращений [1, 2]. Для коррекции компонентов МС наиболее часто используются различные виды физических нагрузок [1, 2]. Одной из разновидностей аэробных нагрузок считается модулированная кинезотерапия (МК), заключающаяся в ходьбе пациента в соответствии с частотой ритма собственного сердца [3]. У больных с МС с предсердными эктопиями выявление значений прогностического индекса развития ФП  $\leq 1,5$  ед определяло возникновение этой аритмии в течение 1 года после обследования, что расценивалось, как высокий риск развития этой аритмии [4]. Гипотетически можно предположить, что увеличение прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными, например, при использовании МК и медикаментозной антиаритмической терапии (ААТ) или других методов лечения у больных с МС, представляет собой потенциальный критерий, свидетельствующий об эффективности проведения первичной профилактики этой аритмии еще до наступления положительного клинического результата. Однако применение у больных с МС с предсердными преждевременными комплексами медикаментозной ААТ и МК в качестве первичной профилактики ФП при выявлении высокого риска ее развития в литературе не обнаружено.

**Цель исследования** — оценить возможность использования медикаментозной ААТ и МК у больных с МС с преждевременными предсердными комплексами в качестве первичной профилактики ФП.

## Материал и методы

Наблюдалось 426 больных с МС в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем —  $66,4 \pm 0,7$  лет). У всех больных прогнозировалось развитие первичной ФП в течение одного года после включения в исследование. Количество мужчин и женщин составило 186 (43,66 %) и 240 (56,34 %), соответственно ( $p > 0,05$ ). МС диагностировали на общепризнанных критериях [1].

После проведения больным с МС клинико-инструментального обследования, включающего эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), регистрацию сигнал-усредненной ЭКГ и т.д., определяли критерии включения в исследование. Методики и аппаратное обеспечение для определения сократительной способности и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), объемов камер сердца, а также прогностического индекса развития ФП, функционального класса сердечной недостаточности (6-минутного теста), среднего артериального давления (АД) представлены в ранее опубликованных работах [4]. Прогностический индекс развития ФП рассчитывался по формуле:  $(A \div B) \times (C \div N)$ , где А и В — длительность фильтрованной волны «Р» и дисперсия зубца Р, определенных по данным сигнал-усредненной ЭКГ предсердий и суточного мониторирования ЭКГ соответственно (в м/с), С — линейное отклонение скорректированного интервала сцепления преждевременных предсердных комплексов, N — количество преждевременных предсердных комплексов, использованных для исследования, выраженное как их число/час [4]. Для исключения ложноположительных результатов определения прогностического индекса развития ФП, при его расчете, скорректированный предэктопический интервал преждевременных предсердных комплексов анализировался не менее чем в 20-ти суправентрикулярных эктопиях [4]. Выявление у больных с МС с преждевременными предсердными комплексами значения прогностического индекса развития ФП  $\leq 1,5$  ед определяет возникновение этой аритмии в течение одного

года после обследования [4]. Следует отметить, что выявление предсердной эктопии идентифицирует потенциальный риск развития первичной ФП у больных с МС с неопределенной его реализацией по времени, причем количество экстрасистол за сутки или час наблюдения не отражает степень риска возникновения этой аритмии [1, 2].

Для определения риска развития ФП в динамике наблюдения применялась система CHARGE-AF [7] с его оценкой по следующей формуле:

$$R_{\text{CHARGE-AF}} = 1 - 0,9718412736^{\exp\left[\sum\{K_1, K_2, K_3, K_4, K_5, K_6, K_7, K_8, K_9, K_{10}, K_{11}\} - 12,5815600\right]}$$

где RCHARGE-AF — риск развития ФП по системе CHARGE-AF (в ед),

K1 — (возраст в годах ÷ 5) × 0,5083;

K2 — этническая принадлежность (европеид/белый: 1 × 0,46491);

K3 — (рост в см ÷ 10) × 0,2478;

K4 — (масса пациента в кг ÷ 15) × 0,1155;

K5 — (систолическое АД в мм рт.ст. ÷ 20) × 0,1972, K6 — (диастолическое АД в мм рт.ст. ÷ 10) × 0,1013,

K7 — текущее табакокурение (1 × 0,35931),

K8 — прием гипотензивных препаратов (1 × 0,34889),

K9 — сахарный диабет (1 × 0,23666),

K10 — хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс с I по IV × 0,70127);

K11 — инфаркт миокарда в анамнезе (1 × 0,49659).

