

Использование в качестве первичной профилактики фибрилляции предсердий коррекции потенциально модифицируемых предикторов ее развития у коморбидных пациентов с абдоминальным ожирением. Проспективное исследование

Олесин А.И.¹, Константинова И.В.¹, Тютелева Н.Н.¹, Иванов В.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия.

² СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Россия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Олесин Александр Иосифович, д-р мед. наук, профессор 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, ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0003-3350-3088

Тютелева Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО «Северо-западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: 0000-0002-9083-8944

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

Цель исследования — определить роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) формирования фибрилляции предсердий (ФП) на ее первичное развитие у коморбидных больных с абдоминальным ожирением (АО) и внеочередными предсердными комплексами (ВПК) при выявлении высокого риска возникновения этой аритмии.

Материал и методы. Наблюдалось 489 коморбидных больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем $67,9 \pm 0,7$ лет). После обследования у всех больных был выявлен 3-летний потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП. Всем больным предлагалась коррекция потенциально модифицируемых ФР развития ФП (нормализация массы тела, АД,

уровня глюкозы и липидов крови и т.д.) до достижения их целевых значений, а также отказ от табакокурения, устранение гиподинамии и т.д. Конечной точкой наблюдения стало сохранение синусового ритма или регистрация ФП.

Результаты. Все больные были распределены на две группы. Первую группу составили 278 (56,85%) больных с неполной коррекцией ФР, во вторую группу вошли 95 (19,43%) — с достигнутыми целевыми значениями всех потенциально модифицируемых ФР формирования ФП. Остальные пациенты, без коррекции ФР, были включены в контрольную группу. По полу, возрасту, коморбидным заболеваниям, ФР развития ФП достоверного различия между группами выявлено не было.

У всех больных первой, второй и контрольной группы в течение первого года наблюдения после включения в исследование частота развития первых эпизодов ФП (пароксизмальной и персистирующей форм) достоверно не различалась и составила 92,68%, 85,29% и 93,54% соответственно. У больных второй группы, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР на протяжении 2-х лет и более, отношение фактического к прогнозируемому развитию ФП в течение 2-го и 3-го года наблюдения, составило 57,58% и 14,29% соответственно.

Заключение. У коморбидных больных с АО и ВПК снижение фактического возникновения ФП, в сравнении

с прогнозируемым, наблюдалось только у пациентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых ФР ее развития, достигших целевых значений, при их сохранении в течение 2-х и более лет.

Ключевые слова: первичная профилактика фибрилляции предсердий, использование коррекции потенциально модифицируемых факторов риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 29.10.2022

Принята: 30.01.2023



Для цитирования: Олесин А.И., Константинова И.В., Тютелева Н.Н., Иванов В.С. Оценка использования комплексной коррекции потенциально модифицируемых предрасполагающих факторов развития первичной фибрилляции предсердий у коморбидных пациентов с абдоминальным ожирением и высоким риском ее возникновения. Проспективное исследование. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023. 37(11): 35-44. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-35-44

Primary prevention of atrial fibrillation with the correction of its potentially modifiable risk factors in comorbid patients with abdominal obesity for its primary prevention. Prospective study

Olesin A.I.¹, Konstantinova I.V.¹, Tyuteleva N.N.¹, Ivanov V.S.²

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

² "Elizavetinskaya Hospital", Saint Petersburg, Russia.

AUTHORS

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

Natalya N. Tyuteleva, M.D., Ph.D., assistant professor of the Department of Internal Medicine and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy 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.

Objective. To assess the role of the improvement of potentially modifiable risk factors (RF) for the primary development of atrial fibrillation (AF) in comorbid patients with abdominal obesity (AO) and atrial premature complexes (APCs) with high risk of the development of this arrhythmia.

Materials and methods. The study included 489 patients with AO and APCs aged from 58 to 72 years ($67,9 \pm 0,7$ years on average). After the examination, a 3-year prognostic time range for the development of AF was established for all patients. All study participants underwent the correction of potentially modifiable risk factors of AF (body mass, blood pressure, glucose and blood lipid levels, etc.) until target values have been reached, as well as smoking cessation, physical activity, etc. The study endpoint was the sinus rhythm preservation or AF manifestation.

Results. All study participants were divided into two groups. Group 1 included 278 (56,85%) patients with insufficient RF correction, group 2 included 95 (19,43%) patients who achieved target values of all potentially modifiable RFs of AF. Patients without RF correction were included into the control group. Studied groups did not differ significantly by sex, age, comorbid diseases, risk factors for the development of AF.

