

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ХИРУРГИИ ИМ. А.В. ВИШНЕВСКОГО»

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)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Артюхина Елена Александровна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1 Эпидемиология и патофизиология фибрилляции предсердий .....	13
1.2. Методы выявления фиброза левого предсердия.....	21
1.2.1 МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом .....	21
1.2.2 Электроанатомическое картирование и гистологические методы исследования.....	23
1.2.3 Высокоплотное картирование.....	27
1.2.4 Сравнительный анализ данных МРТ и электроанатомического картирования.....	31
1.3. Подходы к интервенционному лечению ФП.....	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	40
2.1 Дизайн исследования и критерии включения и исключения .....	40
2.2 Клиническая характеристика пациентов .....	41
2.3 Методы исследования.....	47
2.4 Высокоплотное картирование и катетерное лечение.....	50
2.4.1 Картирование левого предсердия .....	50
2.4.2 Катетерное лечение фибрилляции предсердий.....	52
2.5 Статистический анализ данных .....	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	56
3.1 Разработка алгоритма определения степени фиброза левого предсердия.....	56
3.2 Анализ результатов высокоплотного картирования .....	57
3.3 Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени фиброза левого предсердия.....	65
3.4 Сравнение результатов магнитно-резонансной томографии и высокоплотного картирования .....	69
3.5 Отдаленные результаты.....	77

3.6 Клинические примеры .....	79
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ.....	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	100
ВЫВОДЫ .....	104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ПРИНЯТЫХ В ДИССЕРТАЦИОННОМ ИССЛЕДОВАНИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....	108

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность**

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 [41; 89].

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.

Известно, что различные патологические процессы, влияющие на предсердия, включая накопление коллагеновых волокон, жировую инфильтрацию и амилоидоз, способствуют развитию и поддержанию ФП. В 2017 году в исследовании А. Goette описан феномен под названием «предсердная миопатия», который определен как «любой комплекс структурных, архитектурных, сократительных или электрофизиологических изменений, влияющих на предсердия и способных вызвать клинически значимые проявления» [31].

Следовательно, основой для развития и поддержания ФП является структурное и электрическое ремоделирование миокарда предсердий.

Электрическое ремоделирование – это комплекс электрофизиологических процессов, протекающих в миокарде предсердий при ФП. Ключевым

достижением в понимании механизма электрического ремоделирования стало выявление ионных каналов, щелевых соединений и регуляторов внутриклеточного гомеостаза ионов кальция в качестве молекулярных детерминант аномальной электрической активности миоцитов предсердий и то, как они изменяются при ФП [45].

Чрезмерная «нагрузка» на миоциты предсердий во время эпизодов фибрилляции может запускать механизм структурного ремоделирования. Этот процесс характеризуется пролиферацией миофибробластов, повышением содержания соединительной ткани и фиброзом. Структурное ремоделирование приводит к электрической диссоциации мышечных пучков и неоднородности проведения, что способствует развитию и поддержанию ФП [86].

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 [31], 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 [77], сердечной недостаточности и/или её прогрессирования, с худшими результатами катетерной аблации, а также с повышенной частотой рецидивов фибрилляции предсердий после катетерного лечения [33]. У больных с выраженным фиброзом миокарда левого предсердия (ЛП), определенного по МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, было зарегистрировано 100% рецидивов аритмии после интервенционного лечения [49].

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 [47; 51; 74]. 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.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на появление новых технологий в области интервенционной аритмологии, таких как аблационные катетеры с мониторингом силы контакта, способностью анализировать локальный импеданс на кончике катетера, а также современных систем трехмерного картирования, процент рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения остается высоким. Поэтому сегодня крайне важным является поиск предикторов рецидива аритмии. Одной из таких причин является распространенный фиброз миокарда левого предсердия. Сегодня существует несколько методов диагностики фиброза, такие как магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, биопсия миокарда, эхокардиография, а также электроанатомическое картирование. Магнитно-резонансная томография доступна не во всех клиниках,

выполняющих интервенционное лечение, 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. В России существует ряд работ, посвященных оценке распространенности фиброза в миокарде левого предсердия по данным электроанатомического картирования, однако все они выполнены с использованием 20-ти полюсного циркулярного катетера. Высокоплотное электроанатомическое вольтажное картирование с помощью навигационной системы «Rhythmia» при проведении катетерного лечения ФП позволяет оценить степень выраженности и распространенность структурного поражения миокарда левого предсердия, что было интерпретировано как фиброз.

### **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.

### **Гипотеза**

Распространенные зоны низкоамплитудной активности, определенные по данным высокоплотного картирования, могут выступать предиктором рецидива фибрилляции предсердий после интервенционного лечения фибрилляции предсердий.

### **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 гадолинийсодержащим контрастным препаратом с данными высокоплотного вольтажного картирования левого предсердия.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

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

Полученные результаты позволяют:

- разработать новые алгоритмы интервенционного лечения ФП у пациентов, у которых ранее не выполнялось интервенционное или хирургическое лечение нарушений ритма сердца;
- изучить механизмы возникновения, поддержания и предрасполагающие факторы для рецидивирования ФП после интервенционного лечения;
- оптимизировать применение технологий высокоплотного картирования и последующей катетерной аблации;
- повысить эффективность лечения и снизить количество повторных госпитализаций пациентов с 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, это вносит значительный вклад в предотвращение развития инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других осложнений ФП, что является серьезной медицинской и социальной проблемой.

### **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.

### **Внедрение результатов исследования**

С 2019 года результаты исследования 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.

### **Апробация результатов работы**

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.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликованы 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

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.

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 паспорту научной специальности**

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

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Эпидемиология и патофизиология фибрилляции предсердий

Ежегодно заболеваемость и распространенность фибрилляции предсердий растут во всем мире. Основываясь на данных Фремингемского исследования, распространенность ФП увеличилась в три раза за последние 50 лет [73]. В 2016 году мировая распространенность ФП составила примерно 46,3 миллиона человек [16].

В Соединенных Штатах Америки от 3 до 6 миллионов человек страдают ФП, и, по прогнозам, к 2050 году это число достигнет от 6 до 16 миллионов [30; 58]. В 2010 году в Европе распространенность ФП составила около 9 миллионов (среди людей старше 55 лет) и ожидается, что к 2060 году она достигнет 14 миллионов (рисунок 1.1) [22; 44]. По прогнозируемым данным к 2050 году примерно у 72 миллионов человек в Азии будет выявлена ФП [23].

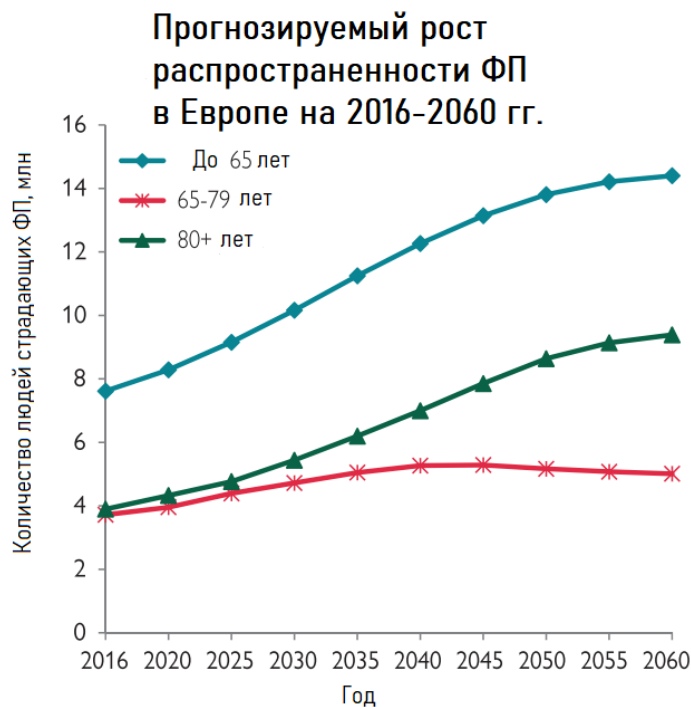


Рисунок 1.1. Прогнозируемый рост распространенности фибрилляции предсердий в Европе на 2016-2060 гг [22].

В Российской Федерации, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в 2018 году распространенность всех болезней системы кровообращения составила 31 700 случаев на 100 тысяч населения, что на 21% больше, чем в 2010 году [6]. При этом доля пациентов с фибрилляцией предсердий составляет около 8% от всех пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [11], что соответствует распространенности ФП, равной 2536 на 100 тысяч человек [12].

В России по данным Федеральной службы статистики в 2010 году зарегистрировано 2,5 миллиона пациентов с фибрилляцией предсердий, а в 2016 году число пациентов с фибрилляцией предсердий увеличилось на 1,2 миллиона человек и составило 3,7 миллиона [6].

Согласно клиническим рекомендациям пароксизмальная ФП – это рецидивирующая ФП, которая прекратилась спонтанно в течение 7 дней. Персистирующая форма ФП – это устойчивая аритмия продолжительностью более 7 дней [10].

Осведомленность о ФП и ее диагностика улучшились за последнее десятилетие, что важно, поскольку у одной трети населения ФП протекает бессимптомно [25]. Применяемый в настоящее время мониторинг ритма с помощью портативных устройств, включая смартфоны и носимые устройства делает возможным диагностику ФП на ранних сроках [66]. Однако не всем доступны и требуются такие технологии, поэтому в настоящее время очень актуальна проблема выявления предикторов развития ФП для определения подгрупп пациентов, подлежащих скринингу, нацеленных на профилактическое и терапевтическое ведение.

Например, возраст – это один из факторов риска развития ФП. Ожидается, что население старше 65 лет, страдающее ФП, увеличится к 2040 году до 22%, в сравнении с 2010 годом, когда у 12% пациентов после 65 лет выявлялась ФП (рисунок 1.2) [46].

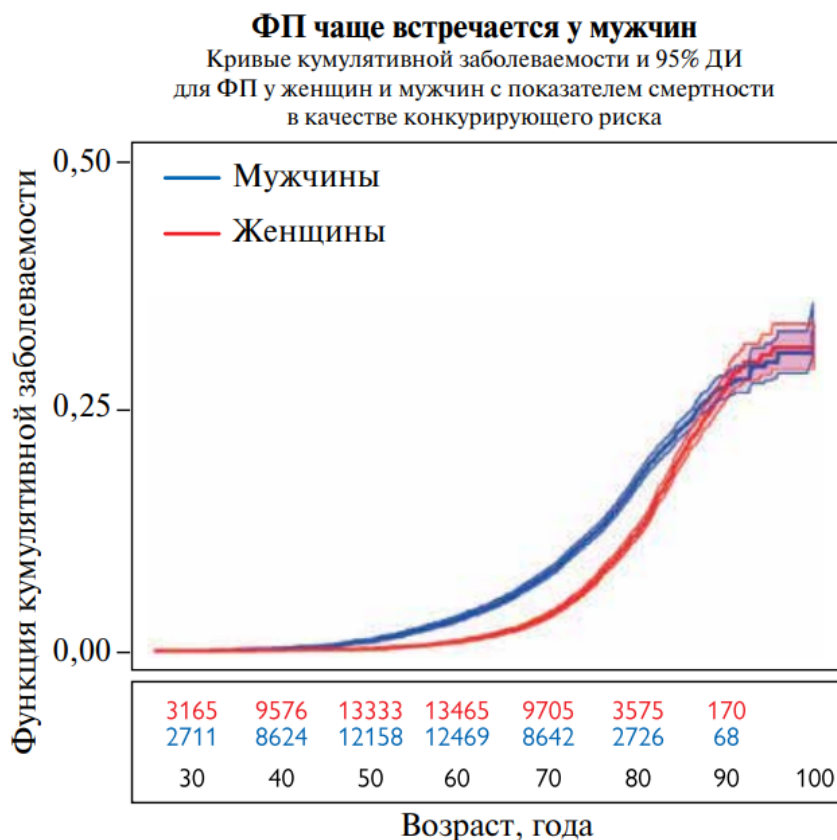


Рисунок 1.2. Эпидемиология фибрилляции предсердий. Распространенность фибрилляции предсердий согласно полу [44].

Хроническое субклиническое воспаление - непрерывная активация системного иммунного ответа – также является одним из предикторов развития ФП. Воспаление связано с ускоренным образованием коллагена с последующим изменением структуры внеклеточного матрикса [48]. Таким образом, «старение» миокарда и сосудов включает изменения на структурном, функциональном, клеточном и молекулярном уровнях.

В настоящее время установлено, что уровень артериального давления (АД) повышает риск развития ФП [2]. В исследовании, проведенном D.Copep с соавторами, был проанализирован 34 221 пациент с артериальной гипертензией [24]. Наблюдение за этими пациентами в течение 12 лет показало, что частота возникновения ФП была тесно связана с уровнями систолического и диастолического артериального давления. Аналогичные результаты были получены в исследовании, в котором оценивалось долгосрочное влияние

повышенного систолического давления на возникновение ФП [32]. В этом исследовании у мужчин с исходным систолическим АД  $\geq 140$  мм рт.ст., а с диастолическим АД  $\geq 80$  мм определялся повышенный риск развития ФП.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) нередко выявляется у пациентов с фибрилляцией предсердий. Механизм патогенетического влияния обусловлен ишемией кардиомиоцитов предсердий и развитием сердечной недостаточности, осложняющей течение ИБС [18].

ФП встречается у 30–40% пациентов с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (ФК) [10]. При этом возможно как развитие ФП на фоне уже существующей сердечной недостаточности (из-за увеличения давления в предсердиях и перегрузки объемом, вторичной дисфункции клапанов сердца и хронической активации нейрогуморальных систем), так и обратный механизм (тахикардическая кардиомиопатия или декомпенсация сердечной недостаточности вследствие ФП).

#### *Патофизиология фибрилляции предсердий*

При изучении патогенеза фибрилляции предсердий важно иметь общее представление о клеточных механизмах, ведущих к возникновению ФП, ее прогрессированию и поддержанию.

Ключевые звенья патогенеза фибрилляции предсердий – это эктопическая триггерная активность, которая приводит к инициации фибрилляции предсердий, и субстрат, который поддерживает аритмию. Под термином «субстрат» понимается структурное ремоделирование миокарда предсердий, диффузное прорастание коллагеновых волокон и пролиферация фибробластов. Появление этих клеток в структуре миокарда нарушает проводимость и другие свойства миокарда [10].

Эктопическая активность, особенно проявляющаяся в легочных венах (ЛВ), играет центральную роль в инициации ФП. Предрасполагают легочные вены к генерации эктопической активности ионные каналы и структурные особенности [7]. Посредством работы ионных каналов уменьшается продолжительность



потенциала действия, что увеличивает вероятность возникновения спонтанной эктопической активности в устьях ЛВ.

Кроме того, ЛВ имеют уникальную анатомическую структуру, состоящую из сети теснопереpleтенных мышечных волокон, меняющих свою пространственную ориентацию, что также увеличивает их способность генерировать спонтанную активность [5]. Наконец, ЛВ расположены очень близко к вегетативным ганглиям, которые сильно модулируют электрические свойства мышечных волокон в устьях ЛВ, а также свойства других предсердных областей и тем самым способствуют предрасположенности к ФП [4].

Таким образом, существует множество доказательств того, что патогенез ФП включает предсердные эктопические триггеры и субстрат. ЛВ играют центральную роль как источник эктопических триггеров. Нарушения проводимости, связанные с фиброзом миокарда предсердий, позволяют поддерживать фибрилляцию предсердий, инициированную триггерами ЛВ.

#### *Роль структурных нарушений миокарда левого предсердия*

Термин «фиброз» обозначает образование и отложение внеклеточного матрикса, который обычно составляет сеть, которая окружает паренхиматозные клетки, обеспечивая поддержку их миграции, дифференцировки, пролиферации и функционирования. Тем не менее, фиброзный внеклеточный матрикс, обнаруженный в миокарде, в значительной степени нарушает гомеостаз сердечной мышцы, что приводит к нарушению сократительной и проводящей функции сердца из-за нарушения сердечной архитектурной целостности.

В литературе описаны два гистопатологических типа фиброза миокарда. «Репаративный» фиброз связан с гибелью кардиомиоцитов и наблюдается после воспалительных процессов, поражающих миокард, когда некротические участки миокарда сменяются фиброзной (рубцовой) тканью (пример - фиброзная ткань (рубец), которая развивается после инфаркта миокарда).

Второй тип фиброза - «реактивный» фиброз. Он характеризуется увеличением отложения коллагена и других белков внеклеточного матрикса в интерстициальное пространство, которое окружает кардиомиоциты и сосуды,

вызывая его расширение. В зависимости от расположения, «реактивный» фиброз определяется как интерстициальный или периваскулярный. Данный тип фиброза спровоцирован ненекротическими патофизиологическими механизмами, такими как повышенное артериальное давление или объемные перегрузки (рисунок 1.3) [28; 60].

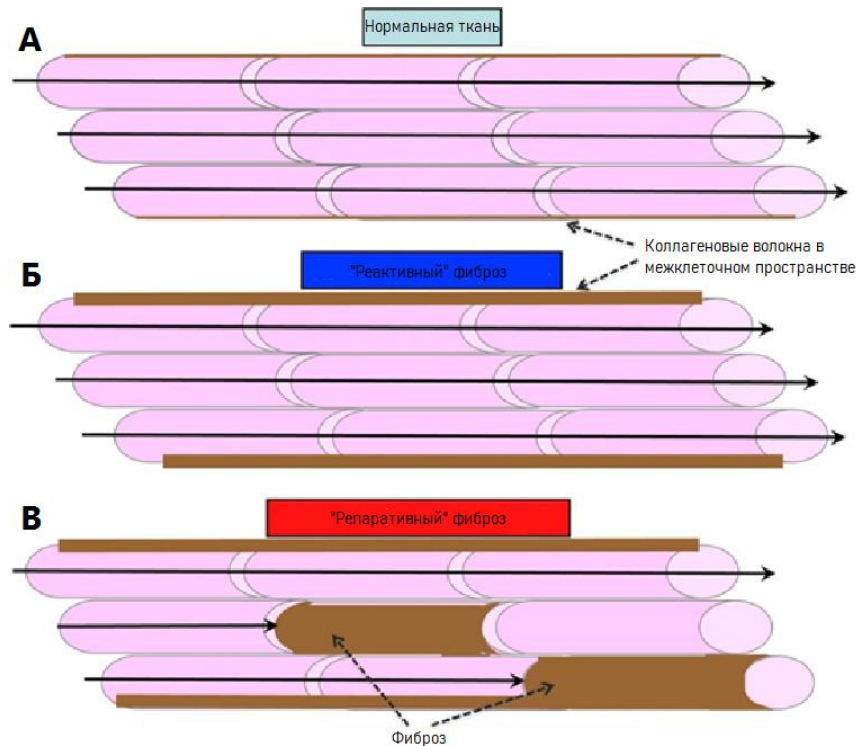


Рисунок 1.3. Схема структуры миокарда с различными типами фиброза. А - нормальный пучок сердечной ткани, состоящий из продольно расположенных кардиомиоцитов, окруженных перимизиальной оболочкой из фиброзной ткани. Стрелки указывают продольную проводимость.

Б - «реактивный» (интерстициальный) фиброз - увеличенное количество коллагеновых волокон, окружающих миоциты.

В - «репаративный» (заместительный) фиброз замещает мертвые кардиомиоциты и может препятствовать продольной проводимости [60].

С патофизиологической стороны на основании распространенности в миокарде фиброз классифицируется как компактный, диффузный, пятнистый и

интерстициальный. Известно, что компактный фиброз менее проаритмогенный, чем диффузный, пятнистый и интерстициальный [37].

Лучшее понимание патофизиологии фиброза предсердий может оказать существенное влияние на лечение ФП поскольку в предсердиях человека степень фиброза была коррелирована с наличием и устойчивостью ФП [67].

Связанные с фиброзом модификации кардиомиоцитов и интерстиция миокарда могут предрасполагать к индукции аритмии через несколько основных механизмов. Неумеренные отложения фиброза в интерстиции отделяют мышечные пучки миокарда, нарушая тем самым их нормальную непрерывность. Расположение фиброзных барьеров в нормальной клеточной архитектуре ухудшает проводимость, облегчая тем самым повторный вход возбуждения из-за медленной или «зигзагообразной» проводимости и однонаправленного проводящего блока [59; 88].

Интересно, что опосредованные фиброзом клеточные изменения могут также приводить к прямому аритмогенному эффекту. Миофибробласты могут взаимодействовать с клетками миокарда через образование гетероцеллюлярных щелевых соединений, вызывая спонтанную деполяризацию, и автоматичность миоцитов в зависимости от плотности взаимодействия [57].

Фибробласты могут также оказывать проаритмический эффект «при соприкосновении» посредством секреции паракринных факторов, которые приводят к замедлению проводимости миоцитов [78].

Следовательно, фиброз может спровоцировать ФП, нарушая клеточную архитектуру, а также влияя на электрофизиологию миоцитов либо через межклеточное взаимодействие, либо через паракринные эффекты.

Согласно последним рекомендациям по лечению и диагностике пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ESC 2020) [39], разработанных совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS), предложено «структурно» оценивать фибрилляцию предсердий, основываясь не только на данных анамнеза, но и учитывая ряд других факторов, влияющих на тактику лечения пациента (рисунок 1.4).

## 4S - AF

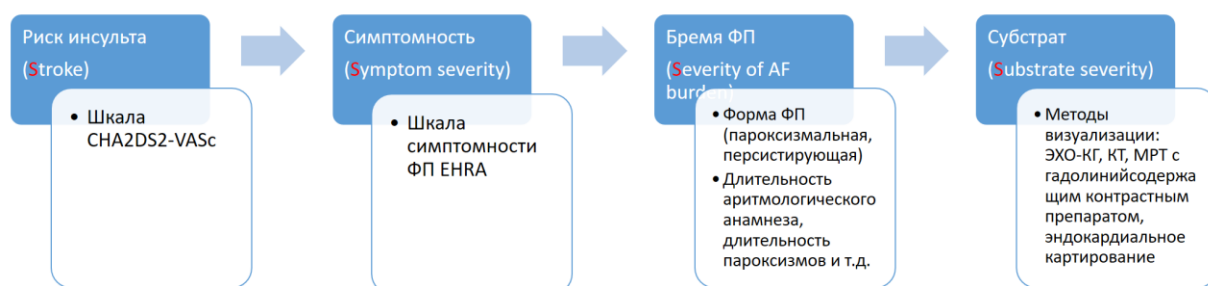


Рисунок 1.4. Схема «структурной» оценки фибрилляции предсердий.

Одним из факторов в данной схеме является субстрат, то есть структурное ремоделирование ЛП. Объем структурного ремоделирования влияет на принятие решения по поводу тактики ведения пациента с фибрилляцией предсердий. Также в рекомендациях по контролю ритма и катетерной аблации сказано, что для принятия решения о катетерной аблации ФП рекомендуется принять во внимание перипроцедурные риски и основные факторы риска рецидива ФП после процедуры и обсудить их с пациентом (Класс рекомендаций I, уровень A).

Был идентифицирован ряд факторов риска рецидива ФП после аблации ФП - это размер левого предсердия, продолжительность ФП, возраст пациента, почечная дисфункция и визуализация субстрата [26].

В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ по лечению и диагностике фибрилляции предсердий, выпущенных в 2020 году [9], сказано, что катетерная аблация устьев легочных вен рекомендована в качестве способа лечения первой линии у пациентов с симптомной ФП резистентной к антиаритмической терапии (Класс рекомендаций I, уровень A).

Предполагается, что рецидивы ФП связаны не только с неэффективными и нетрансмуральными воздействиями, но и с состоянием самого левого предсердия - обширным электрическим и структурным ремоделированием.

Предполагается, что значимую роль играет фиброз. В проведенном ранее исследовании DECAAF были проанализированы данные магнитно-резонансной томографии левого предсердия с целью получения трехмерного изображения для

оценки степени фиброза левого предсердия. На основании распространенности выявленного фиброза при отсроченной МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом были выделены 4 степени фиброза левого предсердия [29; 36].

Было показано, что результатом ремоделирования миокарда ЛП является уменьшение количества миоцитов предсердий и увеличение содержания коллагена и, следовательно, изменения структуры миокарда и эндокарда ЛП [3]. Предыдущие небольшие исследования обозначили участки низкоамплитудной активности и фиброзную ткань ЛП как независимые предикторы результатов процедуры, а также предполагается, что точный и надежный показатель структурного ремоделирования (фиброза) ЛП поможет улучшить клиническое принятие решения [49]. При модернизации критериев отбора пациентов следует ожидать улучшения результатов процедуры при одновременном снижении затрат и избежании потенциальных осложнений интервенционной процедуры.

## **1.2. Методы выявления фиброза левого предсердия**

### *1.2.1 МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом*

Основным методом неинвазивной оценки структуры миокарда ЛП является магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Этот метод применяется для обнаружения, количественного расчета и определения локализации структурного ремоделирования миокарда предсердий при ФП [1; 49].

Одной из первых и широко известной стала шкала оценки степени фиброза ЛП, предложенная в университете Utah. Она базируется на основании результатов МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом [49]. В этой классификации выделяют 4 степени фиброза: Utah I ( $\leq 10\%$  площади миокарда ЛП), Utah II (от  $>10\%$  до  $\leq 20\%$  площади миокарда ЛП), Utah III (от  $>20\%$  до  $\leq 30\%$  площади миокарда ЛП), Utah IV ( $>30\%$  площади миокарда ЛП).

В дальнейшем данная технология привлекла внимание электрофизиологов и кардиологов, что повлекло за собой ряд исследований с целью прогнозирования результатов лечения ФП.