Высокий риск возникновения ФП расценивался при значениях RCHARGE-AF 0,76 и более единиц [5].

Критериями включения являлись: наличие синусового ритма, субъективного ощущения преждевременных предсердных комплексов, хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП при проведении не менее 4–5 процедур 1–3-х суточного мониторинга ЭКГ не реже одного раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 месяцев, фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥ 54% [4], прогностического индекса развития ФП ≤ 1,5 ед, информированного согласия больного на проводимое обследование и лечение [4].

Из исследования исключались больные с кардиомиопатиями, пороками сердца и другими заболеваниями, представленные в ранее опубликованных работах [4].

У 358 (84,04%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 297 (69,72%) — сахарный диабет, у 96 (22,54%) — хроническая обструктивная болезнь легких.

Всем больным применялась коррекция АД гипотензивными препаратами, такими, как: индапамид, телмисартан, вальсартан и т.д. Для нормализации содержания глюкозы и липидов крови, помимо диеты, назначались гипогликемические и гиполипидемические препараты. Коррекция потенциально модифицируемых компонентов МС была обозначена как базисная терапия.

Сначала всем больным, наряду с базисной, проводилась медикаментозная ААТ. В случае нежелания пациента применять фармакотерапию или при развитии побочных эффектов и противопоказаний проводилась МК. При негативной реакции больных на применение противоаритмических средств или МК — всем пациентам применялась только базисная терапия. Эти больные составили контрольную группу.

Всем пациентам первоначально применялись препараты II класса, а при отсутствии эффекта — использовались средства I или III классов, такие, как: метопролол, пропранолол, карведилол, аллапинин, этацизин, пропafenон, соталол в среднетерапевтических дозах, за исключением амиодарона — он используется при депрессии сократительной способности сердца [2]. До и после применения фармакологической противоаритмической терапии, проводимой на протяжении от 3–4 до 7-ми дней, определялся прогностический индекс развития ФП: критерием положительного эффекта являлось увеличение прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными величинами [4].

Проведение МК заключалось в ходьбе пациента в соответствии с частотой ритма его собственных сердечных сокращений [3, 6]. На первом этапе МК применялась 2 раза в день и более в течение 30–60 мин на протяжении 5–7 дней [5]. При выявлении положительного эффекта ее применения, определяемого увеличению прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными [6], МК проводилась ежедневно продолжительностью не менее 150 мин/сут [3, 6].

Развитие ФП в течение одного года наблюдения было конечной точкой исследования. Возникновение ФП стало основанием для назначения антикоагулянтов таких как дабигатран, ривароксабан и т.д. [1, 2]. Все исследования проводились на синусовом ритме не реже одного раза в 1–2 месяца. При появлении ФП (пароксизмальной или персистирующей формы) исследования выполнялись после купирования первого приступа, причем в случае применения фармакологической кардиоверсии — через 5–7 периодов полувы-

ведения противоаритмических препаратов, используемых для устранения этой аритмии.

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ее ошибка ( $M \pm m$ ), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ), 95% доверительного интервала средних величин, критерии «t» Стьюдента,  $\chi^2$ , причем за статистически значимое различие показателей принимались значения  $p < 0,05$ . Проверка нормальности распределения изучаемых количественных показателей оценивалась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и по правилу  $\pm 3\sigma$  (распределение Гаусса). Также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось путем использования метода множественной логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) и ее стандартной ошибки (SE) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

## Результаты

В исследовании 149 (34,97%) больным проводилась медикаментозная ААТ (группа с медикаментозной ААТ), 121 (28,40%) — МК (группа с МК), остальные пациенты составили группу сравнения. По полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, результатам

клинико-лабораторного и инструментального обследования достоверного различия между группами выявлено не было.

У 33 (22,15%) больных группы с медикаментозной ААТ наиболее эффективен пропранолол, у 47 (31,54%) — метопролол, у 26 (17,45%) — карведиол, у 15 (10,07%) — этацизин, у 10 (6,71%) — аллапинин, у 8 (5,37%) — пропафенон, у остальных — соталол.

