

На правах рукописи

ДЕДУХ ЕЛИЗАВЕТА ВИКТОРОВНА

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ
НА ОСНОВАНИИ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена на базе отделения электрофизиологических рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Артюхина Елена Александровна

Официальные оппоненты:

1. **Чапурных Александр Васильевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации;

2. **Филатов Андрей Геннадьевич** - доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии, заведующий отделением рентгенхирургической и интраоперационной диагностики и лечения аритмий (ОРХИДЛА) федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2022 г. в __ : часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и на сайте www.vishnevskogo.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г

Ученый секретарь диссертационного совета: доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

Актуальность темы исследования.

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее часто встречающаяся аритмия в мире. Ежегодно растет количество смертей и инвалидизации населения в результате осложнений фибрилляции предсердий. Поэтому крайне важным является поиск оптимальной стратегии лечения ФП. Для успешного лечения и выбора правильной тактики необходимо понимание патогенеза заболевания. Однако на сегодняшний день не существует единого мнения, раскрывающего патогенез фибрилляции предсердий.

Современные исследования сообщают о главных звеньях патогенеза – это структурное ремоделирование, способное поддерживать фибрилляцию предсердий, и триггеры, инициирующие фибрилляцию предсердий.

Первая линия терапии при оперативном лечении ФП – это изоляция устьев легочных вен, то есть ликвидация триггерной активности. Однако, несмотря на ликвидацию триггера у ряда пациентов сохраняется аритмия. Возможно, рецидивы аритмии связаны с другим звеном патогенеза – структурным ремоделированием. Основой структурного ремоделирования левого предсердия является фиброз.

В настоящее время известно несколько методов диагностики фиброза, как основного компонента структурного изменения миокарда предсердий. Магнитно-резонансная томография сердца с гадолинийсодержащим контрастным препаратом является золотым стандартом визуализации фиброза, однако она малодоступна, и в настоящее время нет стандартизированного протокола сканирования. Другими методами визуализации являются морфологическое исследование, ультразвуковое исследование сердца и электроанатомическое картирование. Биопсия миокарда предсердий сопряжена с высокими рисками травматизации предсердия, а метод ультразвуковой диагностики является недостаточно точным. Исходя из этого, метод электроанатомического картирования в настоящее время является безопасным и доступным в большинстве клиник, выполняющих интервенционное лечение ФП.

Фиброз ассоциирован с повышенным риском развития инсульта [Vlachos K. et al., 2017], сердечной недостаточности и/или её прогрессирования, а также с повышенной частотой рецидивов фибрилляции предсердий после катетерного лечения [Verma A. et al., 2005]. У больных с выраженным фиброзом миокарда левого предсердия (ЛП), определенного по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, было зарегистрировано 100% рецидивов аритмии после интервенционного лечения [Marrouche N. et al., 2021].

Шкала Utah разработана на основании анализа данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) левого предсердия, проведенного с использованием гадолинийсодержащего контрастного препарата. Однако МРТ доступно не во всех клиниках, выполняющих интервенционное лечение ФП. Также МРТ имеет ряд ограничений, связанных с наличием у пациента имплантируемых устройств, таких как электрокардиостимуляторы, кардиовертеры дефибрилляторы и т.д. Поэтому появился ряд работ, предлагающих амплитудное картирование как альтернативу проведения МРТ с целью определения распространенности фиброза [Ling Z. et al., 2015; Malcolm-Lawes L. et al., 2013; Spragg D. et al., 2012]. Однако во всех ранее выполненных исследованиях не предлагалась ни альтернативная классификация, ни какое-либо «цифровое» выражение степени фиброза.

Из всего вышесказанного следует, что выявление структурного поражения миокарда левого предсердия поможет спрогнозировать эффективность оперативного лечения ФП, выбрать наиболее оптимальную стратегию лечения пациента. Определение предикторов нарушения структурной архитектуры миокарда левого предсердия поможет принять решение на догоспитальном этапе, что является социально значимым элементом в лечении пациентов.

Цель исследования:

Оценить эффективность катетерного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий на основании определения степени фиброза левого предсердия с использованием эндокардиального высокоплотного картирования левого

предсердия, определить предикторы структурных изменений миокарда левого предсердия.

Задачи исследования:

1. Разработать алгоритм оценки степени структурного изменения (фиброза) левого предсердия на основании данных высокоплотного эндокардиального картирования.
2. Оценить частоту рецидивов фибрилляции предсердий после катетерной аблации у пациентов с различной степенью фиброза левого предсердия.
3. Определить предикторы рецидива фибрилляции предсердий после интервенционного лечения фибрилляции предсердий.
4. Выявить клинические предикторы наличия распространенных зон низкоамплитудной активности в левом предсердии.
5. Сравнить распространенность фиброза и объем левого предсердия по данным МРТ и высокоплотного картирования.

Научная новизна исследования

До появления многополюсных катетеров картирование вызывало значительные трудности в определении зон фиброза в предсердии. Большой размер кончика картирующего катетера мог не зарегистрировать низковольтажные сигналы, что влияет на распространение зон фиброза по данным электроанатомической карты и затрудняет анализ структуры левого предсердия (ЛП), что может сделать неточным процесс картирования.

Наиболее точное картирование достигается с использованием новейших технологий высокоплотного картирования. Для реализации этой технологии используются многополюсные катетеры с микроэлектродами, расположенными на минимальном расстоянии друг от друга, что позволяет собрать множество точек одновременно.