Многоцентровое проспективное исследование DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation), продемонстрировало, что степень фиброза ЛП, определенная по данным МРТ в соответствии со шкалой Utah является независимым фактором риска развития рецидива фибрилляции предсердий после антральной изоляции устьев легочных вен [13]. Магнитно-резонансная томография была выполнена 392 пациентам, однако в исследование были включены лишь 272 пациента, так как 57 пациентов (17%) были исключены из исследования из-за плохого качества МРТ. Отдаленные результаты проанализированы у 260 пациентов. Частота рецидивов аритмии к 325 дню у пациентов с первой степенью фиброза составила 15,3% (95% ДИ, 7,6-29,6%); у пациентов со второй степенью - 32,6% (95% ДИ, 24,3-42,9%); с третьей степенью — 45,9% (95% ДИ, 35,5-57,5%); и с четвертой степенью - 51,1% (95% ДИ, 32,8-72,2%), а к 475 дню - 15,3% (95% ДИ, 7,6-29,6%), 35,8% (95% ДИ, 26,2-47,6%), 45,9% (95% ДИ, 35,6-57,5%) и 69,4% (95% ДИ, 48,6-87,7%) соответственно [13].

Интеграция данных МРТ ЛП в электроанатомические карты для целевой модификации субстрата представляет собой многообещающую перспективу для определения стратегии аблации во время интервенционной процедуры. Данная методика может быть использована как для первичных интервенционных процедур, так и для повторных процедур, требующих обнаружения прорыва возбуждения [17; 54; 76]. Сегодня проводится крупное рандомизированное исследование DECAAF II, в которое включаются пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий и рандомизируются на две группы. В первой группе пациентам выполняется антральная изоляция устьев легочных вен, а во второй группе пациентам выполняется дополнительная аблация зон фиброза, визуализированных с помощью магнитно-резонансной томографии с гадолинийсодержащим контрастным препаратом [52].

В 2022 году опубликован поданализ исследования DECAAF II, в котором проанализирован 421 пациент с персистирующей формой фибрилляции предсердий, которым выполнялась аблация зон фиброза в дополнение к изоляции устьев легочных вен. Через 3 месяца после интервенционной процедуры всем

пациентам провели повторную магнитно-резонансную томографию, по результатам которой была проанализирована состоятельность линий радиочастотных воздействий. Пациентов разделили на две группы, в первой анализировались пациенты с 20 и менее процентами фиброза, а во второй с более чем 20% фиброза. В результате получена корреляция между целевым фиброзом и фиброзом, полученным в результате РЧ-воздействий в группе с менее чем 20% исходного фиброза ( $p = 0,01$ ), а во второй группе, где процент фиброза составил более 20, такой корреляции обнаружено не было ( $p = 0,45$ ). Соответственно, авторы сделали вывод о том, что распространенный фиброз левого предсердия делает невозможными полноценные РЧ-воздействия ввиду измененной структуры ткани, возможно в таких областях требуется наносить радиочастотные воздействия большей мощности [55].

### *1.2.2 Электроанатомическое картирование и гистологические методы исследования*

Электроанатомическое картирование было введено в клиническую практику в середине 90-х годов XX века. Интраоперационное картирование представляет собой надежный инструмент для реконструкции камер сердца, а также графического изображения механизма аритмии [68]. А появление вольтажных карт сделало возможным определение точной локализации участков с отсутствием электрической активности.

Впервые исследование изменений структуры предсердий началось в начале XXI века. Первые экспериментальные исследования были проведены на животных. Так, в 2000 году Everett T. в своем исследовании, проведенном на собаках, установил, что после восстановления синусового ритма электрическое ремоделирование не сохраняется в течение длительного времени. Тем не менее, сохраняются грубые структурные изменения, а также появляется уязвимость к индуцированию и поддержанию ФП [27]. Предрасположенность к инициации ФП через 7-14 дней после кардиоверсии в большей степени зависит от сохраняющихся структурных нарушений, чем от электрофизиологических нарушений (рисунок 1.5). В результате таких экспериментальных исследований

возрастал интерес к изучению структурного ремоделирования ЛП у пациентов с ФП [27].

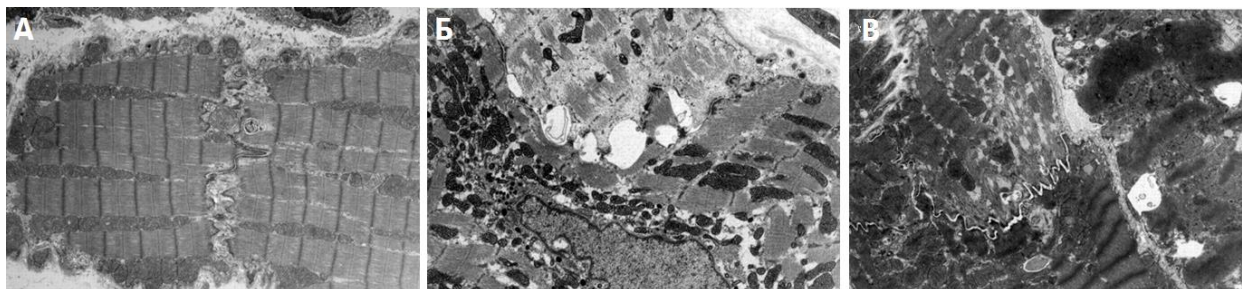


Рисунок 1.5. Электронная микрофотография образцов ткани предсердий собак (исходное увеличение  $\times 11\,000$ ). А - образец ткани предсердия, взятый у собаки с синусовым ритмом. Саркомеры, митохондрии и миоциты имеют нормальную микроструктуру. Б - образец ткани предсердия, взятый у собаки с постоянной формой фибрилляции предсердий. Структура митохондрий изменена, у саркомеров нарушена целостность сократительных элементов. В - образец ткани предсердия после кардиоверсии. Изменена структура саркомеров, увеличенные митохондрии. В некоторых областях невозможно увидеть узнаваемую гистологическую структуру сердца [27].

В 2003 году впервые проведена оценка предсердного субстрата у пациентов с ХСН по данным электроанатомического картирования. В исследовании оценивались электрофизиологические свойства левого предсердия, а также проводился анализ амплитудных карт правого и левого предсердий. По данным электроанатомического картирования выявлены участки с фракционированными потенциалами, двойными потенциалами в зонах низкоамплитудной активности. У больных ХСН выявлена повышенная склонность к ФП при программируемой стимуляции, а индуцированная ФП чаще была стойкой. Авторы сделали вывод о том, что ремоделирование предсердий вследствие ХСН характеризуется структурными изменениями, нарушениями проводимости, дисфункцией синусового узла и измененными периодами рефрактерности предсердий. Эти изменения могут быть причиной повышенной предрасположенности к ФП при ХСН [70].



К 2005 году в связи с прогрессивным ростом количества интервенционных процедур с целью лечения фибрилляции предсердий возрос интерес к поиску предикторов эффективности катетерного лечения ФП, стали проводиться исследования, нацеленные на оценку эффективности радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен. Verma A. с соавт. проведено исследование, описывающее влияние наличия зон низкоамплитудной активности ЛП на результаты первичной антральной изоляции легочных вен и изоляции верхней полой вены при интервенционном лечении фибрилляции предсердий [80]. Для этого были проанализированы результаты вольтажного картирования 700 пациентов (рисунок 1.6). Низковольтные зоны выделялись при амплитуде биполярного сигнала менее 0,5 мВ, как было описано в ранее проведенных исследованиях [70; 71].

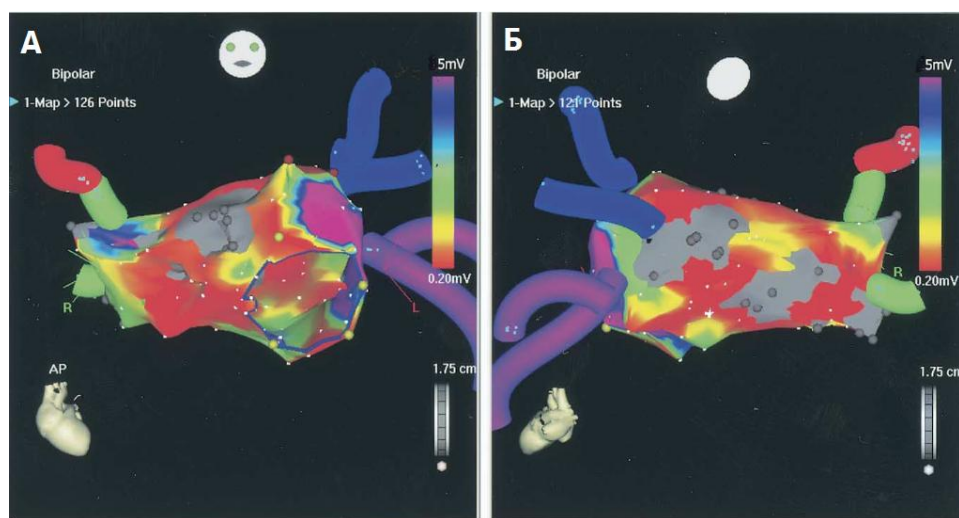


Рисунок 1.6. Электроанатомическая вольтажная карта левого предсердия, содержащая 126 точек картирования. А – передняя прямая проекция, Б – задняя прямая проекция. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ [80].

Картирование и абляционные воздействия проводились под внутрисердечным эхокардиографическим контролем. Вольтажное картирование выполняли с применением циркулярного катетера, содержащего 20 полюсов.

Срок наблюдения в данном исследовании составил более девяти месяцев, на протяжении всего периода оценивался рецидив фибрилляции предсердий. В результате у 42 пациентов были зафиксированы области низкоамплитудной активности, которые занимали в средней  $21 \pm 11\%$  от общей площади левого предсердия. У этих пациентов частота рецидивов фибрилляции предсердий была значительно выше (57%) по сравнению с пациентами, у которых миокард левого предсердия был интактен (19%),  $p=0,003$  [80].

Однако не было исследований, подтверждающих морфологическую составляющую у пациентов с ФП, были лишь предположения, основанные на исследованиях на животных, о том, что фиброз может нарушать структуру и, следовательно, проводимость в миокарде предсердий. И в 2007 году проведено исследование, оценивающее гистологическую структуру ушка левого предсердия, иссеченного во время процедуры «Лабиринт», с целью улучшения прогнозирования послеоперационных рецидивов ФП. В качестве контрольной группы исследовали ткань ушка пациентов с синусовым ритмом (образцы тканей изымались при аутопсии), без аритмологического анамнеза. Структура ушка ЛП у пациентов с ФП показала выраженную гипертрофию кардиомиоцитов ( $p<0,0001$ ), большее увеличение ядер кардиомиоцитов ( $p<0,0001$ ) и распространенный интерстициальный фиброз ( $p<0,001$ ) (рисунок 1.7).

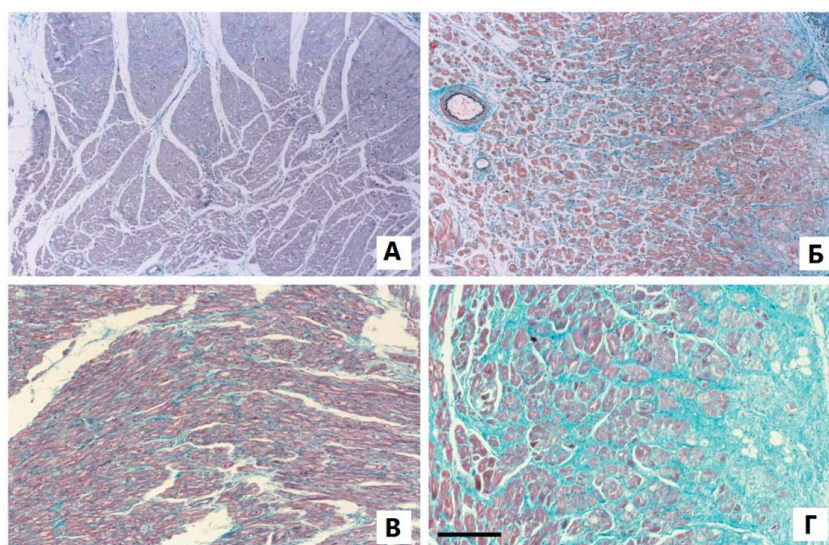


Рисунок 1.7. Микроскопическая классификация межклеточного фиброза (МКФ) ушка левого предсердия. А - в миокарде контрольной группы нет МКФ, Б

- МКФ типичный для I степени, В – МКФ характерный для II степени, Г – МКФ типичный для III степени. Окраска Эластика-Массон-Голднера. Масштабная линейка = 200 мкм [69].

У пациентов с рецидивами ФП гипертрофия кардиомиоцитов ( $p < 0,025$ ), увеличение клеточных ядер ( $p < 0,025$ ) и выраженный интерстициальный фиброз ( $p < 0,025$ ) были выше, чем у тех, кто сохранил синусовый ритм после операции. Таким образом, гистопатологические предикторы послеоперационного рецидива ФП – это гипертрофия кардиомиоцитов, увеличенные ядра кардиомиоцитов и обширный интерстициальный фиброз [69].

В последующие годы появилось множество исследований влияния фиброза ЛП на течение ФП, на рецидивирование ФП после катетерного лечения. Описаны различные способы выявления фиброза ЛП, среди которых основными являются – гистологическое исследование, МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и эндокардиальное картирование. Однако технологии картирования совершенствовались с каждым годом, появились новые методики картирования, различные навигационные системы и диагностические катетеры, содержащие более 20 картирующих полюсов.

### *1.2.3 Высокплотное картирование*

Первоначально анатомические, активационные и вольтажные карты строили с применением аблационных катетеров, однако для создания точной карты и воспроизведения всего объема левого предсердия требовалось немало времени. Межэлектродное расстояние аблационного катетера составляет около 5 мм, что делает невозможным регистрацию электрической активности сердца на меньшем расстоянии [14]. Позднее картирование стали выполнять с использованием многополюсных катетеров, однако количество электродов на них не превышало 20. Электроанатомические модели, построенные с применением многополюсных катетеров, были значительно точнее и требовали меньшего времени для создания полноценного объема ЛП.

Сегодня в практику внедрены многополюсные катетеры, имеющие вид корзины и содержащие 64 полюса. Такие диагностические катетеры позволяют создавать электроанатомические модели различных камер сердца высокой плотности. Высокоплотное картирование делает возможным регистрацию низкоамплитудной активности с высокой точностью, так как расстояние между электродами составляет не более 2 мм. Высокоплотное картирование делает возможным визуализацию механизма аритмии при проведении активационного картирования, собирать более 64 точек за один сердечный цикл, а также благодаря этому уменьшить лучевую нагрузку на оператора и пациента [14].

В 2008 году опубликованы результаты исследования Patel A. с соавторами. Это первое исследование, в котором была применена технология высокоплотного картирования [65]. Картирование проводилось с использованием системы визуализации на основе импеданса (Ensite NavX) в сочетании со специализированным многополюсным картирующим катетером «Penta-array» (рисунок 1.8).



Рисунок 1.8. А – изображение первого в мире катетера для высокоплотного картирования. Б – процесс построения высокоплотной карты левого предсердия [65].

Проводилось изучение активационных карт ЛП у пациентов с трепетанием предсердий после интервенционного лечения ФП. Продемонстрировано неоспоримое преимущество картирования многополюсными катетерами – быстрый сбор точек картирования. В среднем карты содержали  $365 \pm 108$

аннотированных точек картирования, время картирования составило  $8 \pm 3$  минуты [65].

После проведения таких исследований стала очевидной роль областей низкоамплитудной активности в патогенезе ФП. Появились гипотезы и исследования, в которых области низкоамплитудной активности выступают мишенями для катетерной аблации.

В исследовании Rolf S., проведенном в 2014 году, были определены области, в которых чаще всего встречаются зоны низкоамплитудной активности у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП [68] (рисунок 1.9).

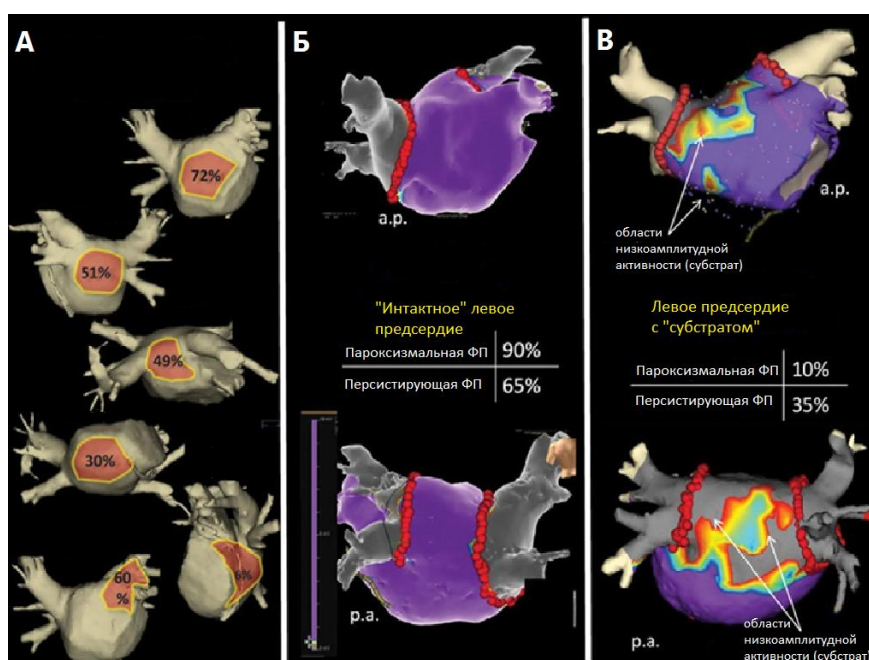


Рисунок 1.9. А- частота встречаемости областей низкоамплитудной активности при вольтажном картировании.

Б – вольтажная карта «интактного» левого предсердия

В – вольтажная карта с распространенными зонами низкоамплитудной активности [68].

Вольтажные карты строились на синусовом ритме после проведения антральной изоляции легочных вен. У пациентов, которым было возможно индуцировать ФП после антральной изоляции и с распространенными зонами низкоамплитудной активности, была выполнена модификация субстрата.

Наиболее часто зоны низкоамплитудной активности выявлялись на крыше ЛП, передней, септальной и задней стенках ЛП. 12-месячная выживаемость без предсердных тахикардий/ФП составила 62% для пациентов с распространенными зонами низкоамплитудной активности без модификации субстрата и 70% для пациентов с распространенными зонами низкоамплитудной активности и индивидуальной модификацией субстрата.

Однако при проведении дальнейших более крупных исследований в данной области не было выявлено преимущество дополнительных линий аблации по сравнению с антральной изоляцией легочных вен.

В 2017 году структурные изменения миокарда предсердий были обсуждены и описаны в консенсусе экспертов EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE по предсердным кардиомиопатиям [31]. Предложена схема гистологической классификации (EHRAS) предсердных кардиомиопатий, определяющая четыре различных класса структурных нарушений: Класс I - негрубые изменения кардиомиоцитов; Класс II - преимущественно фиброзные изменения; Класс III - комбинированная кардиомиоцитарная патология/фиброз; Класс IV - преимущественно неколлагеновая инфильтрация (рисунок 1.10).

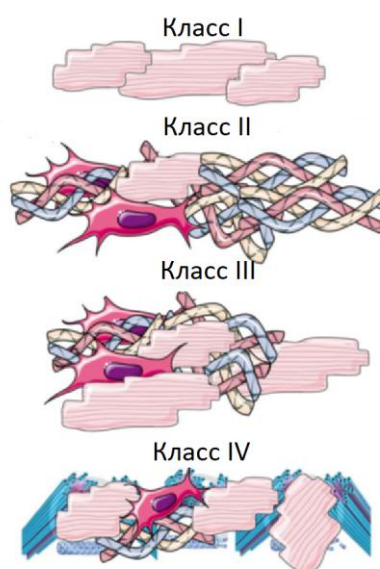


Рисунок 1.10. Гистологическая и патофизиологическая классификация предсердных кардиомиопатий (EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE): классификация EHRAS [31].

Класс EHRAS может меняться с течением времени в зависимости от причины заболевания и может различаться в разных местах предсердий. Следует отметить, что природа классификации носит описательный характер. Эта классификация не предназначена для описания прогрессирования заболевания от EHRAS I до EHRAS IV.

Гистологические данные у пациентов с ФП вследствие старения соответствуют классу II по EHRAS, тогда как сердечная недостаточность, приводящая к ФП, чаще всего связана с отложением коллагена и фиброзом предсердий (классы EHRAS II и III). Кратковременная ФП может не привести к ультраструктурным изменениям, в то время как ФП, длящаяся несколько недель, связана с изменениями EHRAS I, а длительно персистирующая ФП приводит к изменениям EHRAS III. Взаимодействие между факторами риска, длительностью ФП и генетической предрасположенностью может в конечном итоге определить наличие/степень структурных аномалий, таких как изменения кардиомиоцитов (например, гипертрофия клеток, миоцитоллиз) и фиброз предсердий. Эти факторы могут способствовать вариабельности структурного ремоделирования, наблюдаемой у пациентов с ФП.

#### *1.2.4 Сравнительный анализ данных МРТ и электроанатомического картирования*

В первоначальных исследованиях, посвященных изучению зон низкоамплитудной активности и их корреляции с данными МРТ, использовался метод точечного картирования с использованием аблационных катетеров [63].

Zghaib T. с соавт. в своём исследовании сравнили результаты электроанатомического картирования аблационным катетером (точечное картирование), картирование 20-ти полюсным катетером и МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Проводилась сравнительная оценка областей низкоамплитудной активности и областей накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата. В исследование включено 26 пациентов с ФП, которым была рекомендована радиочастотная изоляция устьев легочных вен [87]. МРТ с гадолинием была выполнена перед аблацией.

Биполярные карты были построены на синусовом ритме в начале процедуры абляции и сопоставлены с данными полученными в результате МРТ (рисунок 1.11). Результаты сравнения данных МРТ и картирования показали достоверную корреляцию между данными электроанатомического картирования и данными МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом ( $p < 0,0001$ ).

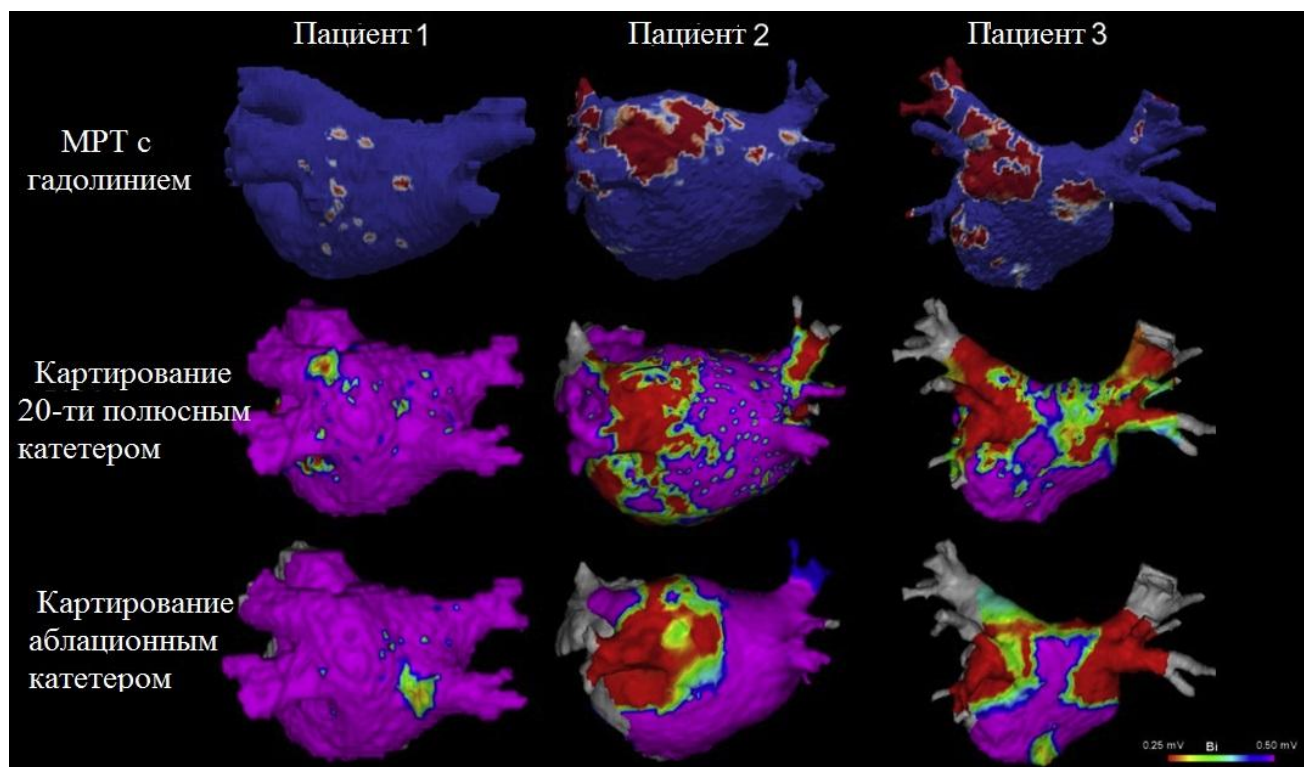


Рисунок 1.11 Сравнение данных МРТ, электроанатомических карт левого предсердия, полученных с использованием 20-ти полюсного катетера и абляционного катетера [87].

Oakes R. с соавторами описали влияние распространенности фиброза на рецидив аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий [63]. В данном исследовании пациенты были разделены на 3 группы на основании степени накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата (в процентах от площади поверхности ЛП): «легкая» степень составила  $<15\%$  от площади ЛП, «умеренное» накопление - между  $15\%$  и  $35\%$ , «выраженное» накопление составило  $>35\%$  площади ЛП. В ходе исследования проводилась сравнительная оценка данных МРТ и данных электроанатомического картирования.