При включении в исследование достоверного различия исследуемых показателей у больных между группами сравнения с медикаментозной ААТ и МК выявлено не было (табл. 1).

В течение одного года после первого обследования пароксизмальная и персистирующая формы ФП регистрировались у 32 (26,45%), 47 (31,54%) и 149 (95,51%) больных с медикаментозной ААТ, МК и группы сравнения соответственно ( $p < 0,05$ ), причем в последней — наблюдалось статистически значимое увеличение пациентов с ФП в сравнении с пациентами с медикаментозной ААТ и МК (рис. 1). Развитие ФП увеличивалось с возрастом пациентов старше 65 лет (ОШ=8,93, SE=0,94), значениями индекса массы тела (ИМТ)  $> 35$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ=5,5, SE=0,92), индексом конечного диастолического объема левого предсердия (КДОЛП)  $\geq 37$  мл/м<sup>2</sup> (ОШ=5,8,

Таблица 1

**Состояние клинико-инструментальных показателей, прогностического индекса развития ФП,  $R_{\text{CHARGE-AF}}$  у больных с медикаментозной ААТ и МК группы при включении в исследование (А) и через год после первого обследования (Б)<sup>1</sup>**

Показатели	Группа сравнения n=156		Группа с медикаментозной антиаритмической терапией n=149		Группа с модулированной кинезотерапией n=121	
	А	Б	А	Б	А	Б
ФВ ЛЖ, %	61,84±0,57 (54-69)	54,01±0,66† (46-62)	61,54±0,52 (55-68)	60,38±0,65 (52-70)	61,47±0,61 (54-68)	68,35±0,81‡ (59-77)
Е/А, ед	0,95±0,02 (0,71-1,23)	0,78±0,01† (0,61-0,95)	0,94±0,01 (0,75-1,15)	0,96±0,01 (0,84-1,08)	0,94±0,01 (0,74-1,15)	1,07±0,01† (0,92-1,21)
Индекс КДОЛП, мл/м <sup>2</sup>	36,78±0,25 (34-39)	41,93±0,57† (35-46)	37,54±0,24 (33-41)	37,53±0,23 (34-41)	36,54±0,24 (32-42)	32,53±0,43‡ (27-38)
ПИРФП, ед	0,75±0,05 (0,01-1,49)	0,07±0,01† (0,02-0,12)	0,76±0,06 (0,02-1,50)	4,17±0,34* (0,42-8,12)	0,76±0,06 (0,03-1,49)	5,07±0,46* (0,72-9,34)
Количес-тво, ПЗ/ч	172±6 (103-241)	398±22† (126-687)	182±7 (109-256)	36±3* (8-64)	180±7 (98-263)	33±2* (9-58)
Среднее АД, мм рт. ст.	117±1 (103-131)	121±1† (106-131)	119±6 (102-132)	116±1 (102-128)	118±1† (104-131)	105±1† (95-116)
6-минутный тест, метры	436,5±6,7 (365-510)	375,7±5,1† (315-436)	447,9±6,3 (372-516)	442,7±6,7 (368-518)	422,9±7,3 (358-489)	546,5±9,8† (445-648)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,9±0,32 (30,3-35,4)	35,9±0,33† (32,1-39,7)	32,7±1,02 (30,1-35,1)	33,1±0,34 (31,4-35,6)	33,9±0,32 (31,5-36,2)	28,4±0,24† (25,1-31,6)
$R_{\text{CHARGE-AF}}$ ед.	0,82±0,02 (0,79-0,91)	0,86±0,01† (0,81-0,93)	0,84±0,02 (0,78-0,93)	0,82±0,02 (0,75-0,87)	0,84±0,02 (0,79-0,93)	0,71±0,02‡ (0,67-0,78)

**Примечание.** ПИРФП — позитрон-излучающий радиофармпрепарат;

1 — вверху  $M \pm m$ , внизу — 95% доверительного интервала средних величин.

\* — статистически значимое различие показателей при сопоставлении с группой сравнения при  $p < 0,001$ ,

† — с исходными данными при  $p < 0,05$ ,

‡ — при  $p < 0,01$

SE=0,92), соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы ЛЖ (E) и предсердной систолы (A) (E/A)<0,8 (ОШ=2,5, SE=1,3), прогностическим индексом развития ФП<0,5 ед (ОШ= 12,8, SE=1,6).