Patients from all groups did not differ significantly by the incidence of AF (paroxysmal and persistent forms) during the first year of follow-up, and had AF in 92.68%, 85.29%

and 93.54% of cases, respectively. Patients from group 2, who maintained the achieved target values of potentially modifiable RFs for 2 years or more, had 57.58% and 14.29% actual and predicted AF development ratio during the 2nd and 3rd year of observation, respectively.

Conclusion. The decrease of actual AF compared to predicted AF was observed only in patients with AO and APCs with complex correction of all potentially modifiable AF RFs who reached RF's target values and maintained them for over 2 years.

Keywords: primary prevention of atrial fibrillation, correction of potentially modifiable risk factors for the development of atrial fibrillation, correction of potentially modifiable risk factors as primary prevention of atrial fibrillation.

Conflict of interests: None declared.

Received: 29.10.2022

Accepted: 30.01.2023

For citation: Olesin A. I., Konstantinova I. V., Tyuteleva N. N., Ivanov V. S. The correction of potentially modifiable risk factors of atrial fibrillation in comorbid patients with abdominal obesity for its primary prevention. Prospective study. International Heart and Vascular Disease Journal. 2023. 37 (11): 35-44. doi: 10.24412/2311-1623-2023-37-35-44

Список сокращений

АД	— артериальное давление
АО	— абдоминальное ожирение
ВПК	— внеочередные предсердные комплексы
Е/А	— соотношение максимальных скоростей тока крови через митральный клапан в период диастолы левого желудочка (Е) и предсердной систолы (А)
ИМТ	— индекс массы тела
КДОЛП	— конечный диастолический объем левого предсердия
ОШ	— отношение шансов

ПВДРФП	— потенциально-прогностический временной диапазон развития фибрилляции предсердий
СД	— сахарный диабет
ФВЛЖ	— фракция выброса левого желудочка
ФП	— фибрилляция предсердий
ФР	— факторы риска
ЭКГ	— электрокардиограмма
FiP-R	— фильтрованный зубец Р сигнал-усредненной ЭКГ предсердий
Pd	— дисперсия волны Р
PI	— прогностический индекс развития фибрилляции предсердий

Введение

Совокупность абдоминального ожирения (АО), артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), дислипидемии, гиподинамии характеризуют наличие у пациента высокого потенциального «кардио-метаболического» риска развития различных заболеваний кардиоваскулярной системы, в том числе

фибрилляции предсердий (ФП) [1, 2]. Основными причинами развития ФП у коморбидных больных с АО можно считать формирование нарушений внутрисердечной гемодинамики, в частности, возникновение дисфункции левого желудочка, дилатации предсердий и т. д., а также — воздействие на миокард профиброгенных медиаторов воспаления (галек-

тина-3, трансформирующего фактора роста В1 и т.д.) в результате увеличения объема эпикардиальной жировой ткани [3–5]. В последние годы, используя модель динамического наблюдения коморбидных больных с АО, включающей анализ параметров сигнал-усредненной ЭКГ, дисперсии зубца P(Pd), количество и характер внеочередных предсердных комплексов (ВПК), были выявлены пациенты с высоким 3-летним риском развития первичной ФП и определением вероятного временного диапазона ее возникновения [5].

Изменение риска развития первичной ФП при проведении коррекции отдельных потенциально модифицируемых факторов ее формирования достаточно хорошо изучено на основании использования различных риск-стратификаций у коморбидных пациентов с АО без регистрации ВПК [6]. Однако влияние комплексной коррекции потенциально модифицируемых факторов риска (ФР) возникновения ФП на ее первичное формирование у коморбидных больных с АО и ВПК с учетом потенциально-прогностического временного интервала развития этой аритмии в клинической практике по данным проспективного исследования в литературе не обнаружено.

Цель исследования — определить роль комплексной коррекции потенциально модифицируемых ФР формирования ФП на ее первичное развитие у коморбидных больных с АО и ВПК при выявлении высокого риска возникновения этой аритмии.

Материал и методы

Наблюдалось 489 больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем $67,9 \pm 0,7$ лет). Количество мужчин и женщин составило 198 (40,49%) и 291 (59,51%) соответственно ($p > 0,05$).

У 415 (84,87%) больных была выявлена гипертоническая болезнь, у 328 (67,08%) — СД, у 109 (22,29%) — хроническая обструктивная болезнь легких, у 427 (87,32%) — гиперлипидемия, у 334 (68,30%) — табакокурение, 409 (83,64%) — гиподинамия.