Электроанатомические карты моделировались с использованием абляционного катетера, а МРТ модели сегментировались вручную.

В результате исследования было показано, что рецидив фибрилляции предсердий развился у 6 пациентов (14,0%) с «легкой» степенью фиброза, у 13 (43,3%) с «умеренной» степенью и 6 (75%) пациентов с «выраженным» фиброзом ( $p < 0,001$ ). Авторы сделали вывод о том, что магнитно-резонансная томография, выполненная до оперативного лечения, может спрогнозировать рецидив фибрилляции предсердий после катетерного лечения, основываясь на распространенности фиброза левого предсердия.

В исследовании, проведенном группой авторов под руководством Robert S., сопоставлены данные электроанатомических карт ЛП и результатов МРТ сердца. В результате работы установлено, что характеристика здорового миокарда, оцененная при картировании ЛП, имеет амплитуду биполярного сигнала выше 1,0 мВ, что соответствует здоровому миокарду по данным МРТ. Установлен также порог амплитуды биполярного сигнала  $< 0,5$  мВ, соответствующий фиброзной ткани [63]. По мнению других авторов, вольтаж  $< 0,2$  мВ соответствует участкам «плотного» фиброза в миокарде левого предсердия у пациентов с органическими заболеваниями сердца и персистирующей ФП, а границы «диффузного» фиброза миокарда левого предсердия определялись авторами в диапазоне от 0,2 до 0,5 мВ [43]. Некоторые авторы определяют границы участков фиброза ЛП при амплитуде биполярного сигнала менее 0,75 мВ [8].

В 2021 году проведено крупное исследование, сравнивающее данные МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и эндокардиального вольтажного картирования. Выявлена корреляция МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и эндокардиального вольтажного картирования для определения распространенности фиброза левого предсердия ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,001$ ), однако у пациентов с большим объемом левого предсердия по данным эхокардиографии корреляция была слабее ( $r = 0,2$ ,  $p = 0,02$ ) [20].

Поэтому, учитывая все проведенные на сегодняшний день исследования, мы можем говорить о том, что области низкоамплитудной активности являются областями фиброза в левом предсердии.

Электроанатомическое картирование ЛП — методика, которая может быть использована для оценки площади фиброза миокарда ЛП, однако в настоящее время нет единых рекомендаций и руководств по оценке электроанатомической характеристики ЛП, характеризующей степень выраженности фиброза ЛП.

### **1.3. Подходы к интервенционному лечению ФП**

Распространенность и частота выполнения катетерной аблации при фибрилляции предсердий резко возросла за последние два десятилетия, и на сегодняшний день это наиболее часто выполняемый метод интервенционного лечения нарушений ритма сердца. Факторы, относящиеся к расширению использования данной методики, включают превосходство катетерной аблации над антиаритмическими препаратами для поддержания синусового ритма [21], улучшение качества жизни, фракции выброса левого желудочка (ФВ), переносимости физической нагрузки и более низкую смертность у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению с медикаментозной терапией.

Катетерная аблация при фибрилляции предсердий начинается с воздействия в устьях легочных вен, которые являются основным источником триггерной активности при ФП. Это было продемонстрировано в фундаментальной работе Haïssaguerre M., описывающей катетерную аблацию триггеров, локализуемых в легочных венах, более 20 лет назад [34]. С тех пор было показано, что устья ЛВ обладают как анатомическими, так и электрофизиологическими свойствами, которые увеличивают аритмогенность предсердий [61]. В исследовании Haïssaguerre M. с соавторами продемонстрированы повышенная автоматичность мышечных муфт легочных вен, вызывающая триггерную активность, более короткую продолжительность потенциала действия и особую пространственную ориентацию миоцитов, создающих субстрат для микроциркуляции волны возбуждения. Кроме того, четыре основных вегетативных ганглионарных

сплетения, состоящих в основном из парасимпатических нейронов, локализуются в непосредственной близости от устьев ЛВ и могут инициировать ФП [42; 64]. Принимая во внимание все эти факторы, катетерная абляция эволюционировала и включает в себя изоляцию ЛВ, которая распространяется до антрального отдела, что позволяет воздействовать как на внутренние, так и на вегетативные факторы ЛВ. От 10 до 33% пациентов имеют ФП, инициируемую другими триггерами, локализованными не в легочных венах [72]. К внелегочным факторам относятся верхняя полая вена, ушко левого предсердия, коронарный синус / вена Маршалла, задняя стенка левого предсердия и пограничный гребень.

Несмотря на то, что роль ЛВ при пароксизмальной ФП неоспорима, при персистирующей и длительно-персистирующей формах ФП катетерное лечение не дает сопоставимых успешных результатов [79]. Свобода от аритмии через 1 год после изоляции устьев легочных вен составляет около 80% у пациентов с пароксизмальной формой ФП и 60% у пациентов с персистирующей формой ФП. Электрическое ремоделирование предсердий и фиброзные изменения в миокарде предсердий формируются в результате сложной комбинации воспалительных процессов. Эти механизмы, лежащие в основе поддержания ФП, стали принимать во внимание только в начале прошлого десятилетия [62]. Соответственно внелегочные факторы стали предметом многочисленных исследований; например, изоляция задней стенки левого предсердия или абляция зон фракционированных электрограмм предсердий (CFAE) [79], изоляция потенциалов ушка левого предсердия [35], устранение роторов [38; 56] и денервация почечной артерии [75].

В исследовании STAR AF II сравнивались несколько стратегий абляции: изоляция устьев легочных вен, изоляция устьев ЛВ плюс абляция зон CFAE, изоляция устьев ЛВ плюс линейные воздействия в ЛП при персистирующей форме ФП [79]. Дополнительные зоны и линии абляции за пределами легочных вен не улучшили результаты интервенционного лечения ФП.

Абляция зон фракционированной активности и роторов (FIRM) в дополнение к изоляции устьев легочных вен, выполняемая после картирования

специализированным многополюсным катетером (Topera Basket Catheter, Abbott Electrophysiology) (рисунок 1.12), дала лучшие результаты, чем только изоляция устьев легочных вен [38; 56].

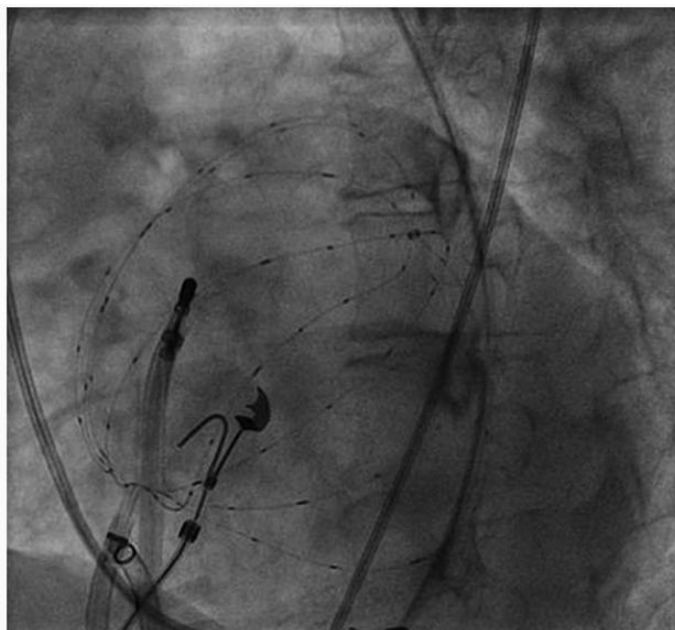


Рисунок 1.12. Многополюсный катетер, используемый в клинических исследованиях FIRM, REAFFIRM [56].

В многоцентровом исследовании REAFFIRM сравнивали изоляцию устьев легочных вен с аблацией зон фракционированной активности и роторов плюс изоляцию устьев легочных вен. Абляция зон фракционированной активности и роторов плюс изоляция устьев легочных вен показала себя немного лучше, чем только изоляция ЛВ, 69,3% против 67,5% свободы от ФП через 3–12 месяцев после операции [19]. Многополюсный катетер (рисунок 1.12), используемый для картирования зон фракционированной активности и роторов в этих исследованиях, вызвал значительную критику среди электрофизиологов. Несовершенные технологии пространственного разрешения и охвата анатомии у данного катетера могли отрицательно повлиять на полученные результаты.

В исследовании ERADICATE-AF, в которое включено 302 пациента, проводилось сравнение пациентов, которым была выполнена денервация почечной артерии в комбинации с катетерной аблацией ФП и только антральная

изоляция легочных вен. В результате исследования у 72,1% пациентов, которым выполнялась денервация почечной артерии, ФП не регистрировалась в течение 12 месяцев. Тем временем, только у 56,5% пациентов после антральной изоляции устьев легочных вен не было рецидивов аритмии [75]. Однако это дополнение к аблации требует дальнейшего изучения, прежде чем станет более распространенным.

Фиброз предсердий является привлекательной мишенью для аблации у пациентов с ФП, поскольку предполагается, что он участвует в сложном взаимодействии различных патофизиологических механизмов.

Оптимальный метод аблации фиброзных областей предсердий не определен. В контексте интервенционного лечения ФП было предложено несколько стратегий аблации, нацеленных на области фиброза предсердий.

Метод гомогенизации направлен на уменьшение амплитуды записанных биполярных электрограмм (менее 0,1 мВ или более 50% по сравнению с исходным уровнем) [84]. В многоцентровом рандомизированном исследовании STABLE-SR оценивалась безопасность и эффективность стратегии модификации субстрата, направленной на фиброзные области у пациентов с непароксизмальной ФП. Выполнялась полная гомогенизация участков левого предсердия, где биполярная амплитуда сигнала была от 0,1 мВ до 0,4 мВ [83]. Эта стратегия привела к аналогичным показателям выживаемости без аритмии по сравнению с изоляцией легочных вен более чем у 50% пациентов ( $p=0,52$ ). Однако результаты операции резко снижались у пациентов, у которых было выявлено структурное ремоделирование левого предсердия, средний процент распространенности областей низкоамплитудной активности в данном исследовании составил 4,6% (2,1- 9,5%). У пациентов без значимого структурного ремоделирования ЛП эффективность составила 84,8%, а у пациентов с распространенными зонами низкоамплитудной активности 60,9% ( $p=0,001$ ) [85].

Поэтому, несмотря на различные стратегии аблации, первой линией в интервенционном лечении ФП является изоляция легочных вен. Дополнительные воздействия, альтернативные стратегии аблации не показали значимого

увеличения эффективности интервенционного лечения ФП. Соответственно, крайне важным в настоящий момент является определение предикторов неэффективности интервенционного лечения ФП. Фиброз миокарда левого предсердия лежит в основе формирования структурного и электрического ремоделирования, следовательно, он может являться основным фактором, влияющим на рецидив ФП после катетерного лечения. Для определения распространенности фиброза в ЛП используют различные методики: МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, гистологические исследования, эндокардиальное вольтажное картирование. Выполнение МРТ является дорогостоящим и требует специального оборудования и программ, гистологическое исследование также требует значительных технических навыков и сопряжено с рисками кровотечения. Навигационное эндокардиальное картирование является наиболее распространенной методикой, применяемой в большинстве современных клиник всего мира.

*Заключение.* 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 предсердиях животных, страдающих ФП [27]. 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 [69]. 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 DECAAF структурные изменения выявляли с помощью МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом [26; 36]. 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 [26; 36].

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 устьев 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.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Дизайн исследования и критерии включения и исключения

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.

Исследование было одноцентровым, нерандомизированным, когортным, проспективным. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

#### *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.

## **2.2 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 2.1.

Таблица 2.1. Клиническая характеристика пациентов.

<b>Характеристика пациентов</b>	<b>Показатель</b>
<b>Всего пациентов</b>	64
<b>Возраст, лет</b>	58,4±11,8
<b>Пол</b>	
<b>Мужчины, n (%)</b>	38 (59,4%)
<b>Женщины, n (%)</b>	26 (40,6%)

Продолжение таблицы 2.1

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

Средний возраст больных составил - 58,4±11,8 лет. Пациенты сопоставимы по клинико-демографическим показателям, средний индекс массы тела составил - 28,5±4,5 кг/м<sup>2</sup>.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, диагноз ИБС имели 28 (43,7%) пациентов, гипертоническая болезнь наблюдалась у 39 (60,9%) пациентов, сахарным диабетом страдали 13 (20,3 %) пациентов, 22 (34,4%) больных наблюдались с диагнозом ХСН, 17 из них имели I функциональный класс (ФК) по NYHA, 5 – II ФК.

Все пациенты с ИБС имели стабильную форму стенокардии напряжения I-II ФК и/или инфаркт миокарда в анамнезе без показаний к реваскуляризации на момент исследования. Пациентам с ИБС не более чем за 1 год до интервенционной процедуры проводилась коронароангиография. Степень

сужения коронарных артерий не превышала 70%, у пациентов с пограничными сужениями выполнялось определение функциональной значимости стеноза или проводилась сцинтиграфия. При обнаружении значимости пограничного поражения выполнялась реваскуляризация, такие пациенты были исключены из исследования. У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) достигались целевые значения артериального давления с помощью адекватной гипотензивной терапии. Больные с сахарным диабетом (СД) получали сахароснижающие препараты и находились в стадии компенсации. Пациенты с ХСН I – II ФК (NYHA) также получали комплексную терапию.

Пароксизмальная форма ФП наблюдалась у 39 (60,9%) пациентов, персистирующая форма - у 25 (39,1%). Длительность аритмологического анамнеза у пациентов, включенных в исследование, составила около 5 лет, среднее значение равно  $5,5 \pm 3,9$  лет.

При обследовании пациентов на догоспитальном этапе оценивалась фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭХО-КГ) (среднее значение -  $60,9 \pm 6,9\%$ ), объем ЛП по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ЛП и ЛВ с контрастированием (среднее значение -  $144,9 \pm 40,1$  мл), длительность р-зубца по данным ЭКГ (среднее значение -  $91,3 \pm 12,4$  мс), уровень креатинина по данным биохимического анализа крови (среднее значение -  $92,8 \pm 19,8$  мкмоль/л).

Все пациенты в дооперационном периоде получали антиаритмическую терапию, которую продолжили принимать при госпитализации. Препараты группы бета-блокаторов были отменены как минимум за 2 недели до процедуры аблации с целью минимизации риска возникновения брадикардии и атриовентрикулярной блокады (АВБ) после восстановления синусового ритма (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Распределение пациентов, согласно принимаемой антиаритмической терапии.

Антиаритмическая терапия	Количество пациентов n,(%)
<b>Амиодарон</b>	30 (46,9%)
<b>Пропанорм</b>	9 (14,1%)
<b>Соталол</b>	7 (10,9%)
<b>Аллапинин+соталол</b>	16 (25,0%)
<b>Бета-адреноблокаторы</b>	2 (3,1%)

Пациенты получали пероральные антикоагулянты в течение как минимум 4 недель до аблации (таблица 2.3). Больше половины пациентов 34 (53,1%) принимали ривароксабан в дозировке 20 мг – 1 раз в сутки, 18 (28,1%) пациентов принимали апиксабан в дозировке 5 мг – 2 раза в сутки, 8 (12,5%) пациентов принимали дабигатран в дозировке 150 мг – 2 раза в сутки. И 4 (6,3%) пациента принимали варфарин, контролируя уровень МНО от 2,5 до 3,0.

Таблица 2.3. Распределение пациентов согласно принимаемой антикоагулянтной терапии.

Антикоагулянтная терапия	Количество пациентов n,(%)
<b>Ривароксабан</b>	34 (53,1%)
<b>Апиксабан</b>	18 (28,1%)
<b>Дабигатран</b>	8 (12,5%)
<b>Варфарин</b>	4 (6,3%)

Проведено сравнение клинических показателей у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (таблица 2.4).

Пациенты с пароксизмальной формой ФП были старше пациентов с персистирующей формой ФП, средний возраст в группе пароксизмальной формы аритмии составил  $61,3 \pm 10,2$  лет, а в группе персистирующей ФП -  $54,0 \pm 12,9$  лет (р

= 0,015). Однако длительность аритмологического анамнеза была примерно одинаковой: пациенты, страдающие пароксизмальной формой ФП, наблюдались с этим диагнозом в течение  $5,5 \pm 4,1$  лет, а пациенты с персистирующей формой -  $5,5 \pm 3,7$  лет ( $p = 0,984$ ). Распределение по полу было равномерным ( $p = 0,102$ ).

Антропометрические показатели в обеих группах соответствовали, средний индекс массы тела (ИМТ) был практически равный у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП ( $p = 0,654$ ).

Однако, статистически достоверно отличались данные инструментальных исследований, например, объем ЛП, оцененный с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, был значимо больше у пациентов с персистирующей формой ФП и составил  $159,4 \pm 44,9$  мл, а у пациентов с пароксизмальной формой ФП -  $135,7 \pm 34,1$  мл ( $p = 0,02$ ). Фракция выброса ЛЖ была выше у пациентов с пароксизмальной ФП и составила  $62,9 \pm 6,1$  %, а у пациентов с персистирующей формой ФП -  $57,8 \pm 6,9$  % ( $p = 0,003$ ).

Таблица 2.4. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий.

	Пароксизмальная ФП	Персистирующая ФП	p
<b>Всего пациентов</b>	39	25	
<b>Возраст, лет</b>	$61,3 \pm 10,2$	$54,0 \pm 12,9$	0,015
<b>Пол</b>			
Мужчины, n (%)	20 (51,3%)	18 (72,0%)	0,102
Женщины, n (%)	19 (48,7%)	7 (28,0%)	
<b>Длительность аритмологического анамнеза, лет</b>	$5,5 \pm 4,1$	$5,5 \pm 3,7$	0,984
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup></b>	$28,4 \pm 4,6$	$28,9 \pm 4,4$	0,654

Продолжение таблицы 2.4.

	Пароксизмальная ФП	Персистирующая ФП	р
Артериальная гипертензия, n(%)	28 (71,8%)	11 (44,0%)	0,027
Сахарный диабет, n (%)	8 (20,5%)	5 (20,0%)	0,961
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	15 (38,5%)	13 (52,0%)	0,068
Фракция выброса левого желудочка, %	62,9±6,1	57,8±6,9	0,003
Объем левого предсердия, мл	135,7±34,1	159,4±44,9	0,020
Уровень креатинина, мкмоль/л	89,1±19,2	98,6±19,8	0,06
Длительность р-волны, мс	89,6±12,4	92,0±12,9	0,54
Перенесенная вирусная инфекция COVID-19, n (%)	16 (41%)	8 (32,0%)	0,47
Вакцинация от COVID-19, n (%)	13 (33,3%)	3 (12,0%)	0,056

Представлены диаграммы размаха клинических показателей, имеющих статистически достоверную значимость различий (рисунок 2.2).

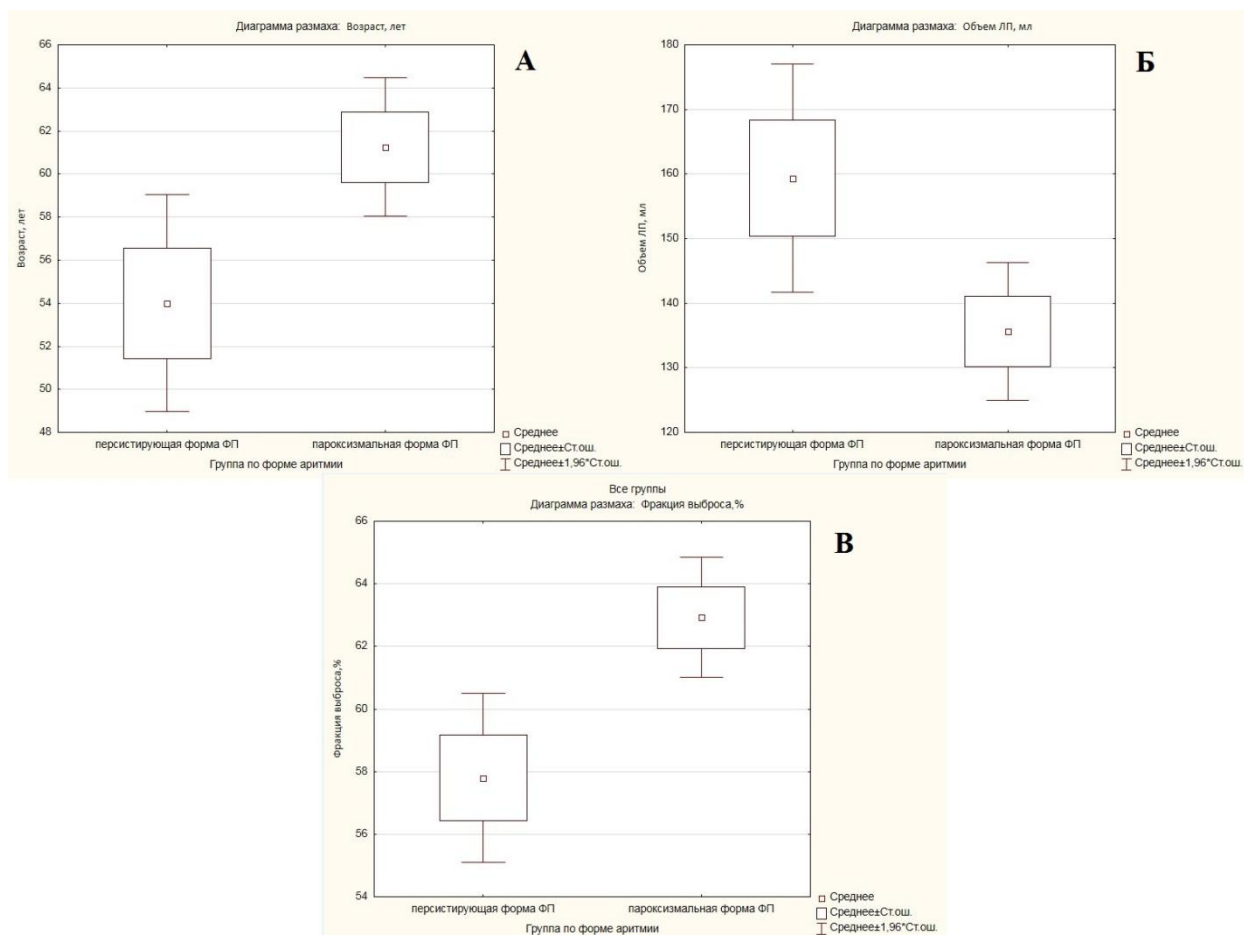


Рисунок 2.2. Диаграммы размаха клинических показателей в зависимости от формы аритмии:

А – возраст, лет

Б – объем левого предсердия, мл

В – фракция выброса левого желудочка, %.

### 2.3 Методы исследования

Всем пациентам на дооперационном этапе выполнялось электрокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальное эхокардиографическое исследование сердца, чреспищеводная эхокардиография, мультиспиральная компьютерная томография левого предсердия и легочных вен, общий и клинический анализ крови, а также гастроскопия. Семерым пациентам выполнена магнитно-резонансная томография ЛП с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. При наличии факторов риска и/или клинической картины, характерной для ишемической болезни сердца,

пациентам на дооперационном этапе выполнялась коронароангиография. При выявлении гемодинамически значимых сужений коронарных артерий выполнялась реваскуляризация миокарда, данные пациенты исключались из исследования.

*Электрокардиография (ЭКГ).* Электрокардиографическое исследование проводилось стандартной 12-ти канальной методикой. Запись ЭКГ осуществлялась на скорости 25-50 мм/с. В дооперационном, госпитальном (ежедневно) и отдаленном периоде наблюдений выполнялось исследование. При анализе оценивалось следующее: интервалы QT, PQ, ST; длительность P-волны; ритм сердца; положение ЭОС.

*Мониторирование ЭКГ по Н. Холтеру (ХМ ЭКГ).* Суточное мониторирование ЭКГ по Н. Холтеру проводилось с помощью портативных 3-х канальных регистраторов «Астрокард 3G». Для расшифровки применялся предоставляемый производителем комплекс программ для рабочего компьютера. Исследование проводилось в естественных для пациента условиях без ограничения физических нагрузок.

Расшифровка и анализ записи включали следующие показатели: показатели variability сердечного ритма (средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная ЧСС, максимальная ЧСС), наличие нарушений проводимости, тахи- и брадиаритмий и эктопической активности.

С целью выявления рецидивов фибрилляции предсердий пациенты были приглашены на контрольные осмотры через 3,6 и 12 месяцев после оперативного лечения. 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 учитывалась как рецидив ФП в послеоперационном периоде.

*Трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭХО - КГ).* Трансторакальное ЭХО-КГ проводилось всем пациентам в дооперационном и госпитальном периоде. Исследование проводилось по стандартному протоколу.



Оценка систолической функции ЛЖ включала: в В - режиме измерение конечно-диастолических и конечно-систолических размеров в парастернальной позиции по длинной и короткой оси в апикальной 4-хкамерной позиции, определение конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка в апикальной 2-х и 4-х камерных позициях с расчетом ФВ ЛЖ по Симпсону. В М-режиме из парастернального доступа по длинной и короткой оси измерялся размер ЛП в конце систолы.

*Чреспищеводное эхокардиографическое исследование (ЧП-ЭХО-КГ).* С целью исключения внутрисердечного тромбоза, не позднее чем за один день до интервенционного вмешательства, проводилась чреспищеводная эхокардиография. Исследование выполнялось с местной анестезией задней стенки глотки раствором лидокаина в форме аэрозоля и включало исследование левого и правого предсердий, а также ушек предсердий в В-режиме с целью исключения тромбоза и септальных дефектов. При выявлении признаков фрагментированного или флотирующего тромба в левом предсердии, пациенты исключались из исследования до полного лизирования тромботических масс в полости ЛП.

*Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) левого предсердия и легочных вен.* Перед процедурой катетерной аблации всем пациентам была проведена МСКТ для визуализации анатомии левого предсердия (ЛП). Выполнялся расчет объема ЛП, диаметра легочных вен, оценивалось наличие или отсутствие коллекторов ЛВ или аномалий их впадения в ЛП.

*Магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим контрастным препаратом.*

Магнитно-резонансная томография выполнялась до аблации с использованием сканера 3 Тесла и 32-канальной сердечной катушки. Контрастирование выполнялось с использованием гадолинийсодержащего контрастного препарата.

ЛП было сегментировано с использованием программного обеспечения для постобработки изображений ADAS-3D (Galgo medical SL, Барселона, Испания).

Средний слой миокарда (толщина 50%) рисовался вручную в каждой аксиальной плоскости и автоматически корректировался программным обеспечением для построения 3D-модели ЛП. Легочные вены и фиброзное кольцо митрального клапана были исключены из подсчета площади фиброза.

Ряд изображений обработан в системе 3DSlicer. Изображения были сегментированы вручную. Последовательно, послойно выделялись сначала объем левого предсердия, затем послойно выделялись участки накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата.

## **2.4 Высокоплотное картирование и катетерное лечение**

В условиях рентгеноперационной пациентам выполнялась пункция подключичной и бедренных вен под местной анестезией. Через интродьюсер в подключичной вене проводился диагностический 10-типолюсный электрод, который позиционировался в коронарный синус сердца. Доступ к ЛП производился посредством трансептальной пункции или через открытое овальное окно. После выполнения трансептальной пункции через систему интродьюсеров в ЛП позиционировали многополюсный basket-катетер для картирования высокой плотности, а также аблационный катетер. Интраоперационно пациентам внутривенно вводился гепарин в расчетной дозировке 100 Ед/кг массы тела. В процессе картирования и интервенционного лечения проводился мониторинг активированного времени свертывания крови, целевые значения которого составляли от 250 до 300 секунд.

### *2.4.1 Картирование левого предсердия*

Перед процедурой аблации всем пациентам проводилось высокоплотное картирование ЛП. Картирование выполнялось с использованием многополюсного катетера «Orion» (Boston Scientific Inc.). Это basket-катетер, который содержит 8 сплайнов с 8 электродами на каждом (расстояние между электродами составляет 2 мм). Толщина катетера составляет 8,5 F, длина 115 см, диаметр раскрытия «корзины» составляет от 3 мм до 22 мм (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3. Многополюсный basket-катетер, используемый для картирования высокой плотности.

Выполнялась анатомическая реконструкция левого предсердия с построением высокоплотной вольтажной карты левого предсердия, содержащей не менее 10000 точек картирования. Моделировались все анатомические структуры левого предсердия, такие как ушко ЛП, устья всех легочных вен, крыша ЛП, фиброзное кольцо митрального клапана, передняя стенка ЛП, антральные части легочных вен, зона перехода ушка ЛВ в левую верхнюю легочную вену – зона «ridge» (рисунок 2.4).

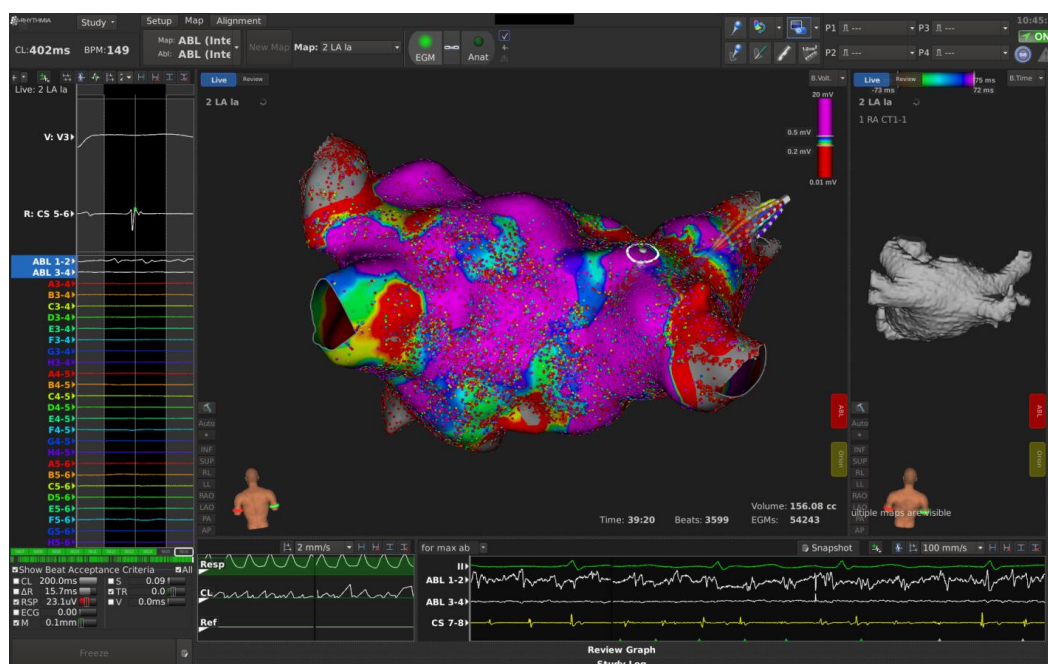


Рисунок 2.4. Процесс построения высокоплотной вольтажной карты левого предсердия.

Биполярные электрограммы записывались и фильтровались при частоте от 30 до 400 Гц, при условии, что картирующий катетер имел хороший контакт с эндокардом предсердия.

Низковольтные зоны определялись при амплитуде биполярного сигнала менее 0,2 мВ; «пограничные» области низкого вольтажа были определены там, где регистрировалась амплитуда менее 0,5 мВ.

В областях низкоамплитудной активности было аннотировано максимальное количество точек для более точной оценки структурных изменений. Стабильность катетера ограничивалась колебаниями в 3 мм. Чтобы избежать аннотирования некорректных точек картирования в виду плохого контакта картирующего электрода с тканью, мы установили фильтрацию расстояния между проекцией электрода и геометрической поверхностью модели на 2 мм. При картировании ЛП на синусовом ритме исключались точки, которые не соответствовали морфологии эндограммы предсердия. Сигналы фильтровались с частотой от 30 до 400 Гц. Функция автоматического картирования позволила избежать ручной проверки всех эндограмм на полученных вольтажных картах.

Анализ электроанатомических карт левого предсердия проводился после завершения интервенционной процедуры и процедуры картирования. Оценка низкоамплитудных зон проводилась вручную с измерением их площади. Далее проводилось суммирование всех областей низкоамплитудной активности, затем полученную площадь низковольтных полей выражали как процент от общей площади поверхности ЛП.

Индивидуальная анатомия левого предсердия, сегментированная по результатам мультиспиральной компьютерной томографии ЛП, отображалась во время процедуры в системе трехмерного картирования.

#### *2.4.2 Катетерное лечение фибрилляции предсердий*

Катетерная абляция проводилась под внутривенной седацией. Радиочастотные воздействия проводились точка за точкой. Использовались ирригационные радиочастотные катетеры, скорость орошения во время РЧ-воздействия составляла 30 мл/мин, максимальная температура во время РЧ-

воздействия -  $44^{\circ}\text{C}$ , максимальная мощность 32 Вт. Длительность воздействия не превышала 10 секунд в каждой точке.

При выполнении крио-воздействия крио-баллон позиционировался в каждую легочную вену последовательно до полной окклюзии, далее выполнялось крио-воздействие длительностью 180 секунд при температуре не ниже  $-60^{\circ}\text{C}$ , но не выше  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Воздействия проводились до полного электрического отключения антрального отдела ЛВ от ЛП, когда не удавалось регистрировать потенциалы ЛВ вдоль антрального отдела или внутри вены с помощью картирующего катетера. После процедуры аблации выполнялось построение высокоплотной вольтажной карты с целью верификации состоятельности линий аблации (рисунок 2.5).

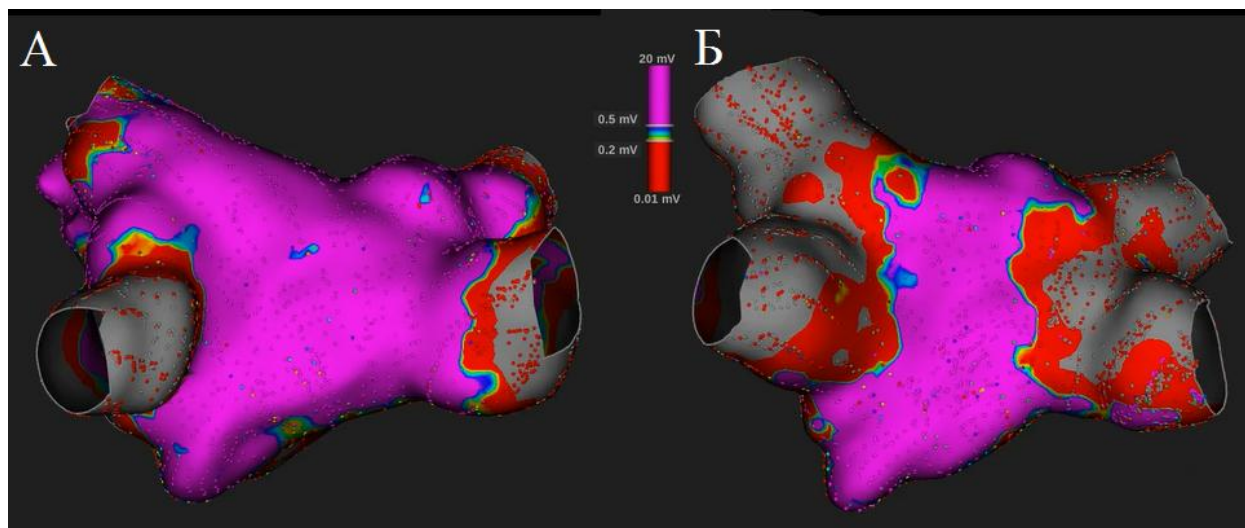


Рисунок 2.5. Высокоплотная электроанатомическая вольтажная карта левого предсердия.

А – до катетерного лечения фибрилляции предсердий;

Б – после катетерного лечения фибрилляции предсердий.

Если после завершения катетерной аблации ФП не купировалась, выполнялась электрическая кардиоверсия (ЭКВ) мощностью от 150 до 200 Дж, максимальное количество ЭКВ - 5. При отсутствии эффекта от электрической кардиоверсии пациент переводился в палату профильного отделения или отделения реанимации и интенсивной терапии.

## 2.5 Статистический анализ данных

Анализ статистических данных выполнялся с использованием программного обеспечения STATISTICA 10. Все непрерывные переменные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. 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, в качестве зависимой переменной выступал зарегистрированный рецидив аритмии после оперативного лечения. 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 с распространенностью зон низкоамплитудной активности в качестве зависимой переменной. Затем показатели, влияющие на выявление распространенных зон низкоамплитудной активности, были включены в ROC-анализ, чтобы сравнить их прогностическую ценность и оценить их оптимальные пороговые значения. Двустороннее значение  $p = 0,05$  считалось статистически значимым во всех анализах.

*Заключение.* В исследование включены пациенты с пароксизмальной и персистирующей ФП, которым было рекомендовано проведение катетерного лечения ФП. 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. Ряду пациентов выполнялась МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом для проведения корреляционного анализа.

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

Все пациенты были выписаны с рекомендациями явки на контрольные осмотры через 3,6 и 12 месяцев для оценки отдаленных результатов процедуры. 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 учитывалась как рецидив ФП в послеоперационном периоде.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 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 3.1).

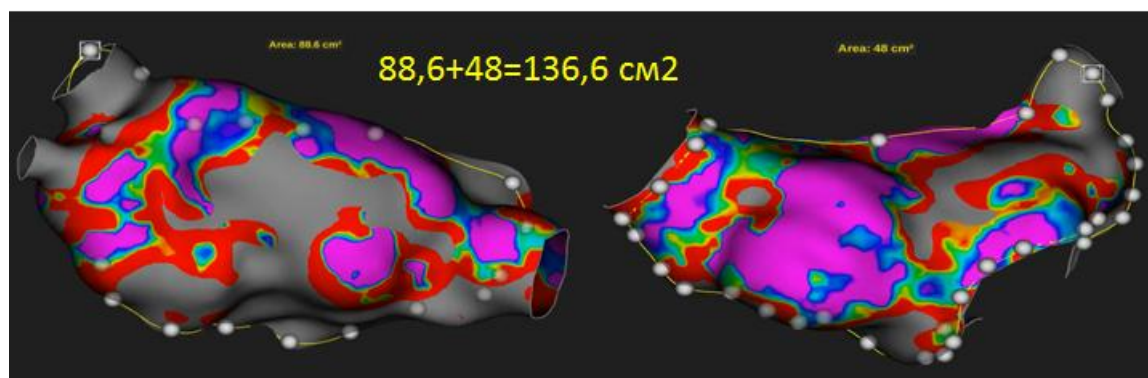


Рисунок 3.1. Электроанатомическая вольтажная карта левого предсердия. Использование инструмента «Reset Clipping Plane». Рассчитана площадь поверхности двух половин предсердия и определена общая площадь, равная 136,6 см<sup>2</sup>. Фиолетовым цветом окрашены зоны, где амплитуда сигнала выше 0,5 мВ; красным – 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 3.2).

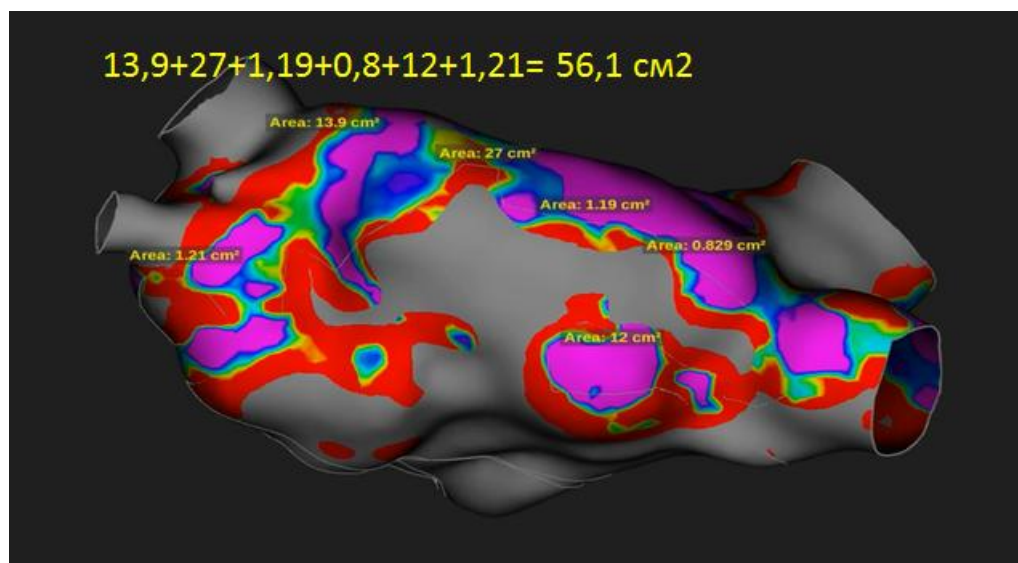


Рисунок 3.2. Электроанатомическая вольтажная карта левого предсердия. Использование инструмента «Area measurement». Определена общая площадь областей низкоамплитудной активности, равная 56,1 см<sup>2</sup>. Фиолетовым цветом окрашены зоны, где амплитуда сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала 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.

### 3.2 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 -  $55421,8 \pm 23585,1$  mGyxcm<sup>2</sup>.

11 (17,2 %) пациентам была выполнена криобаллонная абляция легочных вен, 53 (82,8 %) пациентам - радиочастотная изоляция устьев легочных вен.

В результате проведенных процедур картирования было собрано  $14190 \pm 6179$  точек картирования. Средняя площадь низкоамплитудных областей составила  $24 \pm 21$  % от общей площади ЛП.

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:

$$P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$Z = 1,89 * X_{\text{Процент фиброза}} - 1,79$$

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ( $p=0,026$ ). В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  МакФаддена, этот предиктор составляет 16% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, наличие распространенных зон низкоамплитудной активности является фактором, увеличивающим вероятность рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения.

В результате только распространенные зоны низкоамплитудной активности являлись независимым предиктором рецидива фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен, такая прогностическая модель была значимой ( $p=0,026$ ). Коэффициент детерминации  $R^2$  McF= 0,162 (рисунок 3.3).

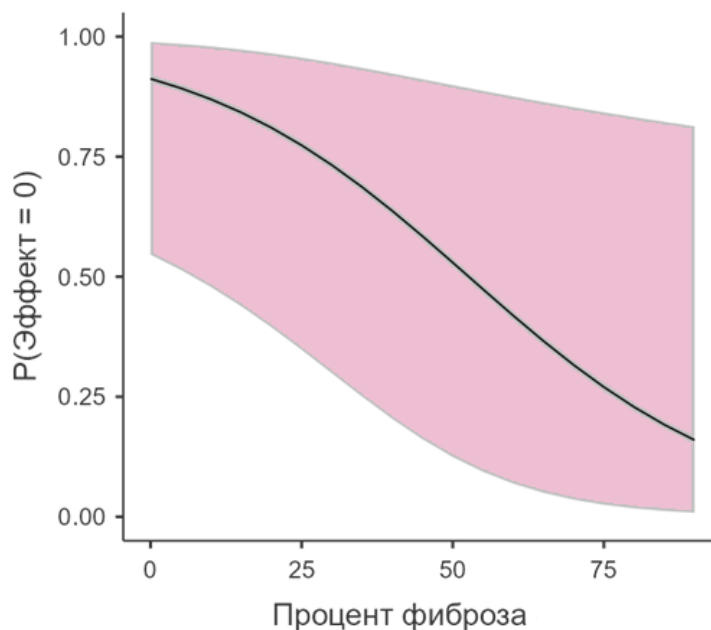


Рисунок 3.3. Логистическая кривая зависимости эффекта от распространенности зон низкоамплитудной активности.

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 3.4 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,  $p = 0,030$ .

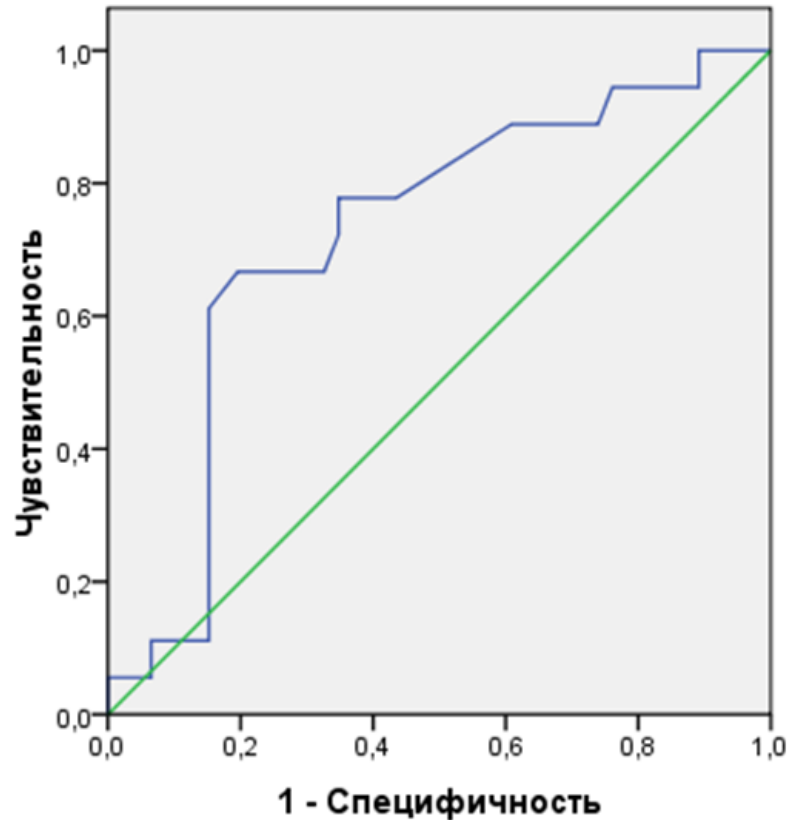


Рисунок 3.4. ROC-кривая. Модель зависимости рецидива аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий от распространенности областей низкоамплитудной активности.

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 (таблица 3.1).

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 3.1). 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 3.1).

Таблица 3.1. Данные линейного регрессионного анализа предикторов выявления распространенных зон низкоамплитудной активности.

Показатель	Уравнение линейной регрессии	r	p	r <sup>2</sup>
Фракция выброса ЛЖ	$y=64,0045 - 13,0654*x$	-0,408	0,001	0,167
Объем ЛП	$y=132,9944 + 50,5338*x$	0,270	0,031	0,073
Уровень креатинина	$y=87,0889 + 24,2721*x$	0,262	0,037	0,068
Длительность р-зубца	$y=81,9597 + 39,0448*x$	0,678	0,001	0,460

На рисунке 3.5 представлены диаграммы рассеяния зависимости между площадью областей низкоамплитудной активности в ЛП и длительностью р-зубца на ЭКГ (рисунок 3.5А), уровнем креатинина (рисунок 3.5Б), объемом ЛП (рисунок 3.5В) и фракцией выброса ЛЖ (рисунок 3.5Г).

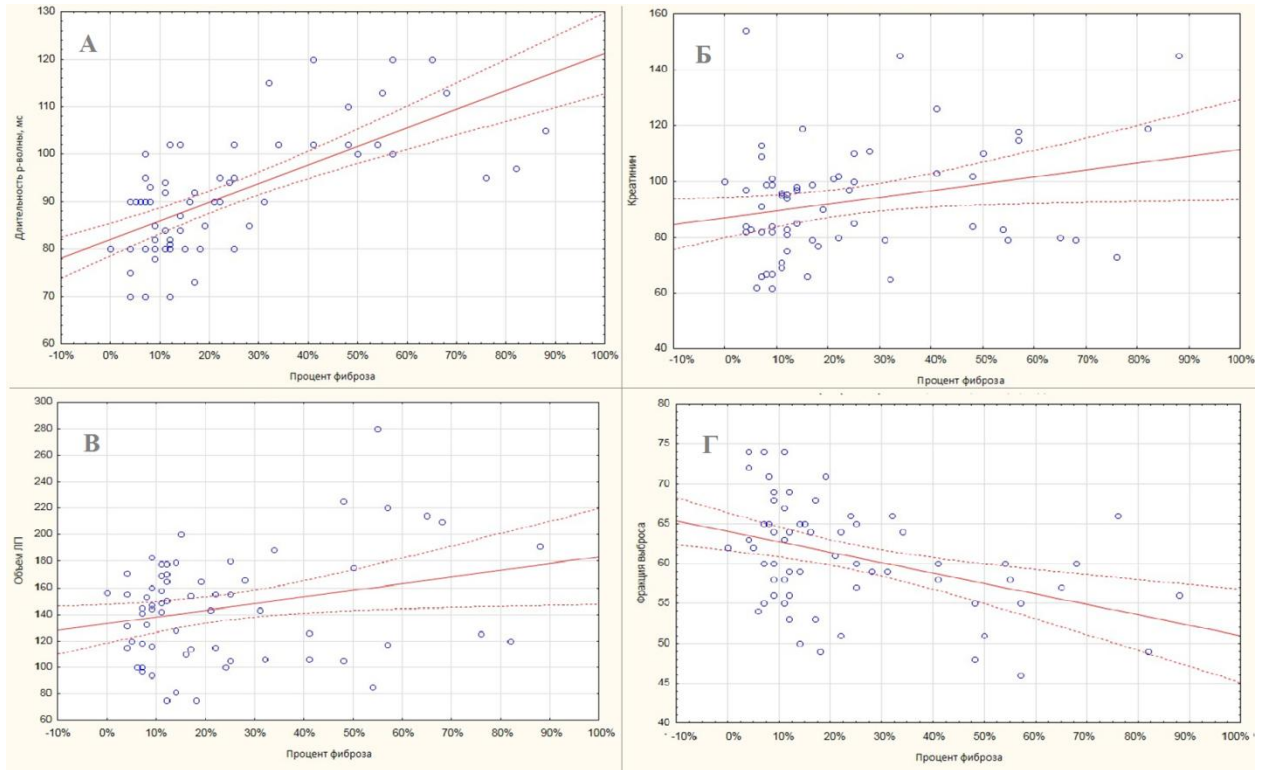


Рисунок 3.5. Диаграммы рассеяния. А – корреляция между процентом фиброза и длительность р-зубца,  
 Б - корреляция между процентом фиброза и уровнем креатинина,  
 В - корреляция между процентом фиброза и объемом левого предсердия,  
 Г - корреляция между процентом фиброза и фракцией выброса левого желудочка.

Был проведен ROC-анализ для выявления достоверных пороговых значений, предсказывающих распространенные зоны низкоамплитудной активности.

Построены ROC-кривые для показателей фракции выброса ЛЖ, объема ЛП, уровня креатинина и длительности р-зубца.

Площадь под ROC-кривой, оценивающей влияние фракции выброса на распространенность зон низкоамплитудной активности, составила  $AUC=0,683$  (95% ДИ 0,818-0,973). Полученная модель была статистически значимой,  $p = 0,010$ . Пороговое значение ФВ в точке cut-off равно 54%. При ФВ левого желудочка равной или меньше этого значения прогнозировался высокий риск выявления распространенных зон низкоамплитудной активности.

Чувствительность метода составила – 72%, специфичность метода – 59% (рисунок 3.6В).

Площадь под ROC-кривой, оценивающей влияние объема ЛП на распространенность зон низкоамплитудной активности, составила  $AUC=0,570$  (95% ДИ 0,997-1,020). Полученная модель была статистически незначимой,  $p = 0,139$ .