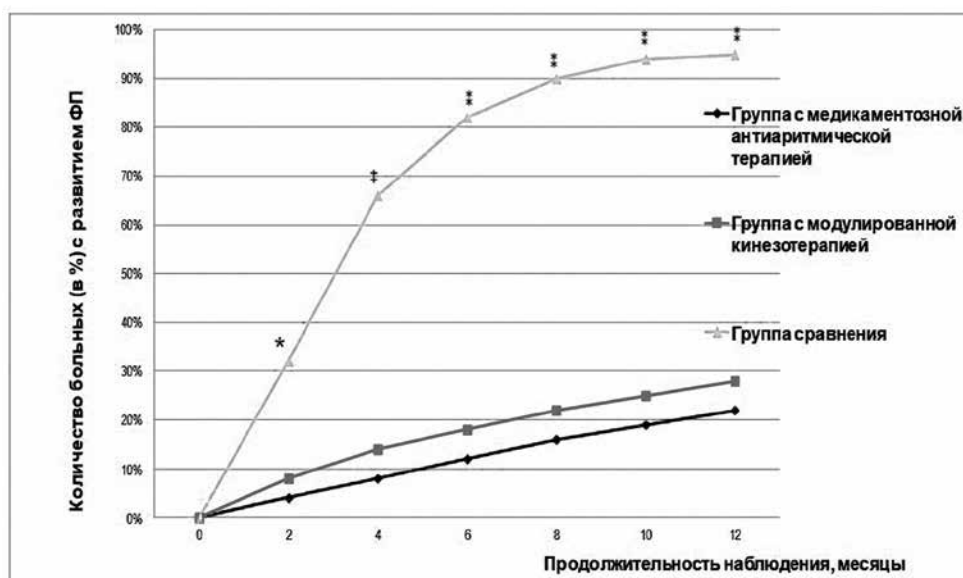
Через год после первого обследования у больных группы сравнения отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ, соотношения E/A, прогностического индекса развития ФП, значений 6-минутного теста и увеличения индекса КДОЛП, количества преждевременных предсердных комплексов/час, среднего АД, ИМТ, RCHARGE-AF в сравнении с данными при включении в исследование (см. табл. 1). В группе больных с медикаментозной ААТ отмечалось статистически значимое увеличение прогностического индекса развития ФП и уменьшение количества преждевременных предсердных комплексов, а у больных с МК — статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, соотношения E/A, прогностического индекса развития ФП, значений 6-минутного теста и достоверного уменьшения индекса КДОЛП, количества преждевременных предсердных комплексов, среднего АД, ИМТ, RCHARGE-AF в сравнении с исходными данными. Остальные изучаемые показатели у больных исследуемых групп в сравнении с результатами при включении в исследование достоверно не различались (см. табл. 1). Положительный эффект использования медикаментозной ААТ и МК в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС был сопоставим с увеличением прогностического

индекса развития ФП>1,5 ед (ОШ=12,1, SE=0,94), снижением значений RCHARGE-AF в сравнении с исходными величинами единиц (ОШ=7,1, SE=0,92) и в меньшей степени — с уменьшением количества предсердных эктопий за сутки наблюдения (ОШ=0,89, SE=1,1).

## Обсуждение

Для ранней диагностики ФП всем пациентам, особенно в старшей возрастной группе, рекомендуется проведение оценки регулярности пульса по принципу «пульс-скрининг», определяя как пальпаторно, так и путем использования бытовых автоматических или полуавтоматических тонометров с последующей, при необходимости, регистрацией ЭКГ на смартфоне или при обращении в медицинские учреждения [7]. В последние годы в группу высокого риска развития ФП включены больные с МС при выявлении по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc риска тромбоэмболических осложнений ≥1 и ≥2 баллов для мужчин и женщин соответственно: этим пациентам рекомендуется ежедневный контроль регулярности пульса, причем при увеличении количества баллов по этой шкале частота выявления ФП значительно повышается [8, 9].