Всем больным после проведения клинико-лабораторного, эхокардиографического обследования, суточного мониторирования ЭКГ, регистрации сигнал-усредненной ЭКГ и т.п. определяли критерии включения в исследование. Методики и аппаратное обеспечение для определения сократительной способности и дисфункции левого желудочка, объемов камер сердца, а также длительности фильтрованного зубца P сигнал-усредненной ЭКГ (FiP-P), Pd, прогностического индекса развития ФП

(PI) описаны ранее [5]. Диагностика АО, индекса массы тела (ИМТ), гиподинамии, функционального класса сердечной недостаточности (6-минутный тест), среднего АД проводилась по общепринятым критериям [1, 2].

На основании анализа предсердных эктопий рассчитывался PI по формуле:

$$PI = (A+B) \times (C \div N),$$

где PI — прогностический индекс развития ФП, A и B — длительность FiP-P и Pd, определенных по данным сигнал-усредненной ЭКГ предсердий и суточного мониторирования ЭКГ соответственно (в м/с), C — линейное отклонение скорректированного интервала сцепления белее чем в 20 преждевременных предсердных сокращениях, N — количество внеочередных суправентрикулярных комплексов, использованных для исследования, выраженное как их число/час [5].

Трехлетний риск возникновения первичной ФП определялся при выявлении $PI \leq 8$ единиц. В дальнейшем PI оценивался в динамике наблюдения с интервалом 1–3 месяца. При уменьшении значений этого показателя в сравнении с исходными данными и при последующем обследовании, рассчитывался потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП (ПВДРФП) (в месяцах) по формуле:

$$\text{ПВДРФП} = [PI_1 - 0,01] \div [PI_1 - (PI_2, PI_3, \text{ и т. д.})] \times I,$$

где ПВДРФП — потенциально-прогностический временной диапазон развития ФП, PI_1 — значения PI после первого исследования, PI_2 , PI_3 , и т.д. — значения PI_2 , PI_3 соответственно при 2–3 и последующих исследованиях, 0,01 — значения PI, при которых наблюдается развитие спонтанных приступов ФП, I — интервал в месяцах между первым и последующими (2–3 и т.д.) исследованиями [5]. Затем расчетный ПВДРФП сопоставлялся с фактическим развитием ФП.

Критериями включения стали: наличие синусового ритма, выявление ≥ 100 ВПК за сутки наблюдения [2, 7], хронической сердечной недостаточности I–II функционального класса по NYHA, отсутствие регистрации ФП при проведении не менее 4–5 процедур 1–3 суточного мониторирования ЭКГ не реже 1 раза в 1–2 недели на протяжении 2–3 месяцев, с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ($\geq 54\%$) [2, 7], 3-летним риском развития ФП с определением ПВДРФП [5], информированного согласия боль-

ного на проводимое обследование и лечение. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Из исследования исключались больные с миокардитами, кардиомиопатиями, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, пороками, различными клиническими формами ишемической болезни сердца, злоупотребляющие алкоголем.

Всем больным предлагалась коррекция потенциально модифицируемых ФР развития ФП. Целевыми значениями коррекции модифицируемых факторов значились: уменьшение ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и/или окружности талии $\leq 80 \text{ см}$ и $\leq 94 \text{ см}$ у женщин и мужчин соответственно, АД $\leq 139/89 \text{ мм рт.ст.}$, но не ниже $130/80 \text{ мм рт.ст.}$ [1], содержания общего холестерина и триглицеридов плазмы крови $\leq 5,2 \text{ ммоль/л}$ и $\leq 1,7 \text{ ммоль/л}$ соответственно; холестерина липопротеидов низкой плотности плазмы крови $\leq 1,4 \text{ ммоль/л}$; глюкозы крови натощак $\leq 5,8 \text{ ммоль/л}$, увеличение холестерина липопротеидов высокой плотности плазмы крови $\geq 1,0 \text{ ммоль/л}$ у мужчин и $\geq 1,2 \text{ ммоль/л}$ у женщин [1]. Всем больным была рекомендовано использование диеты, регулярных аэробных физических нагрузок (продолжительностью 150 минут и более в неделю), отказ от табакокурения, а также для нормализации АД, содержания глюкозы и липидов крови использовались гипотензивные препараты (индапамид, телмисартан, вальсартан и т.д.), гипогликемические и гиполипидные средства (диета, метформин, эмпаглифлозин, лираглутид, статины и т.д.) [1]. Для устранения ВПК терапия фармакологическими антиаритмическими препаратами не проводилась. При появлении субъективного ощущения предсердной эктопии было рекомендовано использовать седативные средства, препараты калия (комбинация калий аспарагината и магния аспарагината и т.д.).