Площадь под ROC-кривой, оценивающей влияние уровня креатинина на распространенность зон низкоамплитудной активности, составила  $AUC=0,668$  (95% ДИ 0,270-0,514). Полученная модель была статистически значимой,  $p = 0,035$ . Пороговое значение уровня креатинина в точке cut-off равно 98 ммоль/л. При обнаружении уровня креатинина крови равного или превышающее это значение прогнозировался высокий риск выявления распространенных зон низкоамплитудной активности. Чувствительность метода составила – 60%, специфичность метода – 69% (рисунок 3.6Б).

Площадь под ROC-кривой, оценивающей влияние длительности р-зубца на распространенность зон низкоамплитудной активности, составила  $AUC=0,896$  (95% ДИ 0,169-0,487). Полученная модель была статистически значимой,  $p = 0,001$ . Пороговое значение длительности р-зубца в точке cut-off равно 90 мс. При обнаружении р-зубца длительностью равной или превышающей это значения прогнозировался высокий риск выявления распространенных зон низкоамплитудной активности. Чувствительность метода составила – 75%, специфичность метода – 89% (рисунок 3.6А).

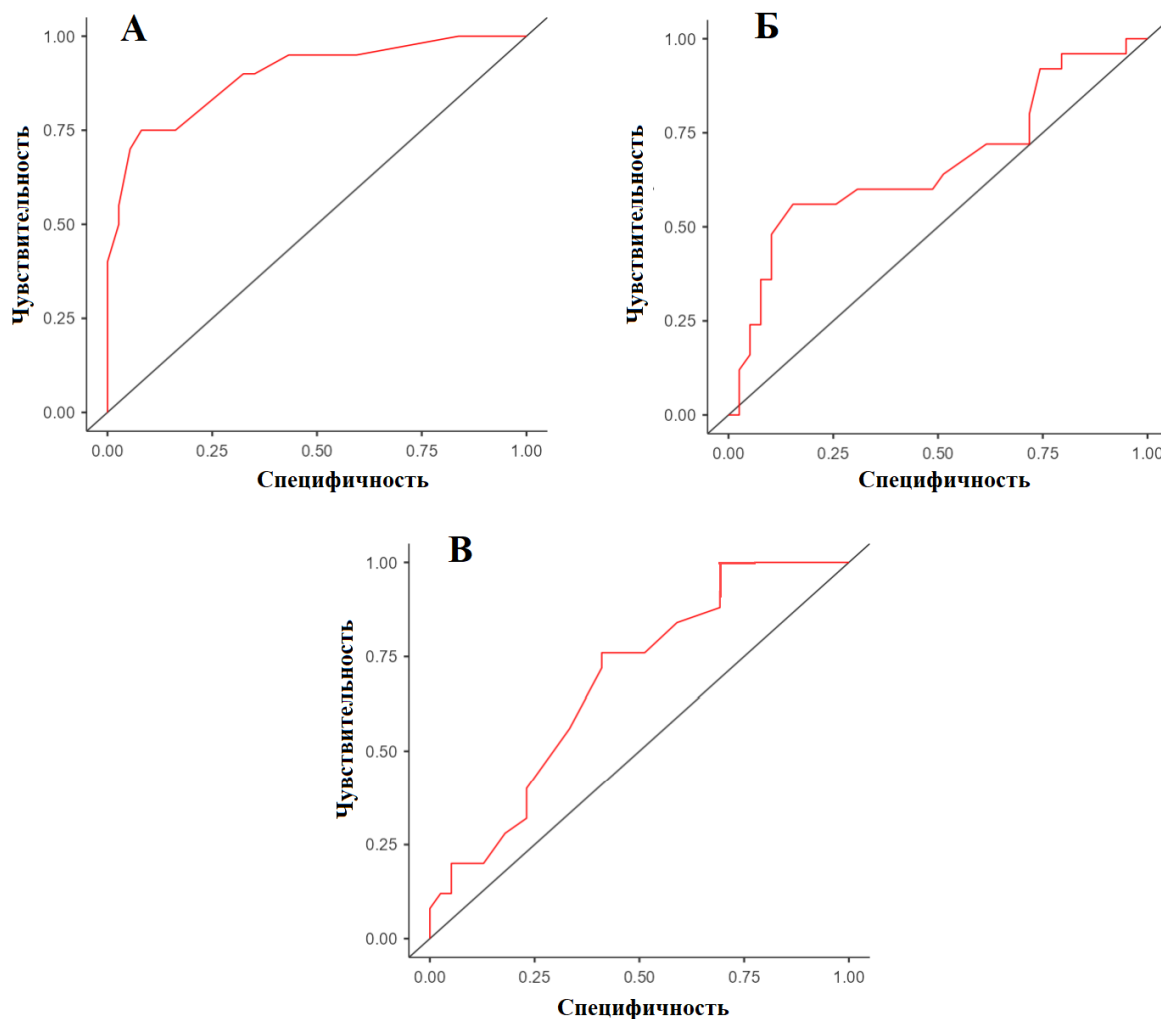


Рисунок 3.6. ROC-кривые соответствующие взаимосвязи:

А – распространенности областей низкоамплитудной активности и длительности р-зубца;

Б - распространенности областей низкоамплитудной активности и уровню креатинина;

В - распространенности областей низкоамплитудной активности и фракции выброса левого желудочка.

Изоляция легочных вен была достигнута у всех пациентов. Никаких осложнений, связанных с процедурами аблации, не было зарегистрировано. Интраоперационно, при проведении электрофизиологического исследования, выявлено 2 (3,1%) атриовентрикулярных реципрокных тахикардии (АВУРТ), 1



(1,6%) трепетание предсердий (ТП), 1 (1,6%) атипичное ТП. Аблации по поводу этих аритмий были выполнены вторым этапом.

### 3.3 Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени фиброза левого предсердия

По результатам проанализированных данных эндокардиального картирования все пациенты были сравнены относительно критерия полученного при ROC-анализе – это 20%. В первую группу были включены пациенты с площадью зон низкоамплитудной активности менее 20% от общей площади ЛП, во вторую - с площадью зон низкоамплитудной активности более 20% от общей площади ЛП. Характеристики пациентов обеих групп представлены в таблице 3.2. Статистически достоверно различающиеся переменные представлены на рисунке 3.7 в виде диаграмм размаха.

Таблица 3.2. Результаты сравнительного анализа показателей в зависимости от распространенности зон низкоамплитудной активности в левом предсердии.

Показатель	Менее 20% областей низкоамплитудной активности	Более 20% областей низкоамплитудной активности	U-критерий	p
Всего пациентов, n (%)	39 (60,9%)	25 (39,1%)		
Возраст, лет	57,9±11,5	59,2±12,4	446,0	0,57
Женщины/мужчины	16 / 23	10 / 15	482,5	0,94
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,8±5,1	28,2±3,5	480,5	0,93
Длительность аритмологического анамнеза, лет	5,2±4,2	6,1±3,4	386,0	0,16

Продолжение таблицы 3.2.

Показатель	Менее 20% областей низкоамплитудной активности	Более 20% областей низкоамплитудной активности	U-критерий	p
Артериальная гипертензия, n (%)	23 (59%)	16 (64%)	463,0	0,69
Сахарный диабет, n (%)	8 (21%)	5 (20%)	485,0	0,97
Перенесенный COVID-19, n (%)	12 (31 %)	12 (48 %)	403,5	0,17
Перенесенная вакцинация от COVID-19, n (%)	10 (26%)	6 (24%)	479,5	0,89
Уровень креатинина, мкмоль/л	88,4±17,8	99,6±21,2	323,5	0,02
Фракция выброса, %	62,8±6,9	58,1±5,7	309,5	0,01
Объем левого предсердия, мл	138,9±31,9	154,3±49,5	419,5	0,35
Длительность р-волны, мс	84,7±8,2	101,5±11,0	106,0	0,01

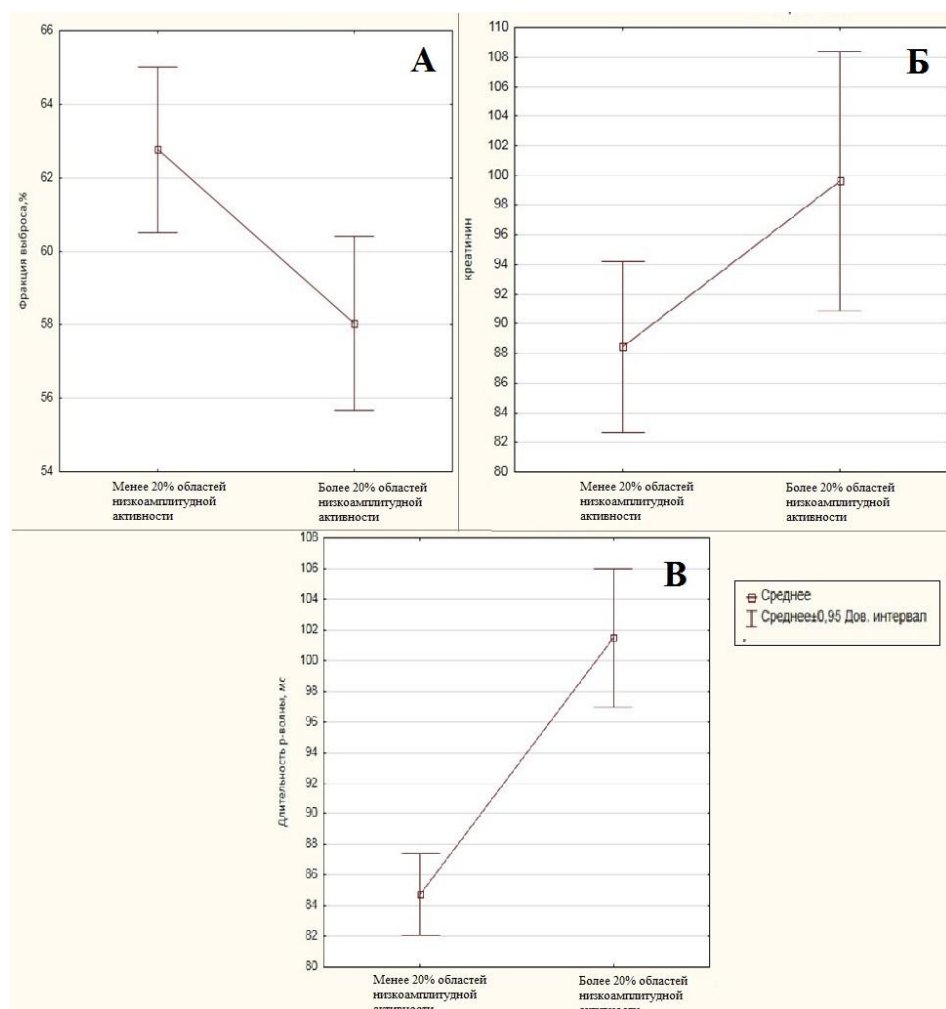


Рисунок 3.7. Диаграммы размаха переменных в зависимости от распространенности областей низкоамплитудной активности:

А - фракция выброса левого желудочка, %

Б – уровень креатинина, мкмоль/л

В – длительность р-зубца, мс

В первой группе у 13 (33,3%) пациентов наблюдалась персистирующая форма ФП, во второй группе у 12 (48,0%). Пациенты первой группы имели значительно меньший объем ЛП по сравнению с пациентами из второй группы, со средними значениями  $138,9 \pm 31,9$  мл и  $154,57 \pm 33,23$  мл соответственно, однако эта разница не была достаточно статистически значимой. Средняя фракция выброса также была выше у пациентов первой группы по сравнению с пациентами из второй, со средними значениями  $62,8 \pm 6,9\%$  и  $58,1 \pm 5,7\%$  соответственно,  $p = 0,01$ . Поздние рецидивы ФП после интервенционного лечения

зафиксированы у 12 (48%) пациентов из второй группы и у 6 (15,4%) пациентов из первой группы ( $p=0,02$ ).

Как показано в таблице 3.2, средний возраст, ИМТ, длительность аритмологического анамнеза, наличие таких сопутствующих заболеваний как сахарный диабет и артериальная гипертензия, а также перенесенная коронавирусная инфекция или вакцинация от нее статистически достоверно не различались в обеих группах.

При выполнении высокоплотного электроанатомического картирования было получено в среднем  $14190 \pm 6179$  точек картирования, в первой группе пациентов в среднем собрано  $14654 \pm 7284$  точек, во второй-  $13466 \pm 3917$  точек. Среднее время картирования составило  $17,2 \pm 4,8$  минут. В каждой из групп время картирования составило: в первой –  $17,4 \pm 5,1$  минут, во второй –  $16,9 \pm 4,3$  минуты.

В первой группе пациентов поля низкоамплитудной активности занимали в среднем площадь  $10,0 \pm 4,4\%$ , во второй группе -  $44,8 \pm 20,1\%$  расчетной площади поверхности ЛП. Типичный пример высокоплотной вольтажной карты пациента первой группы представлен на рисунке 3.8.

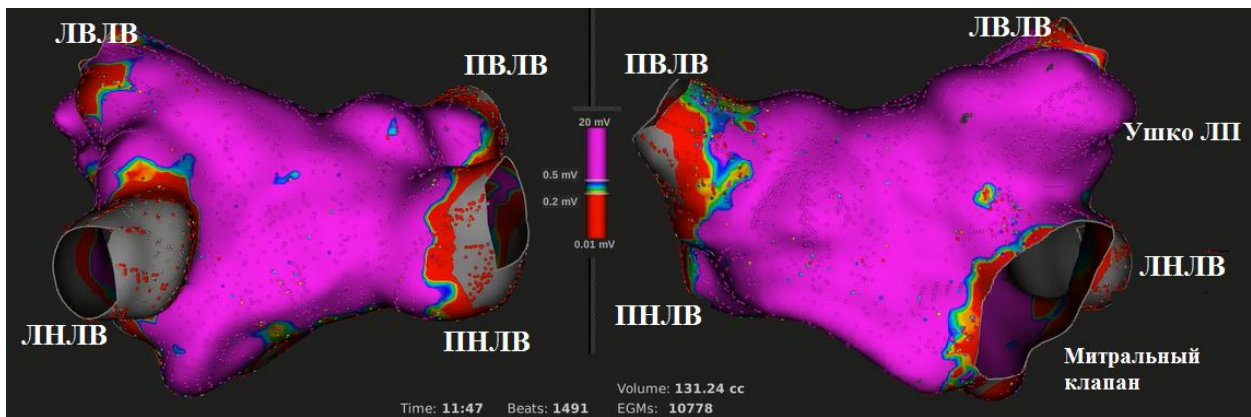


Рисунок 3.8. Вольтажная карта левого предсердия пациента первой группы, площадь низкоамплитудной активности менее 20%. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ. На рисунке: ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена. ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена. ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена. ЛП – левое предсердие.

Пример высокоплотной вольтажной карты пациента второй группы представлен на рисунке 3.9.

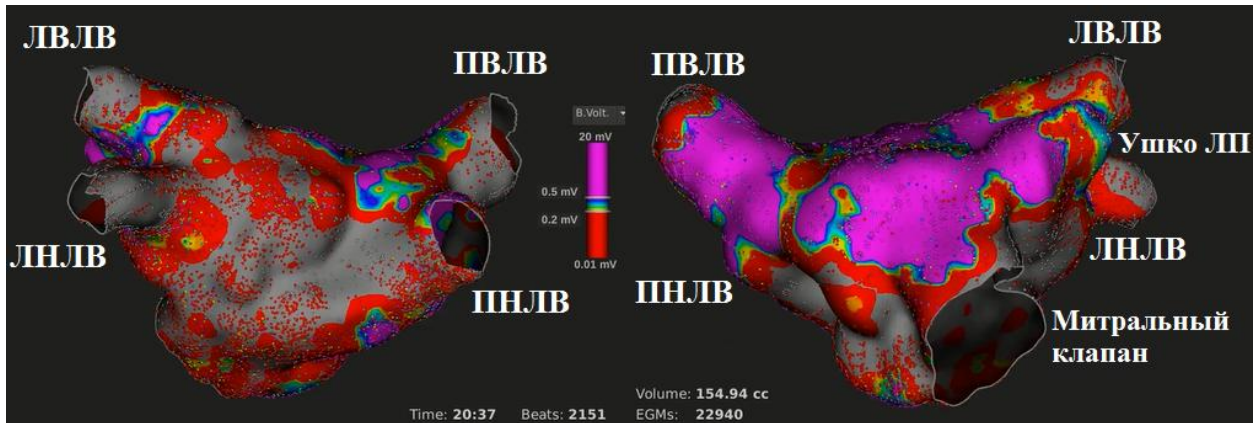


Рисунок 3.9. Вольтажная карта левого предсердия пациента второй группы. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ. На рисунке: ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена; ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена; ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена; ЛП – левое предсердие.

### 3.4 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.

Семерым пациентам (средний возраст-  $60,7 \pm 9,7$  лет, от 48 до 74 лет) выполнена МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Всем пациентам проводилось МРТ-обследование на клиническом сканере 3 Тесла. Визуализация накопления гадолинийсодержащего контраста была выполнена примерно через 20 минут после инъекции 0,2 ммоль/кг гадобутрола (Гадовист, Bayer Healthcare, Канада) с использованием последовательности градиентного

эха, подготовленной для восстановления 3D-инверсии. Все магнитно-резонансные изображения были стробированы по ЭКГ и получены во время конечно-диастолической фазы дыхательного цикла, т. е. фазы диастолы ЛП. Пациенты были проинструктированы перед процедурой, рекомендовано - свободно дышать во время получения изображения. Сбор данных производился синхронизировано с фазами дыхания, изображение получали во время фазы выдоха. Изображения были получены со временем инверсии, выбранным для обнуления сигнала от нормального миокарда желудочков (обычно от 340 до 360 мс).

Всего МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом было выполнено 7 пациентам, среди которых 5 мужчин и 2 женщины. Среди них трое (42,9%) пациентов имели пароксизмальную форму ФП, а четверо (57,1%) наблюдались с персистирующей формой ФП. Пациенты наблюдались с диагнозом фибрилляция предсердий около 7 лет (в среднем  $7,9 \pm 5,8$  лет). Средний возраст пациентов составил -  $60,7 \pm 9,7$  лет. Индекс массы тела пациентов был чуть выше среднего, характерный для пациентов страдающих лишним весом, и составил  $29,1 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>. По данным ЭХО-КГ показатели значимо не отличались от нормальных, фракция выброса левого желудочка  $63,3 \pm 4,4\%$ . В предоперационном периоде оценивался объем ЛП измеренный по МСКТ ЛВ и ЛП, который в среднем составил -  $147,5 \pm 45,6$  мл. Ряд пациентов имел сопутствующие заболевания, такие как: сахарный диабет (1 пациент (14,3%)) и артериальная гипертензия (4 пациента (57,1%)). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Клиническая характеристика пациентов, которым была выполнена магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим контрастным препаратом.

Показатель	Результат
<b>Возраст, лет</b>	60,7 ± 9,7
<b>Пол, мужчины/женщины</b>	5/2
<b>Индекс массы тела, кг/м<sup>2</sup></b>	29,1 ± 3,3
<b>Форма аритмии</b>	
<b>Пароксизмальная, n (%)</b>	3 (42,9%)
<b>Персистирующая, n (%)</b>	4 (57,1%)
<b>Длительность аритмологического анамнеза, лет</b>	7,9 ± 5,8
<b>Артериальная гипертензия, n (%)</b>	4 (57,1%)
<b>Сахарный диабет, n (%)</b>	1 (14,3%)
<b>Фракция выброса левого желудочка, %</b>	63,3 ± 4,4
<b>Объем левого предсердия, мл</b>	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 ± 29,8 мл. Процент занимаемой площади низкоамплитудных участков составил в среднем 28,3 ± 23,3 %.

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

После завершения интервенционной процедуры мы провели сравнительную характеристику данных полученных в результате МРТ и вольтажного

эндокардиального картирования. 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 рангового дисперсионного анализа (ДА) выполнено сравнение объема ЛП по 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 3.10).

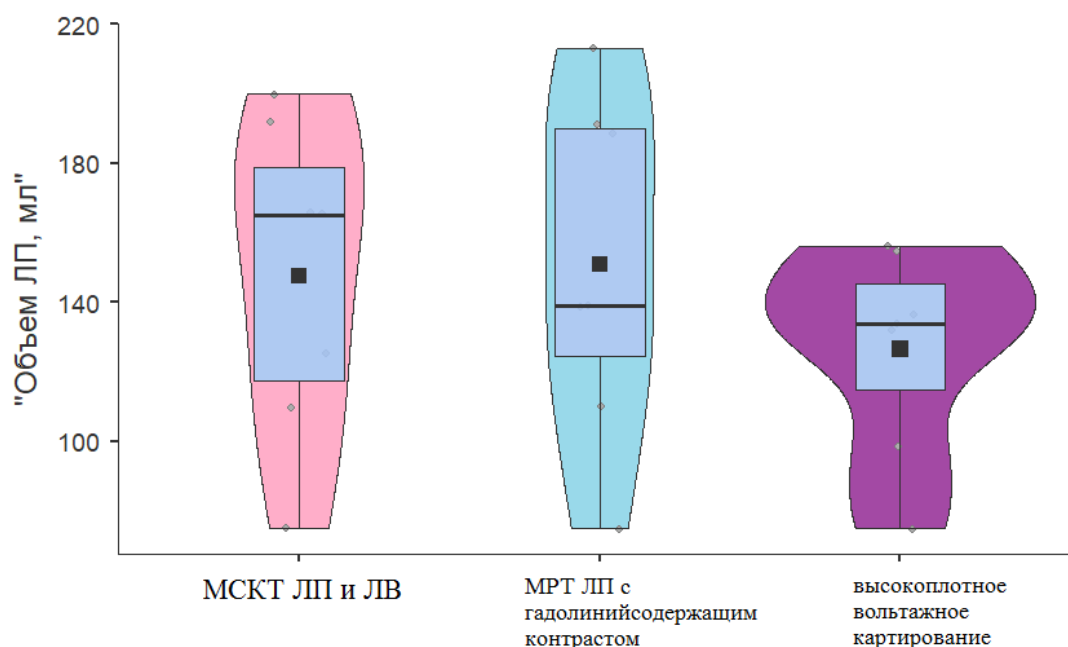


Рисунок 3.10. Скрипичные диаграммы, иллюстрирующие отсутствие достоверного различия между объемом левого предсердия полученного по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии левого предсердия (МРТ ЛП) с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и высокоплотного картирования.

Объем ЛП по данным высокоплотного картирования был меньше, чем по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, что вероятно связано с неполным объемом картирования ушка левого предсердия ввиду 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 в исследуемой группе пациентов составил  $27,5 \pm 20,5\%$ , по данным высокоплотного картирования процент распространенности зон низкоамплитудной активности -  $28,3 \pm 23,3\%$  ( $p = 0,945$ ), данные представлены в таблице 3.4.

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

Таблица 3.4. 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, мл	$150,7 \pm 49,3$	$126,6 \pm 29,8$	0,289
Процент фиброза, %	$27,5 \pm 20,5$	$28,3 \pm 23,3$	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).

После сегментирования данных МРТ ЛП были получены объемные реконструкции ЛП с выделенными областями накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата. Локализация фиброза оценивалась на модели ЛП по 3 сегментам: передняя стенка, задняя стенка и межпредсердная перегородка (таблица 3.5).

Контуры эндокарда и эпикарда были выделены в каждом срезе вручную в программном обеспечении 3D Slicer (рисунок 3.11) и автоматически в программном обеспечении ADAS 3D (рисунок 3.12) 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. Фиброз был определен с использованием порогового алгоритма интенсивности пикселей. 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 3.11).

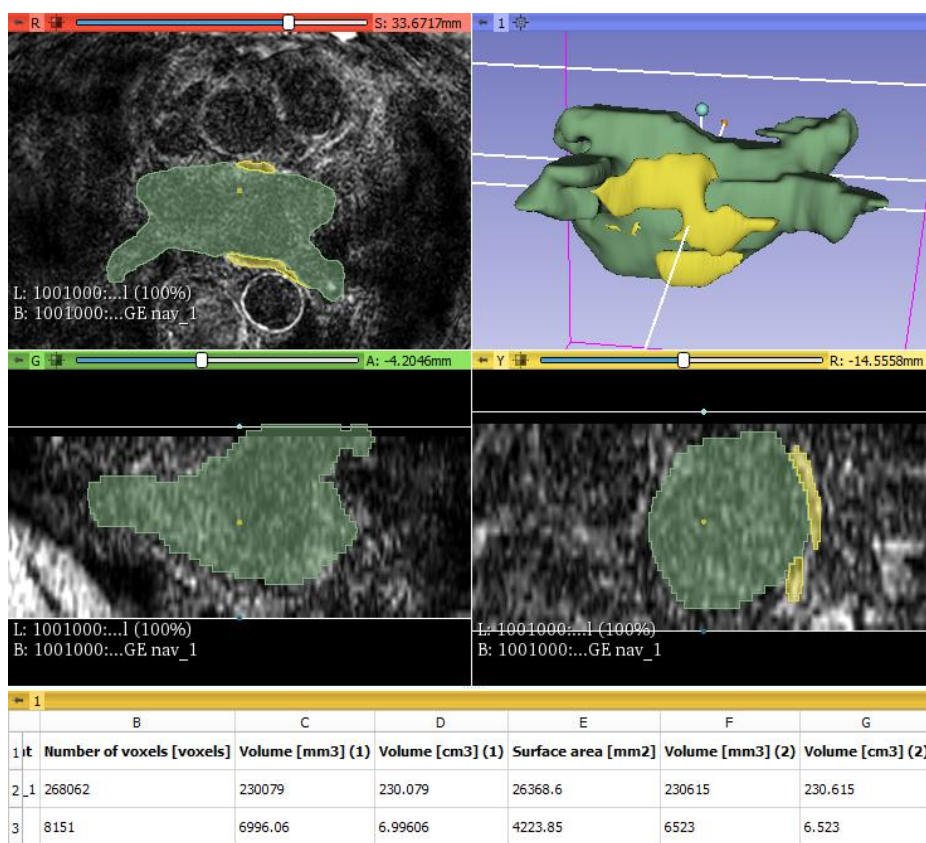


Рисунок 3.11. Процесс сегментирования участков фиброза левого предсердия в программе Slicer 3D.