Наблюдалось 426 больных с МС в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем — 66,4±0,7 лет). Критериями включения были: синусовый ритм, отсутствие регистрации ФП, определенной на основании проведения не менее 4–5 процедур 1–3-х суточного мониторинга ЭКГ не реже 1 раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 мес, выявление, после анализа



**Рис. 1.** Кумулятивная доля пациентов (в %) с развитием ФП в группе с медикаментозной антиаритмической терапией и модулированной кинезотерапией

**Примечание.** \* — статистически значимое различие показателей группы медикаментозной антиаритмической терапией при сопоставлении с группой сравнения при  $p < 0,05$ , ‡ — при  $p < 0,01$ , † — при  $p < 0,001$ , † — с группой модулированной кинезотерапией при  $p < 0,05$ .

характера предсердных эктопий, значений прогностического индекса развития ФП  $\leq 1,5$  ед, характеризующего риск развития ФП в течение одного года после включения в исследование информированного согласия пациента. Конечная точка наблюдения — сохранение синусового ритма или развитие ФП.

В последние годы для оценки риска развития первых эпизодов ФП, в том числе у больных с МС, было предложено не менее 21 риск-стратификаций, включающих Фрамингемские шкалы (1994–2019 гг.) [10]. Метаанализ предложенных риск-стратификаций (при проведении ретроспективного исследования) показал, что наиболее информативной моделью для 5-летнего прогнозирования возникновения первых приступов ФП оказалась CHARGE-AF система [10], включающая простые и общедоступные показатели, такие, как возраст, пол, антропометрические параметры, уровень АД и т.д. [5]. Точность первичного прогнозирования ФП при использовании CHARGE-AF модели при выявлении значений  $R_{\text{CHARGE-AF}}$  в пределах 0,70–0,72 ед, согласно проведенного ретроспективного анализа более 110 000 пациентов в возрасте старше 40 лет, составила в среднем около 50 %, а при величинах этого показателя около 0,90 единиц — прогностическая значимость повышалась до 90 % [10, 11]. Следует отметить, что практически у всех пациентов с МС, особенно в возрасте старше 60 лет, при использовании CHARGE-AF риск-стратификации наблюдается высокая или очень высокая вероятность развития ФП [5, 11].

Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

В настоящее время механизмы развития ФП у больных с МС не достаточно изучены [1]. В последние годы у этой категории больных распространена теория индукции ФП в результате перегрузки ионами  $\text{Ca}^{++}$  кардиомиоцитов предсердий в диастолу вследствие развития «оксидативного стресса» [1], что обуславливает возникновение предсердных эктопий за счет активизации триггерных механизмов и/или re-entry в области задней стенки левого предсердия, приводя к развитию ФП с последующим ее рецидивированием и/или сохранением в качестве перманентной формы [1]. Следует отметить, что у больных с МС с ФП достаточно редко наблюдается формирование эктопического очага в предсердиях и/или легочных венах [1, 2].

В большинстве случаев преждевременные предсердные комплексы у больных с МС расцениваются как эктопия с потенциально благоприят-

ным течением, часто не нуждающаяся в использовании медикаментозной ААТ, за исключением наличия субъективного ощущения экстрасистолии [1, 2]. С другой стороны, у этих пациентов устойчивая и/или рецидивирующая суправентрикулярная эктопия может самостоятельно или опосредованно индуцировать нарушение неоднородного проведения возбуждения по миокарду предсердий [1, 2]. Однако количество предсердных экстрасистол за сутки наблюдения не является основным критерием для определения риска развития первичной ФП у больных с МС [1, 2, 4].

В нашем исследовании вероятность возникновения ФП определялась по данным прогностического индекса развития ФП (выявление значений прогностического индекса развития ФП  $\leq 1,5$  ед характеризует возникновение этой аритмии в течение одного года после обследования) [4]. Для определения прогностического индекса развития ФП использовались данные сигнал-усредненной ЭКГ предсердий, дисперсии зубца Р и анализа предэктопического интервала преждевременных предсердных комплексов [4]. У больных с МС риск развития ФП значительно повышался с увеличением возраста, ИМТ, причем его реализация, в случае уменьшения в динамике наблюдения значений прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными ( $< 1,5$  ед), составила около 90 % [4].

Ранее полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования.