Оценка эффективности коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП определялась (в баллах) по формуле: $K \times D$, где K — равен «0» и «1» при отсутствии и неполной коррекции (не достигающих целевых величин) соответственно, «2» — при достижении целевых значений предикторов возникновения этой аритмии (в единицах), D — длительность сохранения скорректированных ФР после их модификации (в месяцах).

Наблюдение за больными продолжалось до 3-х лет. Регистрация ФП или сохранение синусового ритма стали конечной точкой исследования. Все исследования, включая суточное мониторирование ЭКГ, определение PI, расчет ПВДРФП проводились на синусовом ритме не реже 1 раза в 2–3 месяца,

регистрация ЭКГ — 1 раз в месяц. Контроль ИМТ, окружности талии, АД, глюкозы крови натощак проводился медперсоналом. Регулярный контроль частоты сердечных сокращений и АД пациенты выполняли самостоятельно не реже 2 раз в день, используя, как правило, бытовые тонометры. При выявлении нерегулярности пульса проводилась регистрация ЭКГ на смартфоне или при обращении в офис семейного врача, поликлинику и т.д. [2]. Возникновение ФП было основанием для назначения антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и др.) [2]. При появлении этой аритмии все исследования выполнялись после купирования первого приступа, причем в случае применения фармакологической кардиоверсии — через 5–7 периодов полувыведения противоаритмических препаратов, используемых для ее устранения.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации.

Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных были использованы средние величины и ошибка средних величин ($M \pm m$), среднеквадратичное отклонение (σ), 95% ДИ средних величин, критерии «t» Стьюдента, χ^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), использовалась линейная парная и ранговая (для непараметрических показателей) корреляции (r) Пирсона и Спирмена соответственно, а также сопоставление двух бинарных переменных оценивалось путем использования метода логистической регрессии с определением отношения шансов (ОШ) с помощью компьютерной программы «Statistica», версия 11.0.

Результаты

После включения в исследование у всех больных наблюдалось уменьшение PI в сравнении с исходными данными и при последующем наблюдении, обусловленное за счет уменьшения продолжительности интервала сцепления ВПК и его вариабельности (ОШ = 8,2), увеличения Pd (ОШ = 6,9) и количества экстрасистол (ОШ = 0,91).

Все больные, в зависимости от степени коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП, были распределены на две группы. Первую группу составили 278 (56,85%) больных с непол-

Таблица 1

Состояние клинико-инструментальных показателей, ПВДРФП у больных I и II группы при включении в исследование 1

Показатели	Контрольная группа n = 116	I группа n = 278	II группа n = 95
Возраст, годы	66,8 ± 0,63 (58,6–74,5)	65,9 ± 0,36 (59,7–73,6)	65,9 ± 0,8 (57,7–69,8)
Индекс массы тела, кг/м ²	36,5 ± 0,48 (30,8–43,7)	36,8 ± 0,32 (30,4–42,8)	35,8 ± 0,42 (31,5–39,4)
Окружность талии, см	128,2 ± 1,5 (106–149)	129,8 ± 1,1 (109–151)	130,2 ± 1,9 (105–148)
Глюкоза крови, ммоль/л	9,3 ± 0,4 (6,4–14,4)	9,3 ± 0,26 (6,6–13,8)	8,8 ± 0,8 (6,8–14,9)
Общий холестерин, ммоль/л	7,8 ± 0,1 (6,1–9,8)	8,0 ± 0,1 (6,5–10,9)	8,2 ± 0,2 (6,4–9,9)
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,7 ± 0,2 (3,6–5,9)	4,9 ± 0,1 (3,6–6,1)	4,5 ± 0,2 (3,2–5,6)
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,1 ± 0,1 (0,8–1,5)	0,9 ± 0,1 (0,7–1,6)	1,1 ± 0,5 (0,8–1,4)
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 0,1 (1,6–3,5)	2,3 ± 0,1 (1,3–3,6)	2,6 ± 0,2 (1,7–4,4)
Продолжительность регистрации абдоминального ожирения до начала коррекции, годы	39,3 ± 0,8 (29–52)	38,7 ± 0,8 (27–54)	14,1 ± 1,1* (8–20)
Потенциальный временной диапазон возникновения первичной ФП, месяцы	34,6 ± 2,1 (4–59)	35,2 ± 1,3 (6–58)	22,9 ± 1,2 (5–36)

Примечание. 1 — сверху $M \pm m$, внизу — 95% ДИ средних величин,

* — статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой, \diamond — II группы в сравнении с I (при $p < 0,05$).