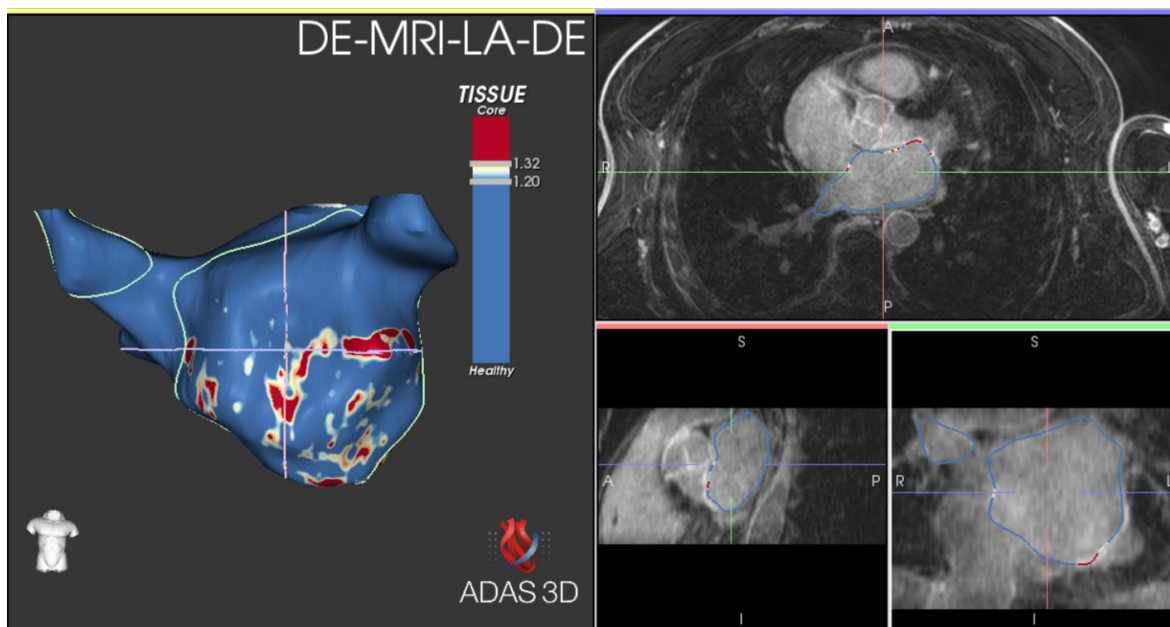


Рисунок 3.12. Автоматический процесс сегментирования участков фиброза в левого предсердия в программе ADAS 3D.

Таблица 3.5. Сравнительная характеристика топической локализации фиброза по данным магнитно-резонансной томографии и высокоплотного картирования.

	МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом	Высокоплотное эндокардиальное вольтажное картирование
Задняя стенка, n	6	5
Передняя стенка, n	4	4
Межпредсердная перегородка, n	1	2

Из таблицы 3.4 следует, что анатомические реконструкции ЛП с вольтажными картами, полученными в результате высокоплотного картирования, коррелируют с данными МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Общий процент фиброза по данным МРТ составил -  $27,5 \pm 20,5\%$ , по данным высокоплотного картирования -  $28,3 \pm 23,3\%$ ,  $p = 0,945$  (рисунок 3.13).

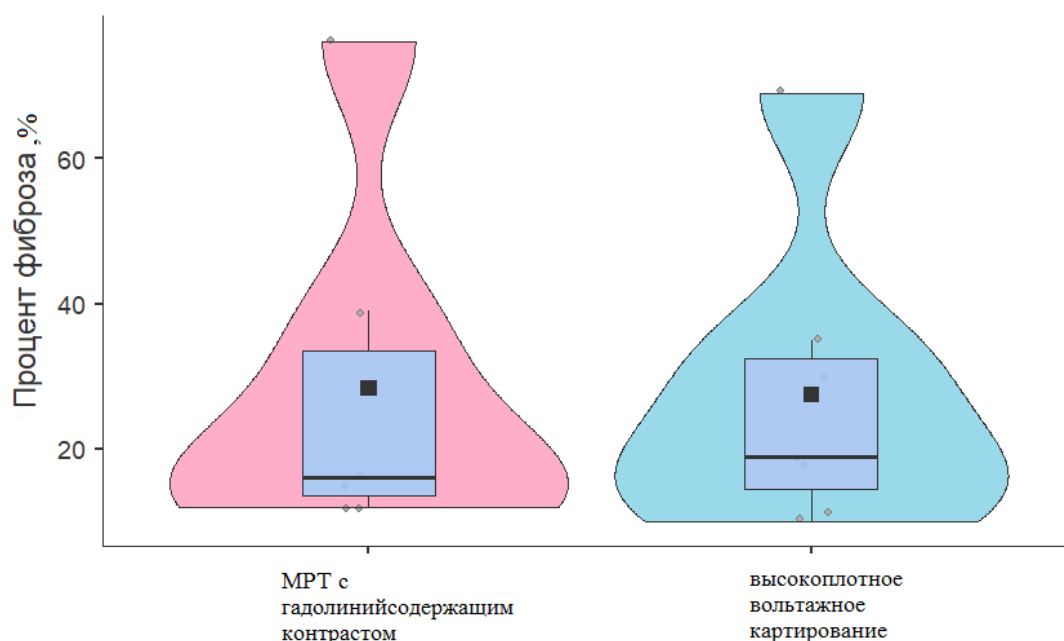


Рисунок 3.13. Скрипичные диаграммы, иллюстрирующие отсутствие достоверного различия между процентом фиброза по данным магнитно-

резонансной томографии (МРТ) с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и данными высокоплотного картирования.

Также выполнялось сравнение локализации зон фиброза по данным МРТ и областей низкоамплитудной активности по данным высокоплотного вольтажного картирования (таблица 3.5). В области задней стенки были зарегистрированы зоны низкоамплитудной активности у 5 пациентов и у 6 пациентов по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, у одного пациента области низкоамплитудной активности были смещены с задней стенки на перегородочную область ЛП. На передней стенке совпадение было полным, у 4 пациентов по данным МРТ и высокоплотного картирования наблюдались участки фиброза.

### **3.5 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.

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 ЛП (рисунок 3.14).

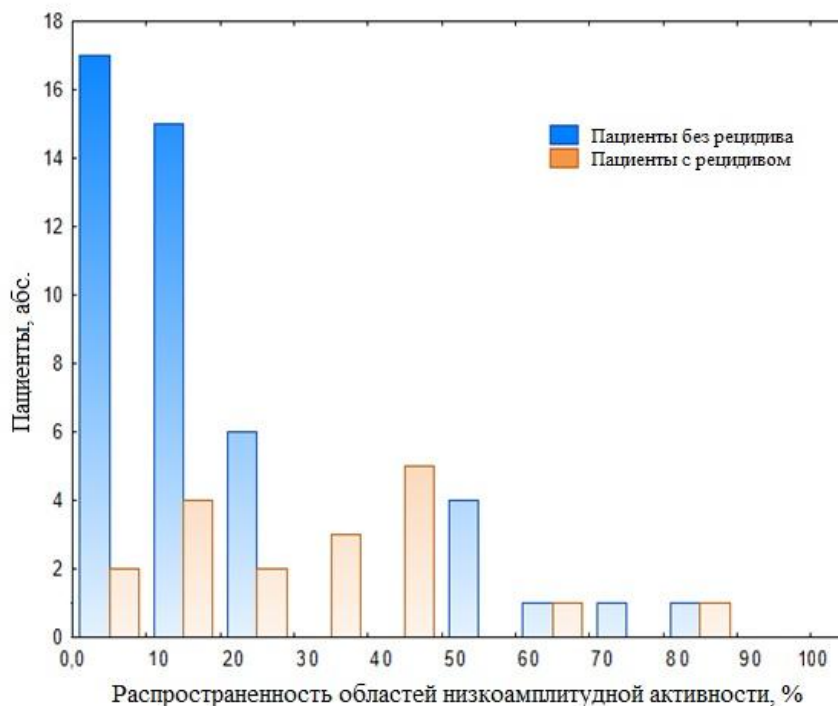


Рисунок 3.14. Количество пациентов с рецидивом аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от степени фиброза левого предсердия.

*Заключение.* Клинические и лабораторные данные пациентов проанализированы с использованием современных статистических методов. Проведен логистический регрессионный анализ с целью выявления предикторов, достоверно влияющих на рецидив аритмии после катетерной аблации. Выявлено, что только распространенные зоны низкоамплитудной активности достоверно влияют на рецидив аритмии после катетерного лечения ФП ( $p = 0,03$ ). При проведении ROC-анализа выявлено пороговое значение (cut-off point), достоверно влияющее на возникновение рецидива, которое равняется 20%. Очевидно, что выявление предикторов распространенных зон низкоамплитудной активности позволит на дооперационном этапе делать предварительные суждения об эффективности интервенционного лечения. Соответственно, проведен линейный регрессионный анализ, по результатам которого выявлено, что фракция выброса

( $p = 0,001$ ,  $r = -0,407$ ), длительность р-волны ( $p = 0,001$ ,  $r = 0,678$ ), уровень креатинина ( $p = 0,037$ ,  $r = 0,262$ ) и объем левого предсердия ( $p = 0,031$ ,  $r = 0,270$ ) достоверно влияют на выявление распространенных зон низкоамплитудной активности. Проведен ROC – анализ для каждого из предикторов, определены пороговые значения фракции выброса (59%), длительности р-волны (90 мс) и уровня креатинина (98 ммоль/л).

Для подтверждения суждения о том, что области низкоамплитудной активности представляют собой фиброз ЛП, семерым пациентам была выполнена МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Проведена сравнительная оценка площади фиброза по данным МРТ и высокоплотного картирования. Анатомические реконструкции ЛП с вольтажными картами, полученными в результате высокоплотного картирования, коррелируют с данными МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом, общий процент фиброза по данным МРТ составил -  $27,5 \pm 20,5\%$ , по данным высокоплотного картирования -  $28,3 \pm 23,3\%$ ,  $p = 0,945$ , объем ЛП по данным МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом составил -  $150,7 \pm 49,3$  мл, по данным высокоплотного картирования -  $126,6 \pm 29,8$  мл,  $p = 0,289$ .

### **3.6 Клинические примеры**

#### **Клинический пример 1.**

Пациентка Л., 63 лет. Аритмологический анамнез с 2012 года, когда впервые появились жалобы на приступы учащенного неритмичного сердцебиения. На ЭКГ в момент приступа зафиксирован пароксизм ФП.

Длительное время в качестве антиаритмической терапии принимала кордарон, который был отменен в связи с развитием кордарон-индуцированного тиреотоксикоза спустя 8 месяцев. На момент госпитализации по данным анализов крови – эутиреоз. В качестве антиаритмической терапии получает – пропafenон.

Учитывая симптомность пароксизмов (III класс по шкале EHRA), пациентке было рекомендовано интервенционное лечение фибрилляции предсердий в объеме – изоляция устьев легочных вен.

Инструментальные и клинические показатели представлены ниже.

ЭХО-КГ: Увеличены размеры обоих предсердий, ЛП - 43 мм, 44x65 мм, ПП - 43x62 мм. Толщина миокарда левого желудочка в норме. Локальных нарушений сократимости нет. Незначимая митральная и умеренная трикуспидальная регургитации. Легочная гипертензия 1 степени. Сбросов крови нет. Сократительная функция левого желудочка умеренно снижена по Симпсону, ФВ - 49 %.

МСКТ ЛВ и ЛП: Легочные вены впадают типично. Объем ЛП – 110 мл с учетом объема ушка равного 15 мл (рисунок 3.15).

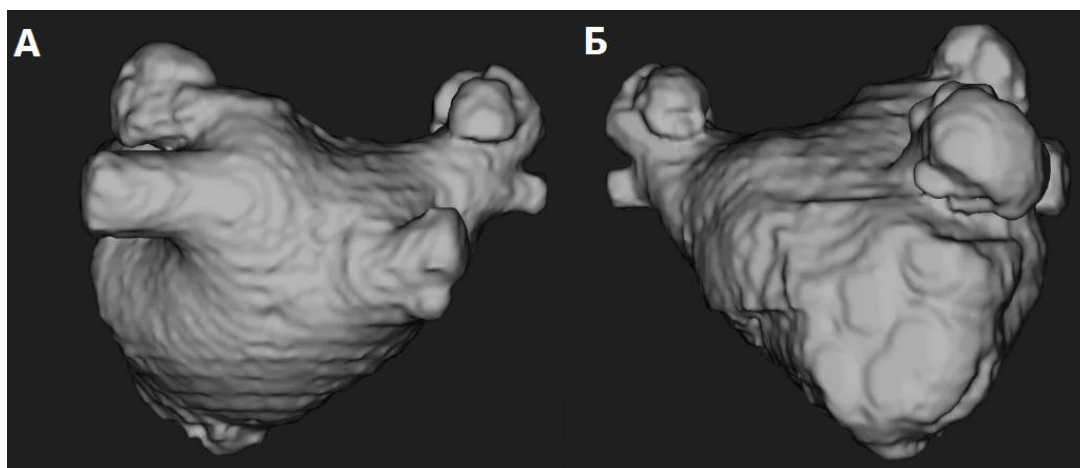


Рисунок 3.15. Объемная реконструкция левого предсердия по данным мультиспиральной компьютерной томографии. А – задняя прямая проекция; Б - передняя прямая проекция.

Коронароангиография: Сбалансированный тип кровоснабжения миокарда. Гемодинамически значимых стенозов не выявлено.

Лабораторные показатели крови без особенностей.

При проведении интервенционного лечения была использована систем нефлюороскопической навигации – Rhythmia, выполнена анатомическая реконструкция ЛП с построением высокоплотной вольтажной карты с применением многополюсного баскет-катетера (рисунок 3.16).



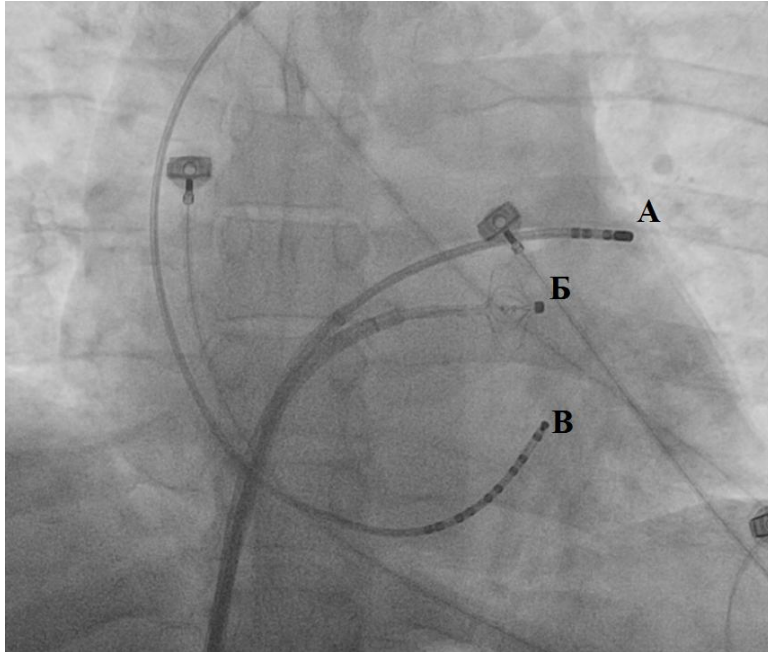


Рисунок 3.16. Данные флюороскопии во время катетерной процедуры. Катетеры «А, Б» позиционированы в левом предсердии. Катетер «В» позиционирован в коронарном синусе. А-абляционный катетер; Б – многополюсный баскет-катетер; В- десятиполюсный диагностический электрод.

Определен процент зон низкоамплитудной активности равный - 82%. Объем ЛП по данным высокоплотного картирования составил – 98,67 мл (рисунок 3.17).

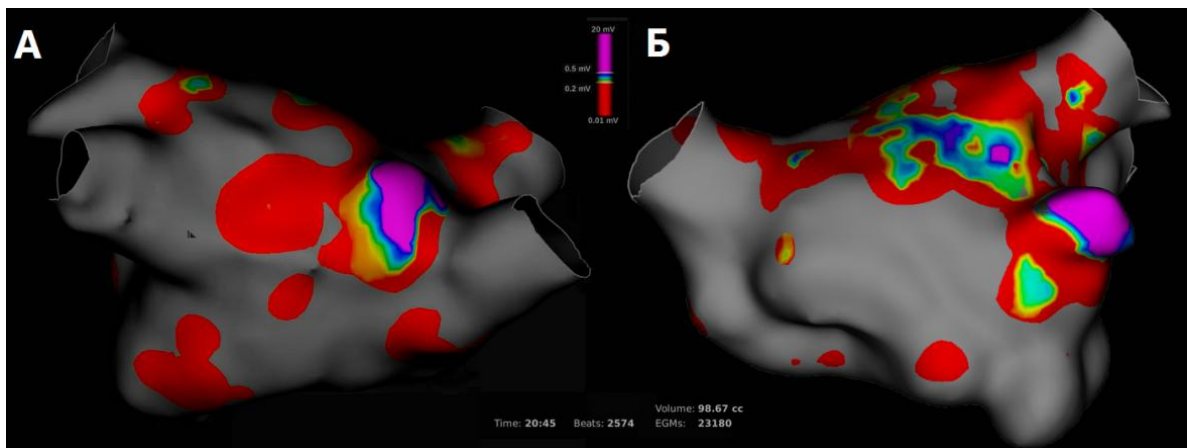


Рисунок 3.17. Высокоплотная вольтажная карта левого предсердия пациента второй группы. А – задняя прямая проекция; Б – передняя прямая проекция. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ.

При интраоперационном картировании в устьях легочных вен отсутствовал биполярный сигнал (рисунок 3.18).

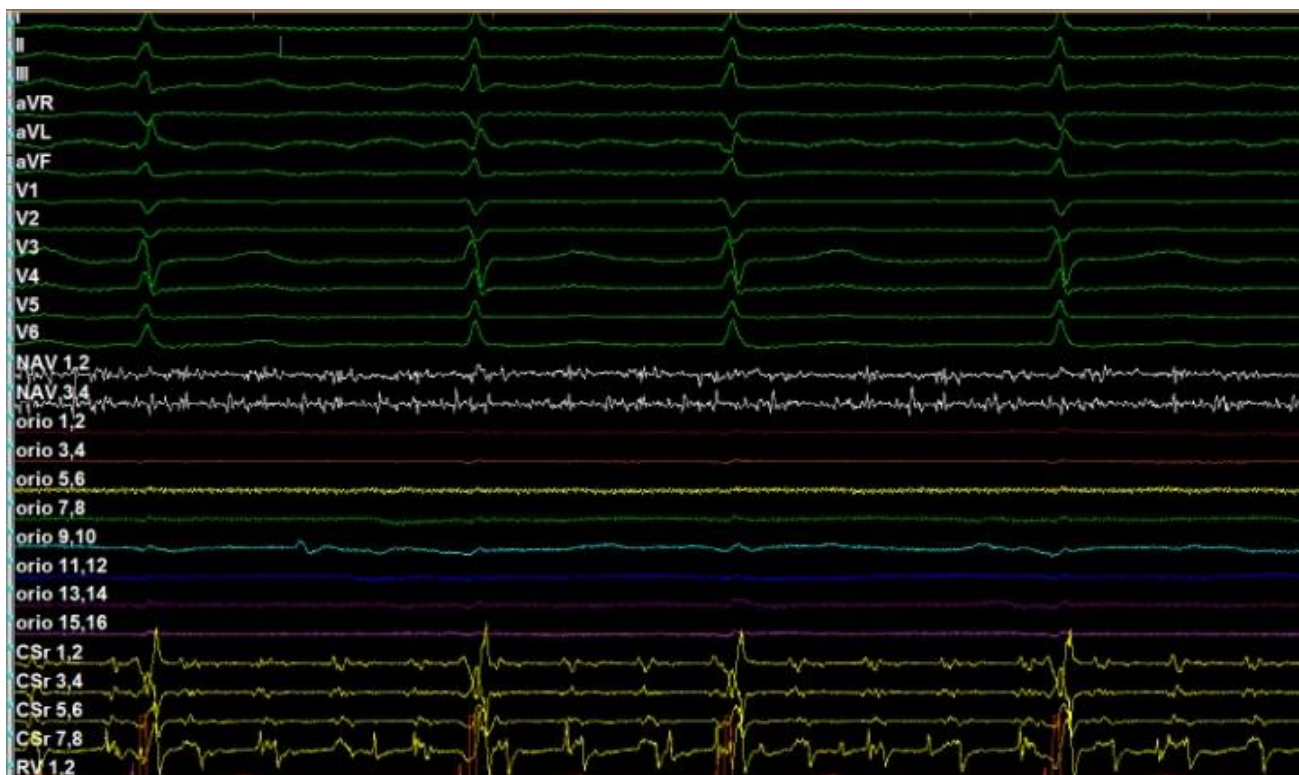


Рисунок 3.18. Интраоперационная электрограмма, I-III, aVL, aVR, aVF, V1-V6 – отведения электрокардиограммы, NAV (1-4) – запись электрограммы с абляционного электрода, позиционированного в правой верхней легочной вене, orio (1-16) – запись электрограммы многополюсного basket-катетера, позиционированного в устье левой нижней легочной вены, CS (1-10) - запись электрограммы с электрода, позиционированного в коронарном синусе.

Пациентке выполнена антральная изоляция устьев легочных вен. Синусовый ритм восстановлен ЭКВ мощностью 200 Дж.

В послеоперационном периоде пациентка продолжила принимать пропанорм в качестве антиаритмического препарата, однако несмотря на это на ХМ-ЭКГ регистрировались пароксизмы ФП. Их продолжительность и длительность не изменились с течением времени, спустя год после оперативно вмешательства пароксизмы ФП возникают еженедельно.

Принято решение о выборе стратегии контроля частоты сердечных сокращений.

### **Клинический пример 2.**

Пациент К., 34 года. Поступил в клинику с жалобами на учащенное неритмичное сердцебиение. Аритмологический анамнез в течение 6 лет, наблюдался у кардиолога по месту жительства с диагнозом пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, в течение последних 3 лет персистирующая форма фибрилляции предсердий.

В качестве антиаритмической терапии длительное время принимал амиодарон, в последующем (после установления диагноза персистирующая форма фибрилляции предсердий) пациенту назначен бисопролол в суточной дозировке 5 мг.

Учитывая симптомность пароксизмов (II класс по шкале EHRA) и отсутствие эффекта от антиаритмической терапии, пациенту было рекомендовано интервенционное лечение фибрилляции предсердий в объеме – изоляция устьев легочных вен.

На дооперационном этапе выполнялись следующие лабораторные и инструментальные методы диагностики:

ЭХО-КГ: размеры полостей сердца в норме, кроме увеличенного левого предсердия – 43 мм, 44x63 мм. Толщина миокарда левого желудочка в норме. Локальных нарушений сократимости нет. Митральная регургитация 1 степени и трикуспидальная регургитация 1 степени. Сбросов крови нет. Фракция выброса левого желудочка – 68%.

МСКТ ЛВ и ЛП: Легочные вены впадают типично. Объем ЛП – 160 мл с учетом объема ушка равного 10,5 мл (рисунок 3.19).

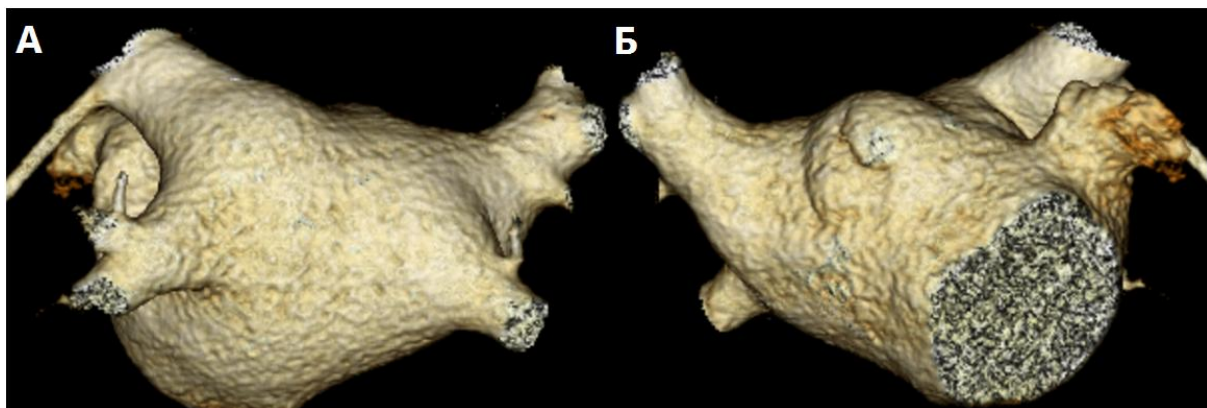


Рисунок 3.19. Объемная реконструкция левого предсердия по данным мультиспиральной компьютерной томографии. А – задняя прямая проекция; Б – передняя прямая проекция.

Лабораторные показатели крови без особенностей.

При проведении интервенционного лечения была использована система нефлюороскопической навигации – Rhythmia, выполнена анатомическая реконструкция ЛП с построением высокоплотной вольтажной карты с применением многополюсного баскет-катетера (рисунок 3.21А).