У 26,45 % и 31,54 % пациентов с МС при использовании, помимо базисной, медикаментозной ААТ и МК в качестве первичной профилактики ФП, была зарегистрирована ФП ( $p > 0,05$ ). Положительный эффект применения этих методов в качестве первичной профилактики ФП у больных с МС высоко коррелировал с увеличением прогностического индекса развития этой аритмии  $> 1,5$  ед. Поэтому, по-видимому, прогрессирующее увеличение значений прогностического индекса развития ФП в сравнении с исходными данными, вероятно, может стать потенциальным «доклиническим» критерием, отражающим эффективность проведения первичной профилактики этой аритмии у больных с МС не только при использовании медикаментозной ААТ и МК, но и, возможно, при применении других методов лечения. Следует отметить, что у всех больных с МС как без, так и с развитием ФП при проведении медикаментозной ААТ и МК наблюдалось статистически значимое уменьшение количества преждевременных предсердных сокращений в сравнении с исходными данными

(ОШ между положительным результатом проводимой первичной профилактики этой аритмии и уменьшением количества суправентрикулярных экстрасистол не превышало 0,89). В связи с чем, вероятно, снижение числа предсердных эктопий при использовании не только медикаментозной ААТ и МК, но и других методов лечения у больных с МС, не может являться надежным критерием, свидетельствующим о эффективности проводимой первичной профилактики ФП.

Положительный эффект медикаментозной ААТ у больных с МС, по-видимому, в основном связан с устранением электрофизиологических механизмов развития преждевременных предсердных комплексов [2], так как значимого изменения гемодинамических параметров, класса хронической сердечной недостаточности, значений ИМТ,  $R_{\text{CHARGE-AF}}$  до и после применения медикаментозной ААТ не наблюдалось.

Исследования по использованию противоаритмических препаратов у больных с МС с предсердными эктопиями в качестве первичной профилактики ФП немногочисленны, что, вероятно, характеризуется повышенным риском развития негативных явлений в сравнении с прогнозируемым положительным результатом применяемой терапии [1, 2]. Медикаментозная ААТ, проводимая для первичной профилактики ФП у больных с МС с преждевременными предсердными комплексами, как правило, используется у пациентов при выявлении, например, высокого и очень высокого риска развития ФП, в частности, от нескольких месяцев до года [2]. С другой стороны, отсутствие изменения степени риска развития ФП у больных с МС, согласно полученным данным, определяемого на основании использования модели риск-стратификации CHARGE-AF, несмотря на использование ААТ, вероятно, является основанием для проведения, например, параллельно с приемом противоаритмических средств, коррекции потенциально модифицируемых факторов, в частности, такого независимого предиктора развития этой аритмии, как ожирения [1, 2], а также отказ от табакокурения и т. д.

У всех больных с МС, наряду с положительным результатом проведения МК, использованной в качестве первичной профилактики ФП, при применении этого метода наблюдалось уменьшение размеров камер сердца, дисфункции ЛЖ, значений ИМТ и  $R_{\text{CHARGE-AF}}$ .

Положительный эффект применения МК у больных с МС наблюдался в результате, во-первых, за счет уменьшения постнагрузки, дисфункции ЛЖ и объема левого предсердия как вследствие снижения объема циркулирующей крови в результате регрессии ИМТ, эпикардальной жировой ткани, так и расширения артериол [1, 2, 3, 12], во-вторых, за счет накопления защитных стресс-белков, увеличения активности простагландинов, ограничивающих активность симпатико-адренергической системы, повышая устойчивость кардиомиоцитов к повреждающему действию продуктов «оксидативного стресса», устраняя «аритмогенный субстрат» развития ФП [1, 2, 12].

В перспективе для первичной профилактики ФП у больных с МС, вероятно, можно использовать сочетанное применение медикаментозной ААТ и МК, которая станет предметом для дальнейшего изучения.