Данная технология позволяет собрать до 500 точек за несколько сердечных циклов и более 20000 точек в течение всей процедуры. Такое количество точек картирования способствует созданию ультра-высокоточных моделей камер

сердца, что способствует сокращению времени процедуры и уменьшению лучевой нагрузки на оператора и пациента.

Впервые в России проведена оценка структурного ремоделирования левого предсердия по данным высокоплотного электроанатомического картирования. Выявлены предикторы распространенного фиброза левого предсердия. Определены пограничные значения распространенности фиброза левого предсердия, определенного по данным высокоплотного картирования достоверно влияющие на рецидив аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий.

Впервые в России выполнено сравнение данных магнитно-резонансной томографии с гадолиний содержащим контрастным препаратом с данными высокоплотного вольтажного картирования левого предсердия.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования разработан алгоритм оценки степени фиброза левого предсердия с использованием высокоплотного эндокардиального картирования, определить предикторы эффективности интервенционного лечения ФП.

Ожидаемые результаты характеризуются принципиальной научной новизной и соответствуют современному мировому уровню исследований в области клинической электрофизиологии сердца. Результаты исследования способствуют более эффективному лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, что станет значительным вкладом в предотвращение развития инсультов, хронической сердечной недостаточности и других осложнений ФП, что является серьезной медицинской и социальной проблемой.

Внедрение результатов исследования в практику

С 2019 года результаты диссертационного исследования Дедух Е.В. внедрены в клиническую практику отделения электрофизиологических и рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения аритмий ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а с 2020 года в клиническую

практику кардиохирургического отделения №40 ГКБ имени С.П.Боткина. Также они могут быть использованы в центрах, занимающихся катетерным лечением пациентов с фибрилляцией предсердий. Результаты диссертационной работы используются в лекционных материалах и при проведении практических и семинарских занятий ординаторов и курсантов по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с 2019 года. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры ангиологии, сердечно-сосудистой хирургии, эндоваскулярной хирургии и аритмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с декабря 2020 года.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Впервые в России создан алгоритм оценки степени фиброза по данным высокоплотного эндокардиального картирования, позволяющий прогнозировать вероятность рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения.
2. Области низкоамплитудной активности, занимающие более 20% поверхности левого предсердия, определенные по данным высокоплотного электроанатомического картирования, являются предиктором рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения.
3. Зоны фиброза, определенные на основании данных магнитно-резонансной томографии, коррелируют с областями низкоамплитудной активности, определенными по данным высокоплотного эндокардиального картирования, как в количественном, так и в топическом отношении.

Апробация материалов диссертации

Основные положения и результаты диссертации представлены и обсуждены на российских конференциях: IX Всероссийский съезд аритмологов «Аритмология без границ, от научной лаборатории к клиническим рекомендациям» (20-22 мая 2021 года),

Первые научные чтения, посвященные академикам А.В.Вишневскому и А.А.Вишневскому (7 декабря 2021 года),

Всероссийская конференция молодых ученых «Современные тренды в хирургии» (26 марта 2022),

а также на проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (25 января 2022).

Апробация работы состоялась 29 июня 2022 года на заседании Государственной экзаменационной комиссии по представлению научного доклада об основных результатах подготовленной научно-квалифицированной работы в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России.

Личный вклад автора

Все основные разделы диссертационной работы выполнены лично автором. Были самостоятельно определены основные направления исследования, проведен обзор зарубежной и отечественной литературы, проведен отбор пациентов на радиочастотную изоляцию устьев легочных вен. Автор осуществляла технологическую поддержку операций с использованием высокоплотного электроанатомического картирования, самостоятельно выполняла анализ карт ультравысокой плотности, данных МРТ с гадолинием. Также самостоятельно выполнен анализ полученных электроанатомических карт левого предсердия.

Впервые в России разработан алгоритм оценки степени фиброза по данным высокоплотного электроанатомического картирования, проведена оценка высокоплотных вольтажных карт левого предсердия с использованием разработанного алгоритма. Автором самостоятельно выполнено проспективное наблюдение за пациентами после интервенционного лечения. Полученные результаты были включены в базу данных. Самостоятельно автором проведена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов диссертационного исследования.

Соответствие диссертации паспортам специальностей

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки), охватывающей вопросы и проблемы обследования и лечения больных фибрилляцией предсердий.

Структура и объем работы

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, включает в себя 9 таблиц и 44 рисунка. Список литературы содержит 12 российских и 77 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время ведутся дискуссии о патогенезе ФП, однако существует наиболее распространенное мнение, о том, что в основе инициации ФП лежат триггеры, локализующиеся в ЛВ, а поддерживается ФП структурным ремоделированием. В начале XXI века проведены гистологические исследования на животных, в которых подтверждено наличие фиброза в предсердия животных, страдающих ФП [Everett T. et al., 2000]. Позднее были проведены исследования, изучающие фиброз у людей с ФП, сравнивались гистологические образцы ткани ушка ЛП у пациентов после операции «Лабиринт» с гистологическими образцами ушка ЛП, полученными при аутопсии у пациентов без аритмологического анамнеза. Выявлено массивное распространение коллагеновых волокон и фибробластов у пациентов, страдающих ФП [Saito T et al., 2007]. Проведен ряд исследований, анализирующих прочие кардиологические заболевания в контексте выявления структурных нарушений, однако все они лишь подтвердили наличие структурного ремоделирования ЛП у пациентов с ФП.