Определен процент зон низкоамплитудной активности равный - 9 %. Объем ЛП по данным высокоплотного картирования составил – 140 мл.

Пациенту выполнена криобаллонная изоляция устьев легочных вен. В устьях легочных вен регистрировалась выраженная спайковая активность, элиминация спайковой активности происходила на 30 секунде аблации при температуре -33С в правой верхней легочной вене. Тотчас после элиминации спайковой активности в устье легочной вены наблюдается восстановление синусового ритма (рисунок 3.20).



Рисунок 3.20. Интраоперационная электрограмма, I-III - стандартные отведения электрокардиограммы, LS (1-8) – запись электрограммы диагностического циркулярного катетера, позиционированного в правой верхней легочной вене, CS (1-10) - запись электрограммы с электрода, позиционированного в коронарном синусе.

После криобаллонной изоляции устьев ЛВ пациенту выполнен re-тар, повторное построение высокоплотной вольтажной карты, верифицирована полная изоляция антральной части легочных вен (рисунок 3.21Б).

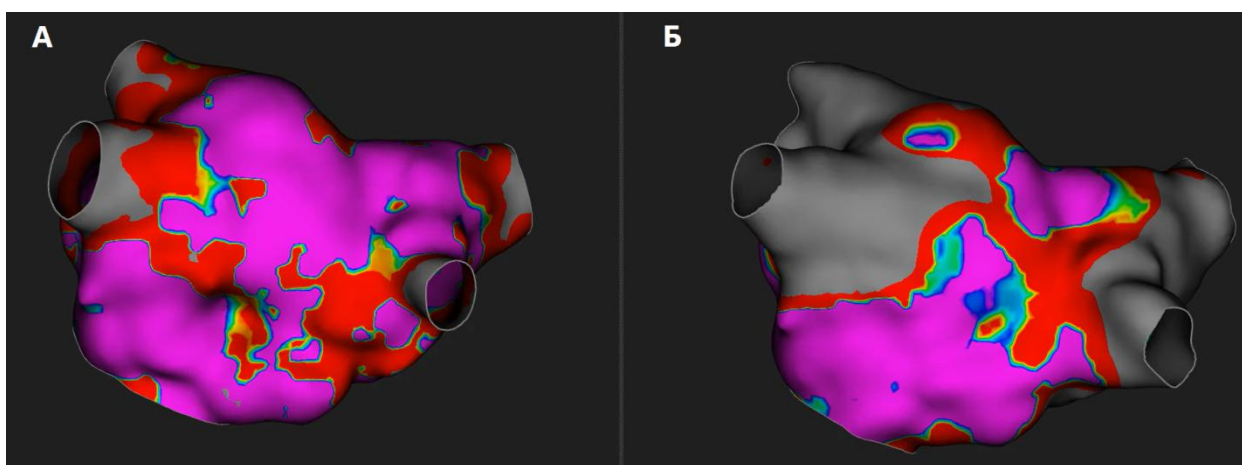


Рисунок 3.21. Высокоплотная вольтажная карта левого предсердия пациента К.

А-до катетерной аблации; Б-после катетерной аблации. 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.

В послеоперационном периоде пациент продолжил принимать кордарон в качестве антиаритмического препарата, однако спустя 3 месяца антиаритмическая терапия отменена в виду отсутствия жалоб и фиксированной ФП на контрольных ХМ-ЭКГ (рисунок 3.22).

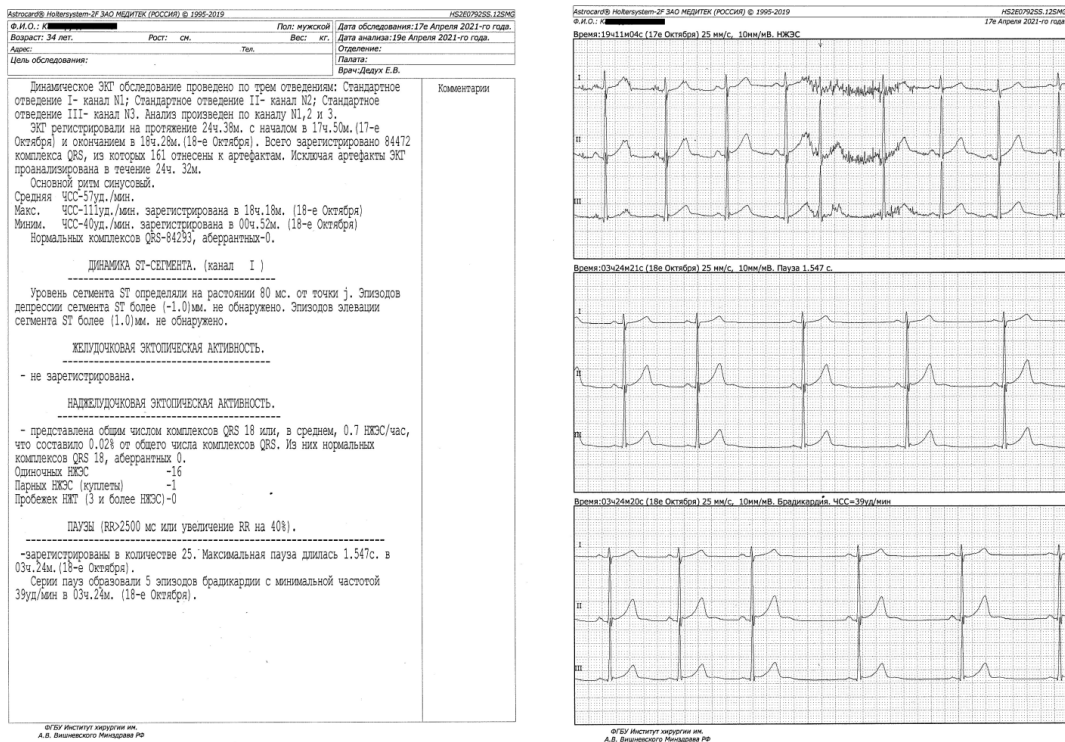


Рисунок 3.22. Данные суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру пациента К. после катетерного лечения фибрилляции предсердий.

В настоящий момент пациент сохраняет синусовый ритм, срок наблюдения – 24 месяца.

### Клинический пример 3.

Пациент С., 63 года, обратился в клинику с жалобами на учащенное неритмичное сердцебиение. Аритмологический анамнез в течение 10 лет, когда стали появляться вышеописанные жалобы. На ЭКГ в момент приступа

зафиксирована фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. В течение последних 2 лет наблюдается с диагнозом персистирующая форма ФП. В течение многих лет пациент регулярно принимал кордарон. При анализе гормонов щитовидной железы выявлен гипертиреоз. На момент операции эутиреоз. В качестве антиаритмической терапии принимает бетаблокаторы (метопролол 50 мг).

Страдает сопутствующими заболеваниями такими как: сахарный диабет, артериальная гипертензия.

По данным проведенных лабораторных исследований значимых отклонений от референсных значений выявлено не было.

При проведении ЭХО-КГ: Увеличены размеры обоих предсердий: ЛП – 45x65 мм, ПП – 38x66 мм. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Локальных нарушений сократимости нет. Гемодинамически незначимые митральная регургитация – 2 степени и трикуспидальная регургитации 1 степени. Сбросов крови нет. Сократительная функция левого желудочка в норме: ФВ ЛЖ по Симпсону – 59%. КДО – 121 мл. КСО – 49 мл.

При проведении МСКТ ЛП и ЛВ: Контрастирование ЛП, ушка ЛП равномерное, тромботических масс в просвете нет. Объем ЛП с учетом ушка и проксимальных отделов легочных вен - 182,7 мл, объем ушка ЛП - 10,6 мл (рисунок 3.23).

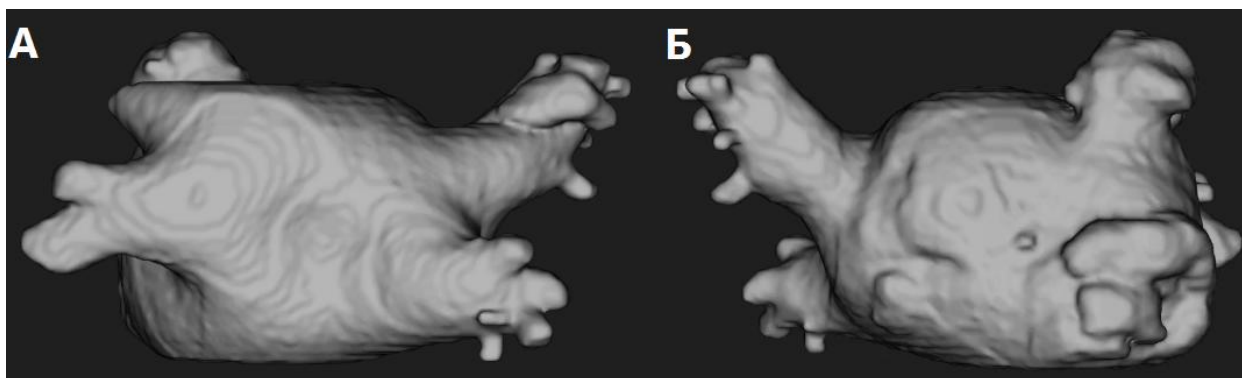


Рисунок 3.23. Объемная реконструкция левого предсердия по данным мультиспиральной компьютерной томографии. А – задняя прямая проекция; Б – передняя прямая проекция.

При проведении МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом: контрастирование ЛП равномерное. Ушко ЛП с выраженной трабекулярностью, в области верхушки контрастирование несколько неоднородное, однако при рассмотрении реконструкций во все фазы сердечного цикла признаков наличия тромботических масс в просвете не обнаружено. Объем ЛП с учетом ушка 186 мл, ушко ЛП 12 мл. Накопления гадолиния в септальной части ЛП и множественные зоны в задней стенке ЛП. Выполнена объемная реконструкция ЛП с использованием программного обеспечения Slicer 3D (рисунок 3.24), выполнен подсчет площади накопления гадолинийсодержащего контрастного вещества в миокарде ЛП, которая составила -  $7973,17 \times 100 / 22851,4 = 34,9\%$  (рисунок 3.24).

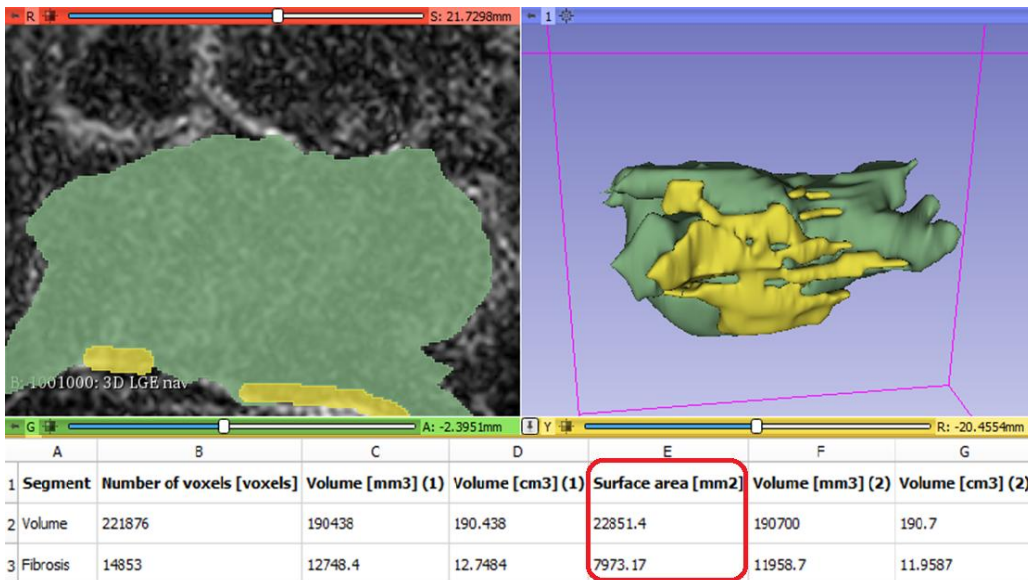


Рисунок 3.24. Объемная реконструкция левого предсердия на основании данных магнитно-резонансной томографии с использованием программного обеспечения Slicer3D. Красным контуром выделена общая площадь левого предсердия (22851,4) и площадь областей накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата (7973,17).

Выполнено интраоперационное высокоплотное картирование ЛП, по данным которого площадь распространенности зон низкоамплитудной активности составила 39,1 % (рисунок 3.25).



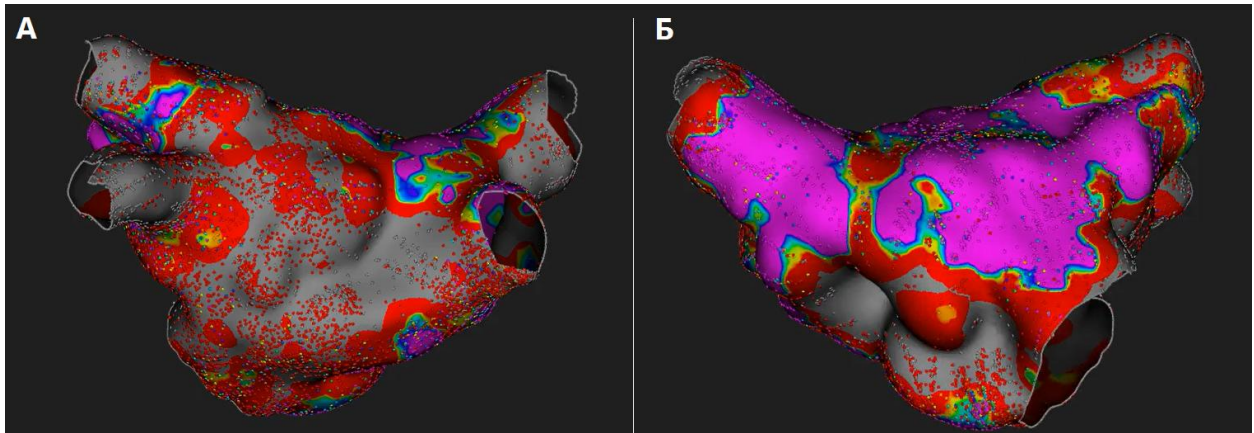


Рисунок 3.25. Вольтажная карта левого предсердия пациента С. А – задняя прямая проекция. Б – передняя прямая проекция. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ.

Выполнена РЧ-изоляция легочных вен. Синусовый ритм восстановлен ЭКВ мощностью 200 Дж. На вторые сутки после оперативного лечения на ЭКГ зафиксирована ФП (рисунок 3.26).

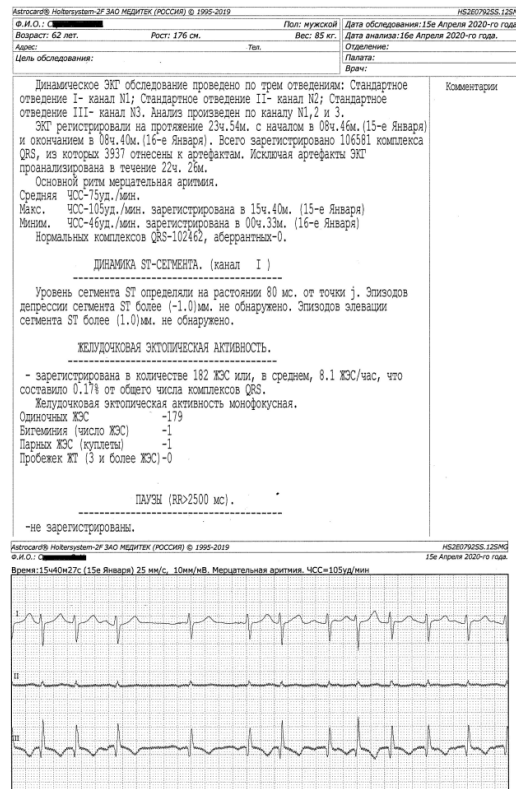


Рисунок 3.26. Данные суточного мониторирования электрокардиограммы по Холтеру пациента С. после катетерного лечения фибрилляции предсердий.

Через 3 месяца после интервенционной процедуры пациент был госпитализирован для выполнения торакоскопической катетерной абляции ФП. Выполнено торакоскопическое лечение ФП с двухэтапной ампутацией ушка левого предсердия эндостеплером. Синусовый ритм восстановлен однократной ЭКВ.

На вторые сутки после операции зарегистрирована фибрилляция предсердий. Попытки медикаментозного восстановления ритма без эффекта. Принято решение о выборе стратегии контроля частоты сердечных сокращений.

#### **Клинический пример 4.**

Пациент И., 58 лет, обратился с жалобами на перебои в работе сердца, одышку при физической нагрузке.

Длительное время наблюдается с диагнозом – фибрилляция предсердий, около полугода персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма. По месту жительства проводился подбор антиаритмической терапии, неэффективны препараты I и III класса антиаритмиков. Учитывая неэффективность антиаритмической терапии и высокий класс симптомности по шкале EHRA III, пациенту рекомендовано выполнение катетерной абляции фибрилляции предсердий.

Проведен ряд дополнительных обследований.

По данным коронароангиографии гемодинамически значимых сужений коронарных артерий не выявлено.

По данным ЭХО-КГ увеличены размеры обоих предсердий: ЛП – 46x61 мм, правое предсердие – 36x59 мм. Небольшая гипертрофия миокарда левого желудочка. Локальных нарушений сократимости нет, ФВ левого желудочка – 60%. Незначимые митральная и трикуспидальная регургитации. Сбросов крови нет. Сократительная функция левого желудочка почти в норме.

По данным МСКТ ЛВ и ЛП: контрастирование ЛП, ушка ЛП равномерное, тромботических масс в просвете нет. Объем ЛП с учетом ушка и устьев легочных вен 141 мл.

Пациенту выполнено МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Контрастирование ЛП равномерное. При рассмотрении реконструкций во все фазы сердечного цикла признаков наличия тромботических масс в просвете не обнаружено. Объем ЛП по данным МРТ составил – 74,8 мл. Выполнена объемная реконструкция ЛП с использованием программного обеспечения ADAS3D, автоматически выполнен подсчет площади накопления гадолинийсодержащего контрастного вещества в миокарде ЛП, которая составила – 9,6% (рисунок 3.27).

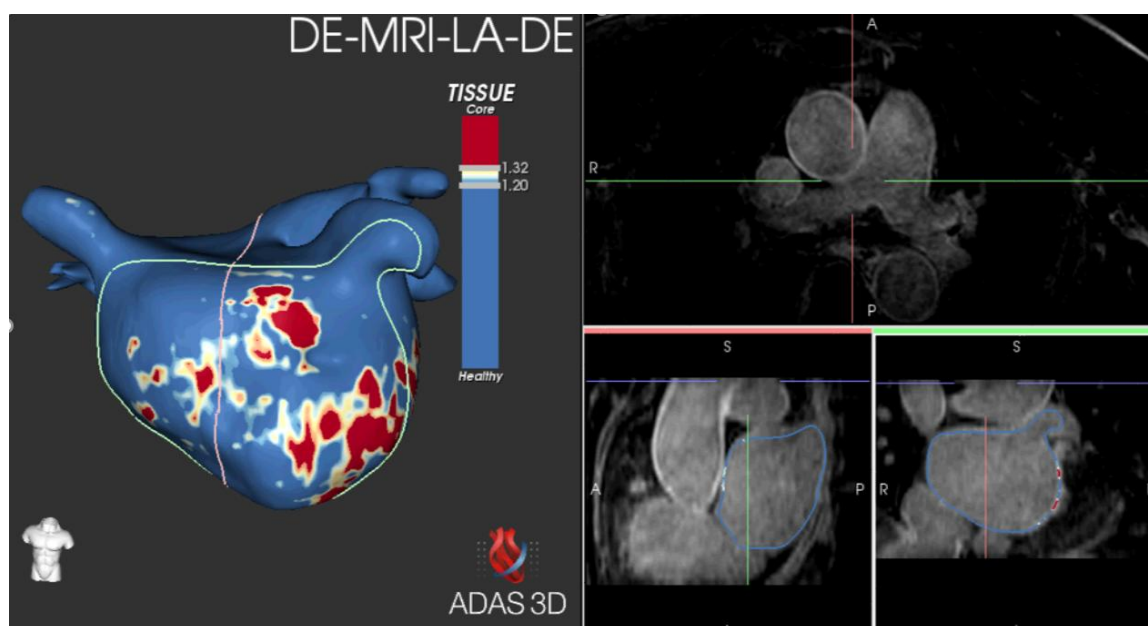


Рисунок 3.27. Процесс сегментирования модели левого предсердия в программном обеспечении ADAS 3D.

Выполнено высокоплотное электроанатомическое картирование перед процедурой аблации (рисунок 3.28). По данным высокоплотного картирования объем ЛП составил 75,1 мл. Площадь распространенности областей низкоамплитудной активности составила 12%.

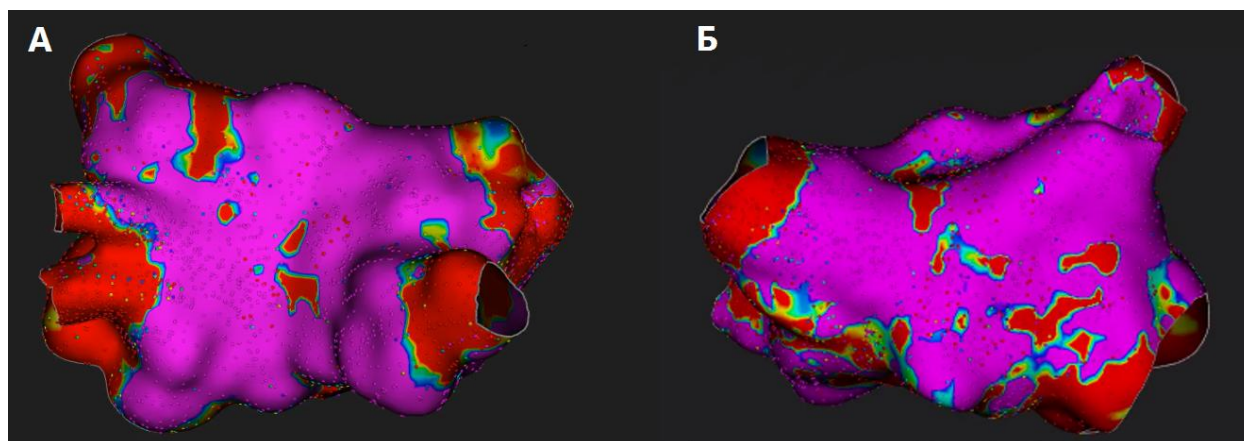


Рисунок 3.28. Вольтажная карта левого предсердия пациента И. А – задняя прямая проекция. Б – передняя прямая проекция. Фиолетовым цветом окрашены области, где амплитуда биполярного сигнала выше 0,5 мВ; красным – амплитуда сигнала менее 0,2 мВ; серым – амплитуда сигнала менее 0,1 мВ.

В послеоперационном периоде пациенту назначен кордарон в качестве антиаритмического препарата, однако спустя 3 месяца антиаритмическая терапия отменена в виду отсутствия жалоб и фиксированной ФП на контрольных ХМ-ЭКГ. По настоящее время пациент сохраняет синусовый ритм.

*Заключение по клиническим примерам:* представленные клинические случаи подтверждают данные, полученные при статистической обработке данных. Анализируя данные представленных клинических случаев, можно говорить о том, что форма аритмии не влияет на результат катетерной аблации ФП, так как у пациентов с пароксизмальной формой может быть зарегистрировано массивное структурное поражение миокарда ЛП, которое не позволяет удерживать синусовый ритм в течение длительного времени (клинический пример 1). У пациентов с персистирующей формой возможно полное отсутствие областей низкоамплитудной активности в левом предсердии (клинический пример 2) и длительное сохранение синусового ритма после катетерной аблации.

Также продемонстрированы различные способы выявления фиброза по данным магнитно-резонансной томографии. В нашем исследовании применялось

программное обеспечение ADAS 3D, позволяющее автоматически определять области накопления гадолинийсодержащего контрастного препарата и вычислять площадь распространения областей низкоамплитудной активности (клинический пример 4) и программное обеспечение Slicer3D, с применением которого модели левого предсердия были сегментированы вручную (клинический пример 3).

## ГЛАВА 4

### ОБСУЖДЕНИЕ

Радиочастотная абляция является широко распространенным методом лечения ФП. Однако в результате первичной процедуры удается добиться устойчивого синусового ритма в 60% случаев и лишь около 75% после повторного вмешательства. Таким образом, остается крайне важным поиск предикторов рецидивирования ФП после интервенционного лечения. В ранее проведенных исследованиях выявлена связь между увеличением объема ЛП и рецидивами ФП. Тем не менее, точная роль структурных и функциональных измерений ЛП в прогнозировании рецидивов ФП после интервенционного лечения остается неизвестной.

В исследовании Verma A. с соавторами оценивалось влияние наличия зон низкоамплитудной активности в ЛП на результаты антральной изоляции ЛВ при ФП [80]. Для этого были проанализированы результаты амплитудного картирования 700 пациентов. Низкоамплитудные зоны регистрировались при величине биполярного сигнала менее 0,5 мВ. Картирование проводилось 20-ти полюсным циркулярным катетером с межэлектродным расстоянием 6 мм. Исследования выполняли с использованием системы Carto. В результате исследования наличие распространенных низковольтных областей в ЛП явилось независимым предиктором рецидивирования аритмии после процедуры абляции [80]. Все ранее опубликованные исследования, анализирующие вольтажное электроанатомическое картирование, были проведены с использованием двадцатиполюсного циркулярного катетера [74;80]. В нашем исследовании были использованы многополюсные катетеры для высокоплотного картирования.

Результаты нашего исследования подтвердили гипотезу о том, что распространенные зоны низкоамплитудной активности отрицательно влияют на клиническую эффективность катетерного лечения ФП.