ной их коррекцией, во вторую группу вошло 95 (19,43%) — с достижением целевых значений всех потенциально модифицируемых ФР, в том числе в результате соблюдения диеты, выполнения регулярных аэробных физических нагрузок, отказа от табакокурения. В контрольную группу вошли остальные пациенты без коррекции модифицируемых предикторов ФП.

При включении в исследование у больных второй группы в сравнении с первой и контрольной выявлено статистически достоверно меньшая про-

должительность регистрации АО до начала коррекции, в то время как остальные исследуемые показатели достоверно не различались (табл. 1, 2). Достоверного различия по полу, возрасту, частоте выявления гипертонической болезни, СД, хронической обструктивной болезни легких, табакокурения, гиподинамии у больных между первой и второй группами как между собой, так и в сравнении с контрольной выявлено не было.

У 164 (58,99%), 34 (35,79%), 62 (53,45%) больных первой, второй и контрольной группы соответ-

Таблица 2

Состояние клинико-инструментальных показателей у больных I и II группы при включении в исследование (А) и к концу прогнозируемого периода развития ФП или при ее возникновении (Б)[†]

Группы больных	Контрольная группа n = 116		I группа n = 278		II группа n = 95	
	А	Б	А	Б	А	Б
ФВ ЛЖ, %	61,84 ± 0,67 (54–69)	54,01 ± 0,68† (46–62)	61,54 ± 0,32 (55–68)	60,38 ± 0,35 (52–70)	61,47 ± 0,89 (54–68)	68,35 ± 0,91† (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 ²	31,78 ± 0,25 (28–33)	37,93 ± 0,57† (31–41)	31,54 ± 0,24 (29–35)	35,84 ± 0,23† (30–39)	31,43 ± 0,25 (28–34)	25,32 ± 0,43† (22–29)
Количество ВПК/ч	374 ± 6 (301–446)	597 ± 22† (324–876)	384 ± 3 (311–467)	376 ± 8 (188–559)	384 ± 11 (297–462)	234 ± 16† (132–307)
Среднее АД, мм рт.ст.	117,1 ± 1,2 (103–131)	108,7 ± 0,9† (97–121)	118,1 ± 0,7 (102–132)	107,8 ± 0,5† (96–119)	118,9 ± 1,4 (104–131)	105,2 ± 1,3† (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)

Примечание. 1 — сверху $M \pm m$, внизу — 95% ДИ средних величин

† — статистически значимое различие показателей с исходными данными (при $p < 0,05$).

ственно ПВДРФП составил 6–12 месяцев ($p > 0,05$), у 56 (20,14%), 33 (34,74%), 36 (31,03%) — 13–24 месяцев ($p > 0,05$), а у остальных пациентов этих групп — от 25 до 36 месяцев ($p > 0,05$).

У 94 (33,81%) и 28 (29,47%) больных первой и второй группы сохранение достигнутых показателей сохранялось в течение 12 месяцев, 88 (31,65%) и 29 (30,53%) — 12–23 месяцев, а у остальных пациентов этих групп — более 24 месяцев. Достижение целевых значений потенциально модифицируемых факторов и их сохранение в течение более 2-х лет от начала коррекции коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции в течение менее 15 лет (ОШ = 12,8), выполнением регулярных аэробных физических нагрузок (ОШ = 10,9), соблюдением диеты (ОШ = 8,5), использованием агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида) (ОШ = 5,4), эмпаглифлозина (ОШ = 2,4).

У больных контрольной и первой группы соотношение (в%) фактического к прогнозируемому развитию первых эпизодов ФП составило 87,93% и 88,13% случаев соответственно ($p > 0,05$), в то время как у больных второй группы — 54,74% ($p < 0,05$) (табл. 3). У всех больных первой, второй и контрольной группы в течение первых двух лет наблюдения после включения в исследование частота развития ФП достоверно не различалась (см. табл. 3). У больных второй группы, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР на протяжении более 1 года, отношение фактического развития ФП к прогнозируемому в течение 2-го и 3-го года наблюдения, составило 57,58% и 14,29% соответственно (см. табл. 3). Летального исхода, развития инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений у наблюдавшихся больных не отмечалось.