Далее с 2007 года начаты поиски неинвазивных методик выявления структурного ремоделирования предсердий как основного предиктора ФП. В крупном многоцентровом исследовании DECAF структурные изменения выявляли с помощью МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом [ElMaghawry M. et al, 2015; Han F. Et al., 2015]. В результате исследования предложена классификация фиброза по степеням:

I степень – менее 10% фиброза стенки левого предсердия;

II степень – 10% или более, но менее 20% фиброза стенки левого предсердия;

III степень – 20% или более, но менее 30% фиброза стенки левого предсердия;
IV степень - 30% или более фиброза стенки левого предсердия. [27; 38]

С течением времени возрастало количество интервенционных процедур, направленных на лечение ФП. В 2020 году катетерная изоляция устьев легочных вен рекомендована Европейским обществом кардиологов как первая линия терапии у пациентов с резистентной к антиаритмическим препаратам ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). В 2020 году катетерная изоляция устье легочных вен внесена в отечественные рекомендации по лечению ФП (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

Параллельно проводились исследования с использованием вольтажного электроанатомического картирования. Однако в них не было четкого разделения на степени, проводилась оценка объема структурного поражения миокарда ЛП и его влияния на результат катетерного лечения ФП. Все исследования с использованием электроанатомического картирования для оценки распространенности зон низкоамплитудной активности проводились с использованием 20-ти полюсного циркулярного катетера. Однако в современном мире появились технологии высокоплотного картирования, позволяющие применять многополюсные катетеры, способные собирать до 64 точек за один сердечный цикл. Исследований структуры миокарда ЛП с применением высокоплотного картирования до настоящего времени в Российской Федерации не проводилось.

Материал и методы исследования

В исследование включено 64 пациента, которые были консультированы в поликлинике ФГБУ «НМИЦ хирургии им.А.В.Вишневского», всем было рекомендовано катетерное лечение фибрилляции предсердий в период с сентября 2019 г. по октябрь 2021 г. Пациенты включались в исследование в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения пациентов

- Возраст более 18 лет;

- Наличие зафиксированной на электрокардиограмме (ЭКГ) фибрилляции предсердий;
- Показания для катетерной аблации;
- Наличие подписанного информированного согласия пациента на включение в клиническое исследование.

Критерии исключения пациентов

- Беременность или планируемая беременность в рамках сроков клинического исследования;
- Противопоказания к катетерной процедуре (пациенты в остром и подостром периоде инфаркта миокарда, а также с декомпенсированной сердечной недостаточностью, пациенты с декомпенсированными сопутствующими заболеваниями и т. д.);
- Ранее проводившееся интервенционное или хирургическое вмешательство на сердце;
- Наличие имплантируемых устройств;
- Клапанная патология сердца, требующая хирургической коррекции;
- Наличие признаков фрагментированного или флотирующего тромба в левом предсердии.

Исследование было одноцентровым, нерандомизированным, когортным, проспективным. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

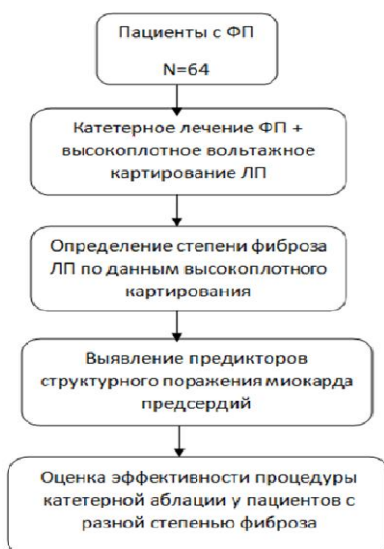


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Клиническая характеристика пациентов.

Всего в исследование включено 64 пациента с ФП (38 мужчин и 26 женщин), которым проводилось интервенционное лечение ФП с применением высокоплотного картирования ЛП.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов.

Характеристика пациентов	Показатель
Всего пациентов	64
Возраст, лет	58,4±11,8
Пол	
Мужчины, n (%)	38 (59,4%)
Женщины, n (%)	26 (40,6%)
Длительность аритмологического анамнеза, лет	5,5±3,9
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5±4,5
Артериальная гипертензия, n (%)	39 (60,9%)
Сахарный диабет, n (%)	13 (20,3%)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	28 (43,8%)
Фракция выброса левого желудочка, %	60,9±6,9
Объем левого предсердия, мл	144,9±40,1
Уровень креатинина, мкмоль/л	92,8±19,8
Длительность р-волны, мс	91,3±12,4
Перенесенная вирусная инфекция COVID-19, n (%)	24 (37,5%)
Вакцинация от COVID-19, n (%)	16 (25,0%)

Методы исследования

До интервенционной процедуры пациенты проходили обследование в объеме: общий и клинический анализы крови, общий анализ мочи, ЭХО-КГ, МСКТ ангиография ЛВ и ЛП, гастроскопия, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЧП-ЭХО-КГ, коронароангиография при наличии показаний. При выявлении противопоказаний к оперативному лечению пациенты были выписаны для нормализации показателей или исключены из исследования. Семерым пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография с гадолиний содержащим контрастным препаратом для проведения корреляционного анализа.