## Заключение

При проведении медикаментозной ААТ и МК, используемых у больных с МС в качестве первичной профилактики ФП при выявлении риска ее возникновения течение одного года после обследования, позволило в среднем в 3 раза снизить ее развитие в сравнении с применением коррекции потенциально модифицируемых факторов, таких, как АД, содержания глюкозы и липидов крови. МК может быть использована у всех пациентов с МС, так как ее применение способствует улучшению структурно-функциональных характеристик сердца, уменьшению ИМТ, класса хронической сердечной недостаточности, риска развития ФП. Также этот метод безвреден, и положительный эффект его применения для первичной профилактики этой аритмии сопоставим с медикаментозной ААТ. Увеличение прогностического индекса развития ФП у больных с МС в сравнении с исходными данными в динамике наблюдения, а также, в частности, при выявлении его значений 1,5 ед и более может стать потенциальным позитивным доклиническим критерием, отражающим эффективность проводимой первичной профилактики этой аритмии не только при использовании медикаментозной ААТ и МК, но и, возможно, других методов лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.



## Литература / References

1. Vyas V., Lambiase P. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019. 8 (1): 28–36. <http://doi:10.15420/aer.2018.76.2>
2. Shamloo A. S., Dagres N., Arya A., Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med.* 2019. 57 (2): 99–109. doi: 10.2478/rjim-2018-0045
3. Golub Ya. V. Physiological Mechanisms of the Effect of Modulated Kinesotherapy on the Circulatory System. *Human Physiology.* 2002. 28(6): 747–752. Russian [Голуб Я. В. Физиологические механизмы влияния модулированной кинезотерапии на систему кровообращения. *Физиология человека.* 2002. 28(6): 747–752]. <https://doi.org/10.1023/A:1021172927503>
4. Olesin A. I., Litvinenko V. A., Shlapakova A. V., Konstantinova I. V. Estimation of atrial fibrillation risk development in patients with metabolic syndrome during atrial extrasystole registration. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2016. 4(11): 17–27. Russian [Олесин А. И., Литвиненко В. А., Шлапакова А. В., Константинова И. В. Оценка риска развития фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом при регистрации предсердной экстрасистолии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016. 4(11): 25–34]. doi: 10.15829/2311-1623-4-11
5. Alonso A., Krijthe B. P., Aspelund T., et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc.* 2013. 2(2): e000102. doi: 10.1161/JAHA.112.000102
6. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Litvinenko V. A., Shlapakova A. V. A method for predicting the effectiveness of modulated kinesotherapy as primary prevention of atrial fibrillation in patients with atrial extrasystole. Patent RU № 2667827, publ. 24.09.2018, Bul. № 27. Russian [Олесин А. И., Константинова И. В., Литвиненко В. А., Шлапакова А. В. Способ прогнозирования эффективности модулированной кинезотерапии в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий у больных с предсердной экстрасистолией. Патент РФ № 2667827, опубл. 24.09.2018, Бюл. № 27]. <http://www.findpatent.ru/patent/266/2667827.html>
7. Varma N., Cyqankiewicz I., Terakhia M. et al. 2021 ISHNE/HRS/EHRA/APHR collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals. From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *J Arrhythm.* 2021. 37(2): 271–319. doi: 10.1002/joa3.12461
8. Wu Y., Xie Z., Liang W. et al. Usefulness of CHADS2, R2CHADS2, and CHA2DS2-VASc scores for predicting incident atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction patients. *ESC Heart Fail.* 2021; 8(2): 1369–1377. doi: 10.1002/ehf2.13217
9. Boriani G., Palmisano P., Malvasi V. L. et al. Clinical Factors Associated with Atrial Fibrillation Detection on Single-Time Point Screening Using a Hand-Held Single-Lead ECG Device. *J Clin Med.* 2021; 10(4): 729. doi: 10.3390/jcm10040729
10. Himmelreich J. C. L., Veeler L., Lucassen W. A. M. et al. Prediction models for atrial fibrillation applicable in the community: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2020; 22 (5): 684–694. doi: 10.1093/europace/euaa005
11. Himmelreich J. C. L., Lucassen W. A. M., Harskamp R. E. et al. CHARGE-AF in a national routine primary care electronic health records database in the Netherlands: validation for 5-year risk of atrial fibrillation and implications for patient selection in atrial fibrillation screening. *Open Heart.* 2021. 8(1): e001459. doi: 10.1136/openhrt-2020-001459
12. Bo B., Zhou Y., Zheng Q., Wang G., Zhou K., Wei J. The Molecular Mechanisms Associated with Aerobic Exercise-Induced Cardiac Regeneration. *Biomolecules.* 2021.11(1): 19. <http://doi:10.3390/biom11010019>