У больных контрольной группы к концу прогнозируемого периода развития ФП или при ее возникновении наблюдалось достоверное снижение

ФВ ЛЖ, соотношения Е/А, среднего АД, выполнения 6-минутного теста и статистически значимое увеличение количества ВПК, индекса КДОЛП, а у больных первой группы наблюдалось только значимое снижение среднего АД, то время как остальные показатели в этих группах в сравнении с исходными данными достоверно не изменялись (см. табл. 2). У больных второй группы развитие ФП наблюдалось статистически значимое снижение среднего АД, индекса КДОЛП, количества ВПК, а также достоверное увеличение ФВ ЛЖ, Е/А, 6-минутного теста в сравнении с исходными данными (см. табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время известны различные предикторы развития ФП, такие как: дилатация левого предсердия, снижения ФВ ЛЖ, ухудшения спектра трансмитрального потока, выявление ВПК, патологических значений сигнал-усредненной ЭКГ, Pd и т.д. [8]. Для ранней диагностики ФП всем пациентам, особенно старше 65 лет при выявлении предикторов ее развития или тромбоэмболических осложнений, рекомендуется оценка регулярности пульса по принципу «пульс-скрининг-тест», определяя как пальпаторно, так и путем использования бытовых тонометров с последующей, при необходимости, регистрацией ЭКГ на смартфоне или при обращении в медицинские учреждения [2]. Для оценки риска развития первичной ФП у коморбидных пациентов было предложено не менее 25 риск-стратификаций, причем при их использовании точность пятилетнего прогнозирования колебалась в среднем от 20 до 50% [6]. Однако риск-стратификации и предикторы формирования ФП определяют наличие потенциального риска ее развития, но без определения конкретных сроков его реализации. В последние годы появились единичные работы по определению конкретных сроков регистрации ПВДРФП, основанных на модели динамического наблюдения за пациентами [5].

Таблица 3

Влияние коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП на развитие первых приступов этой аритмии у больных I и II групп¹

Продолжительность наблюдения после включения в исследование	Контрольная группа n = 116	I группа n = 278	II группа n = 95
От 6 до 12 месяцев	58/62 (93,54%)	150/164 (92,68%)	29/34 (85,29%)
От 13 до 24 месяцев	29/36 (80,56%)	47/56 (83,93%)	19/33(57,58%)* ^o
От 25 до 36 месяцев	15/18 (83,33%)	48/58 (82,76%)	4/28 (14,29%)* ^o
Всего	102/116 (87,93%)	245/278 (88,13%)	52/95(54,74%)* ^o

Примечание. 1 — в числителе фактическое развитие ФП, в знаменателе — прогнозируемый ПВДРФП, % — соотношение фактического к прогнозируемому развитию ФП за период наблюдения; * — статистически значимое различие показателей при сопоставлении с контрольной группой, ^o — II группы в сравнении с I (при $p < 0,05$).

Наблюдалось 489 коморбидных больных с АО и ВПК в возрасте от 58 до 72 лет (в среднем — $67,9 \pm 0,7$ лет).

У пациентов с избыточным ИМТ наблюдается «парадокс ожирения»: у больных с АО отмечается минимальная вероятность летального исхода в результате развития различных кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений [2]. Сходные данные были получены в настоящем исследовании.

В настоящее время известно, что предсердная эктопия, обусловленная триггерными механизмами, например, задержанной постдеполяризацией, обычно связана с гиперполяризацией клеточных мембран кардиомиоцитов в пределах 60–70 mV, что косвенно отражает потенциально обратимый характер нарушений их функции, причем ее индукция может являться результатом стресса, вегетативного или электролитного дисбаланса и т.д., а после устранения причины, ВПК, как правило, купируются [8]. В большинстве случаев ВПК, обусловленные развитием этими механизмами, расцениваются как суправентрикулярная эктопия с благоприятным прогнозом, обычно не нуждающаяся в использовании антиаритмической терапии, кроме наличия субъективного ощущения экстрасистолии [2, 8]. Между тем, при дальнейшей гиперполяризации мембран миокардиоцитов, например, в пределах 50–60 mV, отмечается локальное замедление распространения возбуждения с явлениями Венкебаха и формированием в этой области однонаправленного блока проведения, приводящего к возникновению устойчивой петли «*re-entry*» и/или эктопического очага. Возникновение этого механизма связано с более глубокими метаболическими нарушениями и/или в результате органического поражения миокарда, например, воспаления [8]. Устойчивая и/или рецидивирующая наджелудочковая экстрасистолия, вызванная этими механизмами, может самостоятельно или опосредованно индуцировать развитие участков миокарда с неравномерной рефрактерностью, вызывая формирование анатомического субстрата в предсердиях, предрасполагающего появлению первичной ФП, а также «предсердной аритмогенной кардиомиопатии» [2, 8–11].