Интраоперационное картирование

Во время интервенционной процедуры перед катетерной аблацией пациенту выполнялось объемная реконструкция левого предсердия с построением высокоплотной вольтажной карты, содержащей не менее 10000 точек картирования. Далее проводился расчет распространенности зон низкоамплитудной активности для оценки степени структурного поражения миокарда левого предсердия по разработанному нами алгоритму.

Все пациенты были выписаны с рекомендациями явки на контрольные осмотры через 3,6 и 12 месяцев. На контрольном осмотре проводилась регистрация ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Также при появлении симптомов вне контрольных осмотров рекомендовалось проведение ЭКГ или суточного мониторирования ЭКГ. Регистрация пароксизма ФП длительностью более 30 секунд расценивалась как рецидив ФП.

Статистический анализ данных. Анализ статистических данных выполнялся с использованием программного обеспечения STATISTICA 10. Для качественных переменных показаны абсолютные частоты и процентное отношение к общему. Сравнения между группами проводились с помощью критерия Манна-Уитни. Для иллюстрации достоверности различий между группами представлены диаграммы размаха. Предикторы эффективности катетерной аблации ФП оценивались в модели логистической регрессии. С целью выявления значимости бинарной

модели классификации проведен логистический регрессионный анализ, где R^2 McF – коэффициент детерминации МакФаддена, иллюстрирующий качество бинарной модели. Связь площади фиброза ЛП с клиническими и инструментальными показателями оценивалась в моделях линейной регрессии. Двустороннее значение p менее 0,05 считалось статистически значимым во всех анализах.

Результаты исследования

Разработка алгоритма определения степени фиброза левого предсердия

Впервые в России нами был разработан алгоритм оценки степени фиброза ЛП по данным высокоплотного электроанатомического картирования. Данный алгоритм позволяет оценивать степень фиброза ЛП на основании данных о распространенности зон низкоамплитудной активности в ЛП. Оценка степени распространения низкоамплитудной активности проводилась следующим образом:

1. После построения высокоплотной вольтажной карты, содержащей более 10000 точек картирования, выполнялось разделение предсердий одной плоскостью на 2 части с использованием инструмента «Reset Clipping Plane»
2. Далее проводилось измерение общей площади поверхности последовательно каждой половины предсердия. После чего суммировались полученные результаты (рисунок 2).

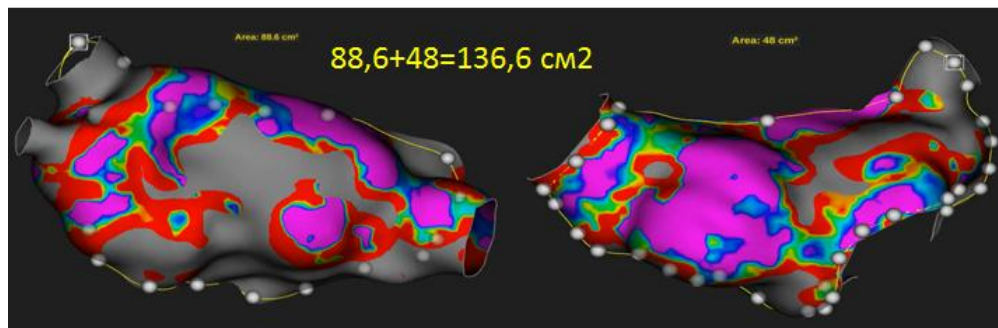


Рисунок 2. Электроанатомическая вольтажная карта левого предсердия. Использование инструмента «Reset Clipping Plane». Рассчитана площадь поверхности двух половин предсердия и определена общая площадь, равная 136,6

см3. Фиолетовым цветом окрашены зоны, где амплитуда сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала от 0,5 до 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ.

3. С использованием инструмента «Area measurement» проводилось поочередное измерение площади каждого участка, где амплитуда сигнала была менее 0,2 мВ, результаты суммировались (рисунок 3).

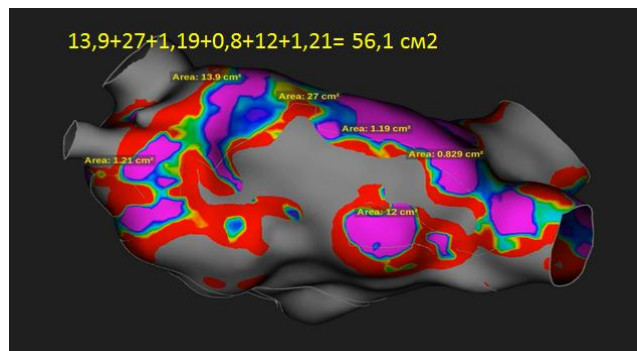


Рисунок 3. Электроанатомическая вольтажная карта левого предсердия. Использование инструмента «Area measurement». Определена общая площадь областей низкоамплитудной активности, равная 56,1 см3. Фиолетовым цветом окрашены зоны, где амплитуда сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала от 0,5 до 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ.

4. По формуле $(S \text{ низкоамплитудных участков}) / (S \text{ общей площади ЛП}) \times 100\%$ (где S – это площадь) проводилось измерение площади распространения низкоамплитудной активности.

Анализ результатов высокоплотного картирования

Среднее время картирования составило - $17,1 \pm 4,7$ минут, при этом время флюороскопии - $40,2 \pm 16,2$ минут, лучевая нагрузка пациента - $55421,8 \pm 23585,1$ mGy cm^2 .

Для выявления предикторов рецидива фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде был проведен логистический регрессионный анализ.

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности рецидива ФП после катетерного лечения ФП в зависимости от клинических, лабораторных и интраоперационных показателей. В результате

пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 1 предиктор – это области низкоамплитудной активности. Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p=0,026$).

Исходя из этого наличие распространенных зон низкоамплитудной активности является фактором, увеличивающим вероятность рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения. Коэффициент детерминации R^2 McF= 0,162 (рисунок 4).

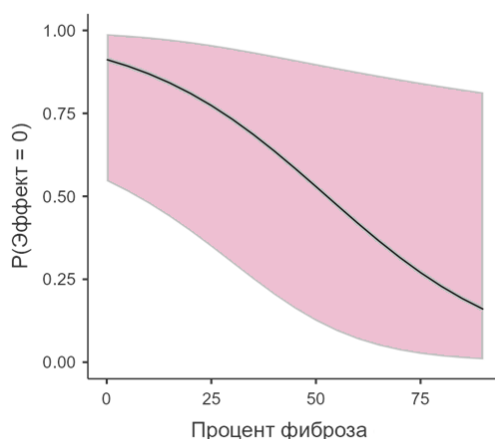


Рисунок 4. Логистическая кривая зависимости эффекта от распространенности зон низкоамплитудной активности.

Поэтому распространенные зоны низкоамплитудной активности проанализированы как основной предиктор эффективности катетерного лечения ФП. Проведен ROC-анализ для выявления порогового значения распространения низкоамплитудной активности достоверно влияющего на результат катетерной аблации. На рисунке 5 представлена ROC-кривая, площадь под кривой, соответствующей взаимосвязи распространенности областей низкоамплитудной активности и рецидива ФП после катетерного лечения составила 0,723 (95% ДИ 0,171-0,396). Полученная модель статистически значима, $p = 0,030$.

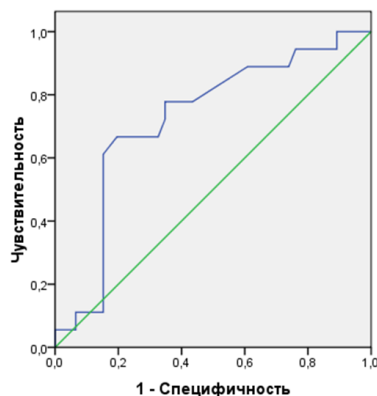


Рисунок 5. ROC-кривая. Модель зависимости рецидива аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий от распространенности областей низкоамплитудной активности.

Выявлено пороговое значение распространенности зон низкоамплитудной активности в точке cut-off, которое равно 20%. При распространенности зон низкоамплитудной активности более чем 20% от общей площади ЛП прогнозируется высокий риск рецидива ФП после катетерного лечения. Чувствительность и специфичность метода составили 66,7% и 71,7% соответственно.

Дальнейший анализ посвящен поиску предикторов обнаружения распространенных зон низкоамплитудной активности. Для этого был выполнен линейный регрессионный анализ.

При проведении линейного регрессионного анализа большая площадь низкоамплитудной активности в ЛП была достоверно связана с фракцией выброса ЛЖ ($p=0,001$), объемом ЛП ($p=0,031$), уровнем креатинина ($p=0,037$), а также длительностью р-зубца на ЭКГ ($p=0,001$) (таблица 2). Слабая достоверная корреляционная связь выявлена с предикторами – объем левого предсердия ($r=0,270$) и уровень креатинина ($r=0,262$), умеренная достоверная корреляционная связь с предикторами – фракция выброса левого желудочка ($r=-0,408$) и длительность р-зубца ($r=0,678$).

Таблица 2. Данные линейного регрессионного анализа предикторов выявления распространенных зон низкоамплитудной активности.

Показатель	Уравнение линейной регрессии	r	p
Фракция выброса ЛЖ	$y = 64,0045 - 13,0654 * x$	-0,408	0,001
Объем ЛП	$y = 132,9944 + 50,5338 * x$	0,270	0,031
Уровень креатинина	$y = 87,0889 + 24,2721 * x$	0,262	0,037
Длительность р-зубца	$y = 81,9597 + 39,0448 * x$	0,678	0,001

На рисунке 6 представлены диаграммы рассеяния зависимости между площадью областей низкоамплитудной активности в ЛП и длительностью р-зубца на ЭКГ (рисунок 6А), уровнем креатинина (рисунок 6Б), объемом ЛП (рисунок 6В) и фракцией выброса ЛЖ (рисунок 6Г).

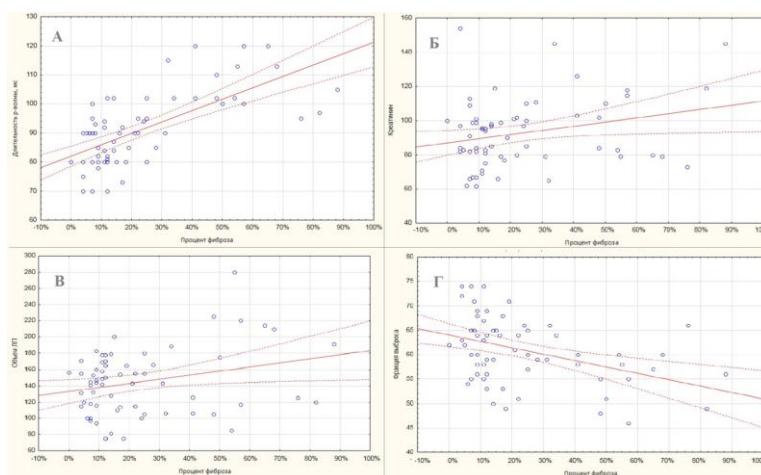


Рисунок 6. Диаграммы рассеяния. А – корреляции между процентом фиброза и длительность р-зубца, Б - корреляции между процентом фиброза и уровнем креатинина, В - корреляции между процентом фиброза и объемом левого предсердия, Г - корреляции между процентом фиброза и фракцией выброса левого желудочка.