В настоящем исследовании, после определения 3-летнего риска развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК, при уменьшении Р1 в динамике наблюдения рассчитывался ПВДРФП не реже 1 раза в 2–3 месяца. Снижение значений Р1 в сравнении с исходными данными и при последующем наблюдении было обусловлено за счет уменьшения вариабельности интервала сцепления ВПК,

увеличения Рd и в меньшей степени — количества экстрасистол, что, вероятно, отражает формирование субстрата ФП [10, 11]. Следует отметить, что низкую вариабельность интервала сцепления ВПК, косвенно подтверждают механизмы «*re-entry*» и/или формирование патологического эктопического очага, а большие значения этого показателя — наличие триггерных механизмов [8, 10, 11].

Согласно полученным данным, у 89,31% развития ФП у коморбидных больных с АО и ВПК, несмотря на рекомендации по осуществлению «здорового образа жизни», практически отсутствовала или отмечалась неполная коррекция всех потенциально модифицируемых ФР развития ФП, в то время как у остальных — корригируемые предикторы достигли целевых значений. Сохранение в течение 2-х лет и более достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР возникновения ФП в основном коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции менее 15 лет и в несколько меньшей степени — с выполнением регулярных аэробных физических нагрузок, соблюдением диеты и использованием гипогликемических препаратов (агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и эмпаглифлозина).

Результаты исследования показали, что при развитии ФП у коморбидных больных с АО и ВПК соотношение (в%) фактического к прогнозируемому развитию первых приступов ФП у пациентов без и с неполной коррекцией ФР развития этой аритмии достоверно не различалось и составило 87,93% и 88,13% случаев соответственно.

В течение первого года наблюдения как у коморбидных больных с АО с сохранением целевых значений потенциально модифицируемых ФР развития ФП, так и у пациентов без или с неполной их коррекцией, частота развития этой аритмии достоверно не различалась, составив 85,29%, 93,54% и 92,68% соответственно.

У коморбидных больных с АО и ВПК, при сохранении достигнутых целевых значений потенциально модифицируемых ФР развития ФП на протяжении 2-х лет и более, отношение фактического к прогнозируемому ее возникновению в течение 2-го и 3-го года наблюдения составило 57,58% и 14,29% соответственно.

У коморбидных больных с АО и ВПК «отсроченный эффект» влияния коррекции потенциально модифицируемых ФР развития ФП, проявляющийся в течение 2-го и 3-го года наблюдения после достижения их целевых значений, вероятно, связан, во-первых, с тем, что, по-видимому, ВПК

могли регистрироваться неопределенно долго до включения в исследование, индуцируя возникновение зон миокарда предсердий с дисперсией проводимости и рефрактерности и/или формирование множественных эктопических очагов [7, 9], во-вторых, у пациентов с АО за счет достаточно медленного регрессирования избыточного объема эпикардиальной жировой ткани, в-третьих, в результате пролонгированного эффекта при использовании агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутида), эмпаглифлозина, приводящие к уменьшению выделения профиброгенных медиаторов продуктов воспаления эпикардиальной жировой ткани у коморбидных пациентов с СД и АО [4, 12].

Всем пациентам с АО показана комплексная коррекция потенциально модифицируемых ФР развития ФП, достигающих целевых значений, а также модификация образа жизни, включающая соблюдение диеты, выполнение регулярных аэробных физических нагрузок, отказ от табакокурения и т.д. Согласно полученным данным, у 12,47% коморбидных больных с АО и ВПК, при выявлении 3-летнего потенциально-прогностического временного интервала возникновения первичной ФП, положительный эффект коррекции потенциально модифицируемых ФР ее развития наблюдался при сохранении целевых значений скорректированных показателей на протяжении 2-х лет и более. Определение объема и характера терапии, используемой в качестве первичной профилактики ФП, у этой категории пациентов, особенно без или с неполной коррекцией потенциально модифицируемых ФР ее развития, является предметом дальнейшего изучения. Возможно, у коморбидных больных с АО и ВПК без или с неполной коррекцией потенциально модифицируемых ФР ФП при выявлении 3-летнего ПВДРФП методом выбора, в качестве первичной профилактики этой аритмии,