Изоляция легочных вен была достигнута у всех пациентов. Никаких осложнений, связанных с процедурами абляции, не было зарегистрировано.

Типичный пример высокоплотной вольтажной карты пациента с распространенностью зон низкоамплитудной активности менее 20% представлен на рисунке 7.

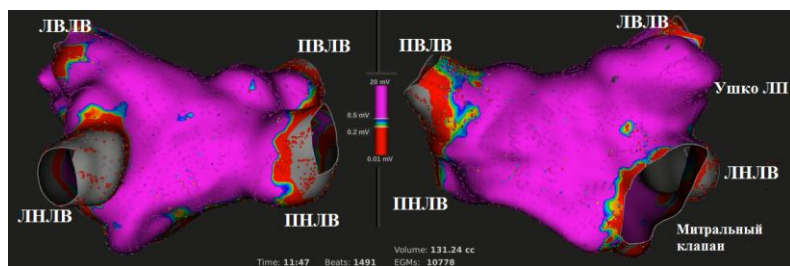


Рисунок 7. Вольтажная карта левого предсердия пациента первой группы, площадь низкоамплитудной активности менее 20%. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ.

Пример высокоплотной вольтажной карты пациента распространенные зоны низкоамплитудной активности которого более 20% представлен на рисунке 8.

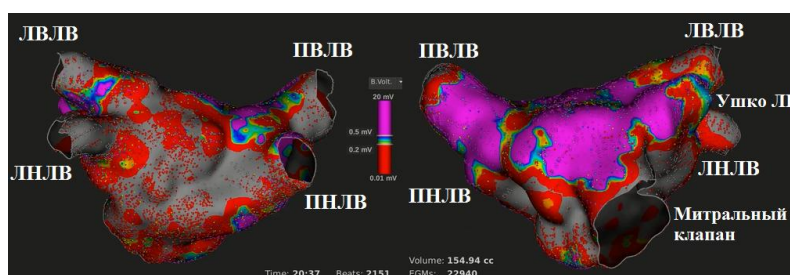


Рисунок 8. Вольтажная карта левого предсердия пациента второй группы. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ.

Сравнение результатов магнитно-резонансной томографии и высокоплотного картирования

В нашем исследовании семерым пациентам была выполнена МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом на дооперационном этапе с целью подтверждения наличия фиброзного субстрата в областях с низкоамплитудной активностью. Мы провели сравнение результатов МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом с данными полученными при высокоплотном эндокардиальном картировании. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов, которым была выполнена магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим контрастным препаратом.

Показатель	Результат
Возраст, лет	60,7 ± 9,7
Пол, мужчины/женщины	5/2
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 ± 3,3
Форма аритмии	
Пароксизмальная, n (%)	3 (42,9%)
Персистирующая, n (%)	4 (57,1%)
Длительность аритмологического анамнеза, лет	7,9 ± 5,8
Артериальная гипертензия, n (%)	4 (57,1%)
Сахарный диабет, n (%)	1 (14,3%)
Фракция выброса левого желудочка, %	63,3 ± 4,4
Объем левого предсердия, мл	147,5 ± 45,6

При анализе высокоплотных вольтажных карт ЛП в среднем было собрано 22240 ± 15091 аннотированных точек картирования. Средний объем левого предсердия по данным эндокардиального картирования составил - $126,6 \pm 29,8$ мл. Процент занимаемой площади низкоамплитудных участков составил в среднем - $28,3 \pm 23,3$ %.

По данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом был рассчитан объем ЛП, составил в среднем - $150,7 \pm 49,3$ мл. С использованием программного обеспечения Slicer 3D или ADAS 3D был рассчитан процент фиброза от общей площади ЛП, который составил - $27,5 \pm 20,5$ %.

Мы не получили достоверного различия между объемом ЛП по данным эндокардиального вольтажного картирования и по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом ($p = 0,289$). В дополнение к этому методом выполнено сравнение объема ЛП до данным МРТ, МСКТ и высокоплотного вольтажного картирования, средний объем ЛП по данным МСКТ равен $147,5 \pm 45,6$ мл, по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом равен $150,7 \pm 49,3$ мл, по данным высокоплотного картирования равен $126,6 \pm 29,8$ мл, $p = 0,18$ (рисунок 9).

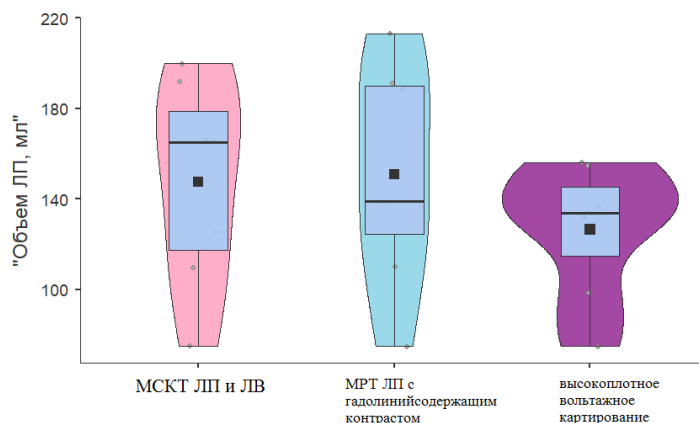


Рисунок 9. Скрипичные диаграммы, иллюстрирующие отсутствие достоверного различия между объемом левого предсердия полученного по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии левого предсердия (МРТ ЛП) с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и высокоплотного картирования.

Объем ЛП по данным высокоплотного картирования был меньше чем по данным МРТ с гадолиний содержащим контрастным препаратом, что вероятно связано с неполным объемом картирования ушка левого предсердия в виду большого размера картирующего катетера и опасности перфорации.

Также в ходе анализа не получена статистически достоверная разница в проценте фиброза по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и процентом областей низкоамплитудной активности по данным высокоплотного эндокардиального картирования. По данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом процент фиброза составил в исследуемой группе пациентов составил $27,5 \pm 20,5\%$, по данным высокоплотного картирования процент распространенности зон низкоамплитудной активности составил $28,3 \pm 23,3\%$, $p = 0,945$ (рисунок 10).

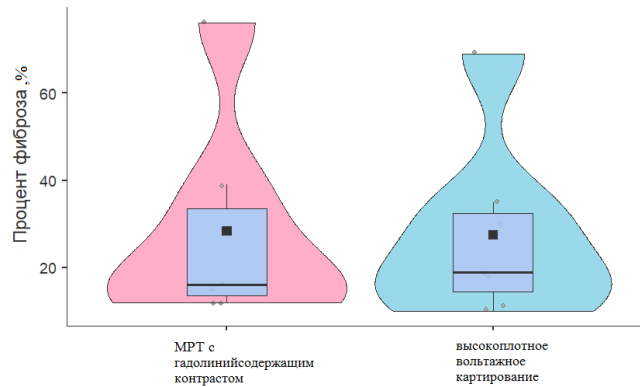


Рисунок 10. Скрипичные диаграммы, иллюстрирующие отсутствие достоверного различия между процентом фиброза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и данным высокоплотного картирования.

Соответственно можно сделать вывод о том, что области низкоамплитудной активности являются областями накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата, а соответственно фиброзом ЛП (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика объема левого предсердия и процента фиброза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и высокоплотного картирования.

	МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом	Высокоплотное эндокардиальное вольтажное картирование	p
Объем левого предсердия	150,7 ± 49,3	126,6 ± 29,8	0,289
Процент фиброза	27,5 ± 20,5	28,3 ± 23,3	0,945

Для сравнения распространенности зон низкоамплитудной активности по данным высокоплотного картирования и участков накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата мы использовали 3D реконструкции ЛП, полученные в системе ADAS3D или 3DSlicer и в навигационной системе Rhythmia (Boston Scientific).

Контуры эндокарда и эпикарда были выделены в каждом срезе вручную в программном обеспечении 3D Slicer (рисунок 11) и автоматически в программном

обеспечении ADAS 3D (рисунок 12) для создания 3D-модели левого предсердия. ЛВ и митральный клапан были исключены из сегментирования. Раздельно сегментировался объем ЛП в наиболее контрастной фазе, а затем производилось сегментирование участков фиброза. Для определения площади фиброза определялась площадь всего предсердия, сегментированного отдельно, и площадь областей накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата. Площадь фиброза выражали в процентах от общей площади поверхности эндокарда ЛП (рисунок 11).

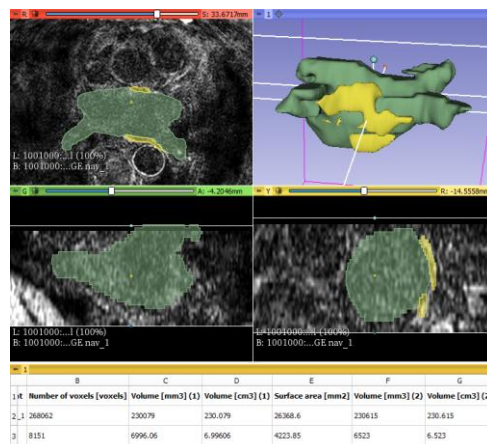


Рисунок 11. Процесс сегментирования участков фиброза левого предсердия в программе Slicer 3D.

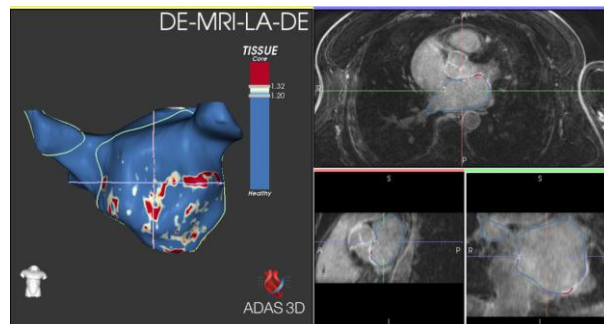


Рисунок 12. Автоматический процесс сегментирования участков фиброза в левого предсердия в программе ADAS 3D.

Отдаленные результаты

После процедуры пациенты продолжали антикоагулянтную и антиаритмическую терапию в течение как минимум трех месяцев. Все пациенты с пароксизмальной формой ФП продолжили принимать аналогичную антиаритмическую терапию после оперативного лечения. Пациентам с

персистирующей формой ФП в дооперационном периоде, получавшим препараты группы бета-блокаторов, после оперативного лечения в качестве антиаритмической терапии был назначен амиодарон.