может быть использована медикаментозная противоаритмическая терапия [7, 13, 14]. Однако у этих пациентов при длительном приеме антиаритмических препаратов потенциальный риск развития негативных явлений может превышать прогнозируемый положительный результат лечения [7, 14]. С другой стороны, при выявлении 3-летнего ПВДРФП у коморбидных больных с АО и ВПК, с сохранением целевых значений достигнутых потенциально модифицируемых ФР развития ФП, в течение первого года наблюдения, в качестве первичной профилактики ее возникновения, вероятно, показано применение фармакологической противоаритмической терапии, представленной, например, бета-адреноблокаторами, или использование других методов лечения [7, 13]. В дальнейшем, через год, продолжение антиаритмической терапии, при сохранении целевых значений скорректированных показателей, у этих пациентов, по-видимому, зависит от оценки ПВДРФП.

Заключение

У коморбидных больных с АО, ВПК и 3-летним ПВДРФП снижение возникновения фактического к прогнозируемому развитию первичной ФП наблюдалось только у пациентов с комплексной коррекцией всех потенциально модифицируемых ФР ее формирования, при условии сохранения их целевых значений на протяжении 2-х и более лет. Достижение целевых значений потенциально модифицируемых ФР возникновения ФП в основном коррелировало с продолжительностью регистрации АО до начала коррекции менее 15 лет и в несколько меньшей степени — с выполнением регулярных аэробных физических нагрузок, соблюдением диеты.

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

Литература / References

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., Melnichenko G. A., Mazurina N. V., Andreeva E. N., Bondarenko I. Z. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines «Management of obesity and its comorbidities». *Obesity and metabolism*. 2021;18(1):5-99. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., Мельниченко Г. А., Мазурина Н. В., Андреева Е. Н., Бондаренко И. З. и соавт. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18 (1): 5-99). doi: 10.14341/omet12714
2. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 11th ed. Zipes D. P., Libby P., Bonow R. O. et al., Elsevier Science. 2018. 5174 p.
3. Druzhilov M. A., Beteleva Yu. E., Druzhilova O. Yu., Andreeva E. S., Kuznetsova T. Yu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):35-39. Russian (Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Дружилова О. Ю., Андреева Е. С., Кузнецова Т. Ю. Роль эпикардиального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):35-39). doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39
4. Mazur E. S., Mazur V. V., Bazhenov N. D., Kolbasnicov S. V., Nilova O. V. Epicardial obesity and atrial fibrillation: emphasis on atrial fat depot. *Obesity and metabolism*. 2020;17(3):316-

325. Russian (Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д., Колбасников С. В., Нилова О. В. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо. Ожирение и метаболизм. 2020;17(3):316–325). doi: 10.14341/omet12614
5. Olesin A. I., Konstantinova I. V., Vladimir S. Ivanov S. V. Patients with metabolic syndrome and premature atrial contractions: predicting the atrial fibrillation onset. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(2): 75-83. Russian (Олесин А.И., Константинова И. В., Иванов В. С. Больные метаболическим синдромом с внеочередными предсердными комплексами: оценка временного диапазона возникновения фибрилляции предсердий при выявлении потенциального риска ее развития (проспективное исследование). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(2): 75-83). doi: 10.23946/2500-0764-2022-7-2-75-83
6. Isakadze N., Pratik B., Sandesara B., Patel R., Baer J., Isadinso I. et al. Life's Simple 7 Approach to Atrial Fibrillation Prevention. *J Atr Fibrillation*. 2018;11(3): 2051-2058. doi:10.4022/jafib.2051
7. 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. Russian (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
8. Nattel P.S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular Basis of Atrial Fibrillation Pathophysiology and Therapy: A Translational Perspective. *Circ Res*. 2020;127(1):51-72. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316363
9. Mason F., Pronto J.R.D., Alhussini K., Maask C., Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020; 115(6): 72-78. doi: 10.1007/s00395-020-00827-7
10. Goette A., Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10):2605. doi: 10.3390/cells10102605
11. Al-Kaisey A.M., Parameswaran R., Kalman J.M. Atrial Fibrillation Structural Substrates: Aetiology, Identification and Implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(3): 113–120. doi: 10.15420/aer.2020.19
12. Ernault A. C., Meijborg V. M.F., Coronel R. Modulation of Cardiac Arrhythmogenesis by Epicardial Adipose Tissue: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2021;78:1730–1745. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.037
13. 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
14. Zheng Y., Xie Z., Li J. et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and its individual components with risk of atrial fibrillation in different populations. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):90-101. doi: 10.1186/s12872-021-01858-1