Поздний рецидив ФП был определен как ФП, возникшая спустя более трех месяцев после изоляции ЛВ.

Среднее время наблюдения за всеми пациентами в этом исследовании составило $12,8 \pm 6,7$ месяцев.

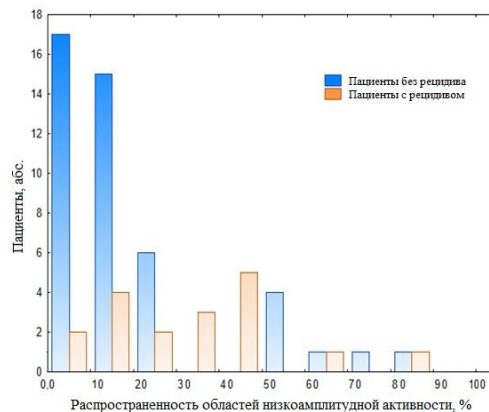


Рисунок 13. Количество пациентов с рецидивом аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от степени фиброза левого предсердия.

За время наблюдения у 18 (28,1%) пациентов зафиксирован рецидив ФП после катетерного лечения ФП. У 12 (48%) пациентов по данным высокоплотного картирования зоны низкоамплитудной активности занимали площадь более 20%, у 6 (15,4%) – менее 20%, $p = 0,02$. Представлена гистограмма, иллюстрирующая рецидив аритмии после катетерного лечения ФП у пациентов с различной степенью фиброза левого предсердия (рисунок 13).

Выводы

1. Разработанный алгоритм оценки степени фиброза левого предсердия на основании данных высокоплотного картирования левого предсердия позволяет прогнозировать эффективность интервенционной процедуры.
2. Частота рецидивов фибрилляции предсердий после аблации меньше у пациентов с распространенностью зон низкоамплитудной активности менее

20% (15,4%), чем у пациентов, площадь низкоамплитудной активности у которых составила более 20% (48%), ($p=0,02$).

3. Распространенные зоны низкоамплитудной активности являются независимым предиктором рецидива фибрилляции предсердий после изоляции устьев легочных вен, ($p=0,026$).
4. Предикторы выявления распространенных зон низкоамплитудной активности левого предсердия, выявленные в результате регрессионного анализа – это фракция выброса ($p=0,001$), объем левого предсердия ($p=0,003$), уровень креатинина ($p=0,037$) и длительность р-волны ($p=0,001$).
5. Данные высокоплотного картирования коррелируют с данными МРТ. Общий процент фиброза по данным МРТ составил $27,5 \pm 20,5\%$, по данным высокоплотного картирования - $28,3 \pm 23,3\%$, ($p = 0,945$). Средний объем левого предсердия по данным эндокардиального картирования составил $126,6 \pm 29,8$ мл, по данным магнитно-резонансной томографии с гадолинийсодержащим контрастным препаратом - $150,7 \pm 49,3$ мл, ($p=0,289$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам перед катетерным лечением фибрилляции предсердий рекомендовано выполнение высокоплотного картирования или магнитно-резонансной томографии с гадолинийсодержащим контрастным препаратом с последующей оценкой степени фиброза левого предсердия.
2. Внедрение алгоритма оценки степени фиброза по данным высокоплотного картирования рекомендовано в медицинских учреждениях, оказывающих специализированную медицинскую помощь по профилю «сердечно-сосудистая хирургия».
3. При выявлении распространенности областей низкоамплитудной активности более чем на 20% от общей площади левого предсердия не рекомендуется выполнять повторное катетерное лечение ввиду высокой вероятности рецидива фибрилляции предсердий, в пользу альтернативных методик (торакоскопической аблации, хирургических методов лечения).

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации в журналах,
рекомендованных ВАК**

1. Артюхина Е. А., Дедух Е. В., Яшков М. В. Этапный хирургический и катетерный подход к лечению длительно-персистирующей фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2019. №. 7. С. 96-98.
2. Дедух Е. В., Артюхина Е. А. Роль высокоплотного картирования в лечении фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2021. Т. 28. №. 1 (103). С. 33-37.
3. Дедух Е. В., Артюхина Е. А. Влияние распространенных зон низкоамплитудной активности на механизм и лечение предсердных аритмий: клинический случай. *Клиническая практика*. 2021. Т. 12. №. 4. С. 86-91.
4. Дедух Е. В., Артюхина Е. А., Ревешвили А.Ш. Разработка новых методов определения степени фиброза, изучение механизмов возникновения и поддержания фибрилляции предсердий. *IX Всероссийский съезд аритмологов. «Аритмология без границ: от научной лаборатории к клиническим рекомендациям». Сборник тезисов*. 2021. С. 34-35. (тезисы)
5. Дедух Е.В. Результаты высокоплотного картирования у пациентов с фибрилляцией предсердий: роль зон низкоамплитудной активности. *Материалы Всероссийской конференции молодых ученых «Современные тренды в хирургии»*. 2022. С.72. (тезисы)

Список сокращений

ЛВ - легочные вены

ЛП - левое предсердие

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

РЧА - радиочастотная абляция

ФВ - фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ

ЧП ЭХОКГ - чрезпищеводная эхокардиография

ЭКГ- электрокардиография

ЭХО КГ - эхокардиография