Это первое исследование, проведенное в России, посвященное оценке структурного поражения миокарда ЛП по данным высокоплотного

эндокардиального вольтажного картирования, факторов риска рецидива ФП и влияния распространенности структурного поражения миокарда ЛП на эффективность катетерного лечения ФП. Высокоплотное вольтажное картирование проводилось до момента воздействия в левом предсердии у пациентов, которые ранее не подвергались операциям и иным воздействиям на сердце, что позволяло собрать как можно больше данных об истинном структурном поражении ЛП. В ранее проведенных исследованиях сообщалось о распространенности низкоамплитудных зон после проведенной катетерной аблации устьев легочных вен [53]; или распространенность зон низкоамплитудной активности не была четко описана, несмотря на картирование левого предсердия до аблации устьев ЛВ [81]; или распространенность и факторы риска обнаружения распространенных зон низкоамплитудной активности до аблации устьев ЛВ не были связаны с результатами аблации [40].

*Применение высокоплотного картирования при катетерном лечении фибрилляции предсердий.*

По сравнению с точечным картированием высокоплотное картирование собирает гораздо больше точек за более короткое время, что позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента, сократить время операции и улучшить процесс пространственной ориентации внутри камер сердца [50]. Оптимальные значения границ биполярного сигнала, характеризующих фиброз, в настоящий момент не определены. Наиболее часто используемые пороговые значения амплитуды биполярного сигнала, определяющие зоны структурно измененного миокарда ЛП, составляют 0,5 мВ [40; 53]. В ряде других исследований структурно измененным считался миокард ЛП, где амплитуда биполярного сигнала составляла 0,4 мВ и менее [81; 83]. Этот вывод был сделан на основании того, что 95% точек картирования у пациентов не страдающих ФП (контрольная группа) имели биполярное напряжение более 0,4 мВ [83]. Мы установили пороговое значение 0,5 мВ для определения зон структурно пораженного миокарда ЛП, это значения соответствовало большинству ранее проведенных исследований [80].

*Распространенность и анатомическое распределение областей низкоамплитудной активности при картировании высокой плотности*

В предыдущих исследованиях распространенность зон низкоамплитудной активности до проведения катетрного лечения ФП по данным разных исследований составила от 18 до 44% [8;14;40] и от 15% до 34% после изоляции устьев ЛВ [15;45;53]. В нашем исследовании распространенность зон низкоамплитудной активности составила в среднем 24% до катетерного лечения фибрилляции предсердий, что было выше, чем сообщалось ранее. После процедуры аблации распространенность зон низкоамплитудной активности не оценивалась, оценивалась лишь состоятельность линий аблации как по данным высокоплотного вольтажного картирования, так и по электрофизиологическим данным.

Данное несоответствие может быть связано с различными исходными характеристиками пациентов, включенными в исследование или различной величиной и разрешением картирующих катетеров, используемых при проведении интервенционной процедуры (в нашем исследовании был использован 64-полюсный basket-катетер, а в проведенных ранее исследованиях использовался 20-ти полюсный катетер), а также различными системами навигационного картирования.

В нашем исследовании области низкоамплитудной активности чаще локализовались на задней стенке, реже на передней стенке и в области межпредсердной перегородки, что соответствовало результатам нескольких проведенных ранее исследований [68].

В 2019 году в Испании проведено исследование, оценивающее эффективность высокоплотного картирования в прогнозировании рецидива ФП после катетерной аблации. Было проанализировано 98 пациентов, 40,8% из которых имели персистирующую форму ФП. Рецидив аритмии после года наблюдения развился у 29 (29,6%) пациентов. При проведении регрессионного анализа в данном исследовании также получен единственный наиболее значимый предиктор рецидива аритмии после катетерного лечения ФП – это структурное



ремоделирование миокарда ЛП. В данном исследовании оно оценивалось с использованием программного обеспечения MatLab. Однако в это исследование были включены пациенты, которым ранее выполнялось катетерное лечение ФП, что также могло влиять на рецидив ФП или его отсутствие в отдаленном периоде. В нашем исследовании катетерная абляция устьев легочных вен всем пациентам выполнялась впервые. Также в представленном исследовании не производилась количественная оценка фиброза ЛП, анализ проводился на основании данных, полученных в программном обеспечении MatLab, оценивались среднее значение биполярного сигнала ( $V_m$ ) и наклон диаграммы рассеяния ( $V_{slope}$ ). В нашем исследовании проводилась количественная оценка распространенности областей низкоамплитудной активности с использованием разработанного нами алгоритма [15].

#### *Предикторы распространенных зон низкоамплитудной активности*

О некоторых факторах риска рецидива ФП, которые мы идентифицировали, сообщалось и в других публикациях. Показано, что возраст, ФВ, размер ЛП и персистирующий характер ФП могут предсказать рецидив ФП после кардиоверсии [26;27]. В другом крупном исследовании Pappone С., в котором был проанализирован 251 пациент, только размер ЛП оказался предиктором рецидивов ФП в послеоперационном периоде у пациентов с персистирующей ФП [64].

Результаты, полученные в нашем исследовании, согласуются с другими исследованиями, в которых сообщалось о связи между возникновением ФП и структурными изменениями левого предсердия. Фиброз обнаруживается в предсердиях пациентов с ФП [29] и его распространенность напрямую связана с увеличением частоты возникновения ФП у послеоперационных пациентов [53]. В исследованиях Frangogiannis N.G. [28] и Nattel S. [62] проведен гистологический и электрофизиологический анализ структуры ЛП у пациентов с ФП. По результатам, полученным в данных исследованиях, можно сделать вывод о том, что фиброз предсердий изменяет внутрипредсердную проводимость и увеличивает эффективные рефрактерные периоды предсердий. Измененная

проводимость и барьеры, ассоциированные с фиброзом, могут образовывать критические цепи для повторного «входа-выхода» возбуждения в предсердии, способствующие поддержанию ФП.

Возраст обычно рассматривался как важный фактор риска фиброза предсердий. Однако в патологоанатомическом исследовании возраст не коррелировал с фиброзом предсердий [67]. В нашем исследовании ни пол, ни возраст не являлись предикторами выявления распространенных зон низкоамплитудной активности. Одним из предикторов явился объем левого предсердия, определенный по данным МСКТ ЛП и ЛВ или МРТ. Эти результаты согласуются с данными исследований Huo Y. с соавторами [40] и Masuda M. с соавторами [53]. Согласно аутопсийному исследованию [67], увеличение объема левого предсердия было связано с распространенным фиброзом левого предсердия, в то время как пол и возраст - нет.

*Влияние распространенных зон низкоамплитудной активности на результаты катетерного лечения фибрилляции предсердий*

Как описано ранее, результаты вольтажного картирования левого предсердия коррелировали с фиброзом предсердий, выявленным с использованием МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом [63;87]. В результате нашего исследования также получена корреляция данных магнитно-резонансной томографии и электроанатомического картирования высокой плотности. Более того, мы обнаружили, что процент фиброза, превышающий 20%, связан с наиболее вероятным рецидивом фибрилляции предсердий после катетерного лечения. Полученные данные соответствовали результатам субанализа крупного исследования DECAAF II [55].

Повторные процедуры катетерной абляции не повлияли на эффективность процедуры у пациентов с распространенными зонами низкоамплитудной активности.

В нашем исследовании одному из пациентов после рецидива ФП спустя 3 месяца выполнена торакоскопическая абляция ФП, однако после оперативного лечения возник рецидив аритмии. Эти данные согласуются с исследованием,

проведенном R.Wesselink с соавторами, в котором оценивали влияние структурного поражения миокарда ЛП на торакоскопическое лечение ФП. По результатам данного исследования было продемонстрировано, что структурное ремоделирование ЛП является предиктором рецидива аритмии после катетерного лечения ФП наряду с большим объемом ЛП и низкой фракцией выброса ЛЖ, что также коррелирует с полученными нами данными [82].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в мире, осложнениями которой являются такие грозные состояния как инсульт и сердечная недостаточность. В настоящее время согласно Российским Клиническим рекомендациям по лечению фибрилляции предсердий, опубликованным в 2020 году, первой линией терапии ФП является медикаментозная терапия, однако при неэффективности медикаментозной терапии рекомендовано интервенционное лечение ФП (изоляция устьев легочных вен). В рекомендациях Европейского общества кардиологов говорится о том, что катетерная абляция ФП должна рассматриваться как терапия первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП и у пациентов с персистирующей ФП без основных факторов риска рецидива ФП. Все чаще в клинических рекомендациях и публикуемой литературе встречается термин «факторы риска рецидива ФП». Что же кроется под этим понятием?

Существуют неоспоримые доказательства того, что эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий составляет около 40-70%. Поэтому крайне актуальным в настоящее время является поиск предикторов рецидива ФП после интервенционного лечения. В нашем исследовании мы проанализировали когорту пациентов, в которую было включено 64 пациента с персистирующей 25 (39,1%) и пароксизмальной 39 (60,9%) формами ФП. Всем пациентам проводилась интервенционное лечение ФП с использованием технологии высокоплотного картирования, через 3, 6 и 12 месяцев мы оценивали эффективность оперативного лечения ФП. За весь период наблюдения общая эффективность составила – 71,9%, то есть у 18 (28,1%) пациентов регистрировалась фибрилляция предсердий длительностью более 30 секунд после катетерного лечения ФП.

В дальнейшем мы использовали регрессионные методы статистического анализа для поиска предикторов рецидивирования ФП в отдаленном периоде. Были проанализированы такие показатели как возраст, пол, форма ФП, длительность аритмологического анамнеза, наличие сопутствующих заболеваний

(таких как АГ, СД, ИБС, ХСН), а также перенесенная коронавирусная инфекция или вакцинация от нее. В литературе описаны все вышеперечисленные признаки как предикторы рецидива ФП. Ключевым предиктором рецидивирования ФП в нашем исследовании выступили распространенные зоны низкоамплитудной активности.

Структурное ремоделирование предсердий в нашем исследовании оценивалось с применением технологии высокоплотного эндокардиального картирования с использованием разработанного нами алгоритма. А также стоит отметить, что семерым пациентам, включенным в исследование, выполнялась магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим препаратом с целью подтверждения фиброза в областях низкоамплитудной активности. У данной когорты пациентов проведена сравнительная характеристика МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и данных высокоплотного картирования, сравнение проводилось в плане количественной оценки структурных изменений, в результате которой не было получено достоверного различия в этих двух методиках. 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 МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом также был рассчитан объем ЛП, который составил в среднем  $150,7 \pm 49,3$  мл ( $p = 0,289$ ). В плане локализации областей структурного ремоделирования также получены статистически достоверные сходства в локализациях областей структурно измененного миокарда предсердий. Следовательно, возможно говорить о том, что в областях низкоамплитудной активности кроется фиброз миокарда ЛП.

Мы провели ROC-анализ и выявили, что при распространении структурно измененных тканей более чем на 20% площади ЛП вероятность рецидива ФП повышается.

Дальнейший анализ предикторов рецидивирования ФП был направлен на поиск предикторов областей низкоамплитудной активности, как основного

фактора, влияющего на рецидив ФП. Проводился регрессионный анализ ряда предикторов. Установлено, что уровень креатинина ( $p=0,037$ ), длительность р-зубца ( $p=0,001$ ), фракция выброса ЛЖ ( $p=0,001$ ) и объем левого предсердия ( $p=0,003$ ) достоверно влияют на обнаружение распространенных зон низкоамплитудной активности в ЛП.

Проведен ROC-анализ всех предикторов выявления структурного ремоделирования левого предсердия с целью определения пограничных значений. В результате анализа выявлено, что при повышении длительности р-зубца на исходной ЭКГ более 90 мс увеличивается вероятность выявления распространенных зон низкоамплитудной активности. При снижении фракции выброса ЛЖ менее чем 59% увеличивается вероятность выявления зон низкоамплитудной активности. А также если уровень креатинина равен или превышает 98 мкмоль/л, то это повышает вероятность выявления распространенных зон низкоамплитудной активности.

Соответственно, при анализе этих показателей еще на догоспитальном этапе возможно понять, насколько эффективным будет катетерное лечение ФП. Также неоспоримой точностью для выявления фиброза ЛП обладает магнитно-резонансная томография с гадолинийсодержащим контрастным препаратом. Однако проведение этого исследования требует специального оборудования (мощный магнитно-резонансный томограф), а также специфических контрастных препаратов для выявления фиброза. Немаловажным является частота сердечных сокращений при проведении исследования, так как при высокой частоте сердечных сокращений, что не является редкостью во время пароксизма ФП или у пациентов с персистирующей ФП, возможно получение нечеткости изображения.

Все эти факторы можно минимизировать при выявлении структурного ремоделирования с использованием технологии высокоплотного картирования при проведении интервенционного лечения фибрилляции предсердий. Также важно отметить, что процесс высокоплотного картирования облегчает пространственную ориентацию во время выполнения катетерного лечения фибрилляции предсердий и снижает лучевую нагрузку на пациента и на

оператора, а построение высокоплотной карты не требует большого количества времени.

Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что высокоплотное вольтажное картирование, выполненное при проведении катетерного лечения ФП, является альтернативой магнитно-резонансной томографии с гадолинийсодержащим контрастным препаратом и может быть использовано для выявления фиброза левого предсердия. Выявление фиброза левого предсердия является основным предиктором рецидива аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий.

## 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 СОКРАЩЕНИЙ**

- ААТ - антиаритмическая терапия  
АВУРТ – атриовентрикулярная реципрокная тахикардия  
АГ – артериальная гипертензия  
АД - артериальное давление  
АВБ - атриовентрикулярная блокада  
ДИ - доверительный интервал  
ИБС - ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ЛВ - легочные вены  
ЛЖ - левый желудочек  
ЛП - левое предсердие  
МКФ – межклеточный фиброз  
МНО - международное нормализованное отношение  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ПП - правое предсердие  
ПЖ - правый желудочек  
РЧА - радиочастотная абляция  
РЧ - радиочастотная  
СД – сахарный диабет  
ТП - трепетание предсердий  
ФВ - фракция выброса  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФК - функциональный класс  
ХМ ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ  
ХСН - хроническая сердечная недостаточность  
ЧП ЭХОКГ - чрезпищеводная эхокардиография  
ЧСС - частота сердечных сокращений

ЧЖС- частота желудочковых сокращений

ЭКВ – электрическая кардиоверсия

ЭКГ- электрокардиография

ЭКС - электрокардиостимуляция

ЭХО КГ - эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Апарина О. П. Современные возможности изучения структурного ремоделирования предсердий при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием / О. П. Апарина, О. В. Стукалова, Н. А. Миронова // Вестник аритмологии. – 2014. – № 77. – С. 57-63.
2. Баранова Е. И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией / Е. И. Баранова // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17. – № 4. – С. 293.
3. Голухова Е. З. Эпикардиальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е. З. Голухова, О. И. Громова, Н. И. Булаева // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 7. – С. 59-65.
4. Григорян С. В. Миокардиальный фиброз и фибрилляция предсердий / С. В. Григорян, Л. Г. Азарпетян, К. Г. Адамян // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 9. – С. 71-76.
5. Драпкина О. М. Предсердный фиброз морфологическая основа фибрилляции предсердий / О. М. Драпкина, А. В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 4. – С. 417-419.
6. Колбин А. С. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010-2017 годы) / Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. // Вестник аритмологии. – 2018. – № 92. – С. 42-48.
7. Митрофанова Л. Б. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий при их пароксизмальной и постоянной фибрилляции / Л. Б. Митрофанова, Д. С. Лебедев, И. В. Антонова // Вестник аритмологии. – 2010. – № 62. – С. 32-36.
8. Оршанская В. С. Электроанатомический субстрат левого предсердия и его прогностическая ценность при определении риска рецидива фибрилляции предсердий после циркулярной изоляции легочных вен. Результаты проспективного обсервационного исследования / В. С. Оршанская, А. В. Каменев, Л. А. Белякова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 8. – № 148. – С. 82-89.

9. Ревишвили А. Ш. 2020 Клинические рекомендации по лечению и диагностике фибрилляции и трепетания предсердий / А. Ш. Ревишвили, М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 190-260.
10. Ревишвили А. Ш. Клинические рекомендации по лечению и диагностике фибрилляции предсердий / А. Ш. Ревишвили, Е. В. Шляхто, Ф. Г. Рзаев. – 2017. – С.101-110.
11. Сердечная Е. В. Эпидемиология фибрилляции предсердий / Е. В. Сердечная, С. В. Юрьева, Б. А. Татарский // Экология человека. – 2006. – Т. 11. – С. 48-52.
12. Филатов А. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А. Г. Филатов, Э. Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – Т. 9. – № 2. – С. 5-13.
13. Akoum N. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A DE-MRI Guided Approach / N. Akoum, M. Daccarett, C. McGann // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2011. – Vol. 22. – № 1. – P. 16-22.
14. Anter E. High-Resolution Mapping of Scar-Related Atrial Arrhythmias Using Smaller Electrodes With Closer Interelectrode Spacing / E. Anter, C. M. Tschabrunn, M. E. Josephson // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2015. – Vol. 8. – № 3. – P. 537-545.
15. Ballesteros G. Association of left atrium voltage amplitude and distribution with the risk of atrial fibrillation recurrence and evolution after pulmonary vein isolation: An ultrahigh-density mapping study / G. Ballesteros, S. Ravassa, J. Bragard // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2019. – Vol. 30. – № 8. – P. 1231-1240.
16. Benjamin E. J. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – № 10. – P. 56-528.
17. Bisbal F. CMR-Guided Approach to Localize and Ablate Gaps in Repeat AF Ablation Procedure / F. Bisbal, E. Guiu, P. Cabanas-Grandío // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2014. – Vol. 7. – № 7. – P. 653-663.

18. Bocchino P. Atrial fibrillation and coronary artery disease: a review on the optimal use of oral anticoagulants / P. Bocchino, F. Angelini // *Reviews in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 22. – № 3. – P. 635.
19. Brachmann J. Prospective randomized comparison of rotor ablation vs. conventional ablation for treatment of persistent atrial fibrillation - the REAFFIRM trial / J. Brachmann, J. . Hummel, D. . Wilber // *Heart Rhythm*. – 2019. – Vol. 16. – № 6. – P. 963-965.
20. Caixal G. Accuracy of left atrial fibrosis detection with cardiac magnetic resonance: correlation of late gadolinium enhancement with endocardial voltage and conduction velocity / G. Caixal, F. Alarcón, T. F. Althoff // *EP Europace*. – 2021. – Vol. 23. – № 3. – P. 380-388.
21. Calkins H. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhythmic Drugs or Radiofrequency Ablation / H. Calkins, M. R. Reynolds, P. Spector // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2009. – Vol. 2. – № 4. – P. 349-361.
22. Carlo A. Di. Prevalence of atrial fibrillation in the Italian elderly population and projections from 2020 to 2060 for Italy and the European Union: the FAI Project / A. Di Carlo, L. Bellino, D. Consoli // *EP Europace*. – 2019. – Vol. 21. – № 10. – P. 1468-1475.
23. Chiang C. E. Stroke prevention in atrial fibrillation: An Asian perspective / C.-E. Chiang, K.-L. Wang, G. Y. H. Lip // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 111. – № 05. – P. 789-797.
24. Conen D. Influence of Systolic and Diastolic Blood Pressure on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in Women / D. Conen, U. B. Tedrow, B. A. Koplan // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – № 16. – P. 2146-2152.
25. Dilaveris P. E. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact / P. E. Dilaveris, H. L. Kennedy // *Clinical Cardiology*. – 2017. – Vol. 40. – № 6. – P. 413-418.
26. ElMaghawry M. DECAAF: Emphasizing the importance of MRI in AF ablation / M. ElMaghawry, S. Romeih // *Global Cardiology Science and Practice*. – 2015. – Vol. 2015. – № 1. – P. 8.

27. Everett T. H. Electrical, Morphological, and Ultrastructural Remodeling and Reverse Remodeling in a Canine Model of Chronic Atrial Fibrillation / T. H. Everett, H. Li, J. M. Mangrum // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – № 12. – P. 1454-1460.
28. Frangogiannis N. G. Can Myocardial Fibrosis Be Reversed? / N. G. Frangogiannis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 18. – P. 2283-2285.
29. Gal P. Magnetic resonance imaging of atrial fibrosis: redefining atrial fibrillation to a syndrome / P. Gal, N. F. Marrouche // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 1. – P. 14-19.
30. Go A. S. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults / A. S. Go, E. M. Hylek, K. A. Phillips // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – № 18. – P. 2370.
31. Goette A. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication / A. Goette, J. M. Kalman, L. Aguinaga // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – № 1. – P. 3-40.
32. Grundvold I. Upper Normal Blood Pressures Predict Incident Atrial Fibrillation in Healthy Middle-Aged Men / I. Grundvold, P. T. Skretteberg, K. Liestøl // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59. – № 2. – P. 198-204.
33. Habibi M. Association of Left Atrial Function and Left Atrial Enhancement in Patients With Atrial Fibrillation / M. Habibi, J. A. C. Lima, I. M. Khurram // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – Vol. 8. – № 2. – P. 1-12.
34. Haïssaguerre M. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins / M. Haïssaguerre, P. Jaïs, D. C. Shah // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 339. – № 10. – P. 659-666.
35. Han F. T. The effects of LAA ligation on LAA electrical activity / F. T. Han, K. Bartus, D. Lakkireddy // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11. – № 5. – P. 864-870.
36. Han F. T. An atrial fibrosis-based approach for atrial fibrillation ablation / F. T. Han, N. Marrouche // *Future Cardiology*. – 2015. – Vol. 11. – № 6. – P. 673-681.
37. Hansen B. J. Fibrosis and Atrial Fibrillation: Computerized and Optical Mapping / B. J. Hansen, J. Zhao, V. V. Fedorov // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 3. – № 6. – P. 531-546.

38. Henley P. Single-center experience of the FIRM technique to ablate paroxysmal and persistent atrial fibrillation / P. Henley, J. R. Foreman, B. J. Padanilam // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2019. – Vol. 30. – № 4. – P. 493-502.
39. Hindricks G. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373-498.
40. Huo Y. Prevalence and predictors of low voltage zones in the left atrium in patients with atrial fibrillation / Y. Huo, T. Gaspar, M. Pohl // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20. – № 6. – P. 956-962.
41. Karnik A. A. Epidemiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Growing and Important Problem / A. A. Karnik, D. M. Gopal, D. Ko // *Cardiology Clinics*. – 2019. – Vol. 37. – № 2. – P. 119-129.
42. Katritsis D. Long-term follow-up after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / D. Katritsis, M. A. Wood, E. Giazitzoglou // *Europace*. – 2008. – Vol. 10. – № 4. – P. 419-424.
43. Kirchhof P. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation / P. Kirchhof, H. Calkins // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 1. – P. 20-26.
44. Krijthe B. P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – № 35. – P. 2746-2751.
45. Krogh-Madsen T. Effects of Electrical and Structural Remodeling on Atrial Fibrillation Maintenance: A Simulation Study / T. Krogh-Madsen, G. W. Abbott, D. J. Christini // *PLoS Computational Biology*. – 2012. – Vol. 8. – № 2. – P. 114-145.
46. Lee S.-R. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA2DS2-VASc score in the entire Korean population / S.-R. Lee, E.-K. Choi, K.-D. Han // *International Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 236. – P. 226-231.
47. Ling Z. The association of left atrial low-voltage regions on electroanatomic mapping with low attenuation regions on cardiac computed tomography perfusion



- imaging in patients with atrial fibrillation / Z. Ling, J. McManigle, V. Zipunnikov // *Heart Rhythm*. – 2015. – Vol. 12. – № 5. – P. 857-864.
48. Lippi G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *International Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 217-221.
49. Mahnkopf C. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf, T. J. Badger, N. S. Burgon // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – № 10. – P. 1475-1481.
50. Maille B. Accuracy of left atrial bipolar voltages obtained by ConfiDENSE multielectrode mapping in patients with persistent atrial fibrillation / B. Maille, M. Das, A. Hussein // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 29. – № 6. – P. 881-888.
51. Malcolme-Lawes L. C. Automated analysis of atrial late gadolinium enhancement imaging that correlates with endocardial voltage and clinical outcomes: A 2-center study / L. C. Malcolme-Lawes, C. Juli, R. Karim // *Heart Rhythm*. – 2013. – Vol. 10. – № 8. – P. 1184-1191.
52. Marrouche N. F. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design / N. F. Marrouche, T. Greene, J. M. Dean // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2021. – Vol. 32. – № 4. – P. 916-924.
53. Masuda M. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation / M. Masuda, M. Fujita, O. Iida // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 257. – P. 97-101.
54. McGann C. J. New Magnetic Resonance Imaging-Based Method for Defining the Extent of Left Atrial Wall Injury After the Ablation of Atrial Fibrillation / C. J. McGann, E. G. Kholmovski, N. F. Marrouche // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 52. – № 15. – P. 1263-1271.
55. Mekhael M. PO-697-04 Worse Ablation-Induced Scar Formation on Fibrotic Tissue: a Sub analysis from the DECAAF II / M. Mekhael, A. H. El Hajjar, N. F.

Marrouche // *Heart Rhythm*. – 2022. – Vol. 19. – № 5. – P. 423.

56. Miller J. M. Clinical Benefit of Ablating Localized Sources for Human Atrial Fibrillation / J. M. Miller, V. Kalra, M. K. Das // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 10. – P. 1247-1256.

57. Miragoli M. Myofibroblasts induce ectopic activity in cardiac tissue / M. Miragoli, N. Salvarani, S. Rohr // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 101. – № 10. – P. 755-758.

58. Miyasaka Y. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – № 2. – P. 119-125.

59. Nattel S. How does fibrosis promote atrial fibrillation persistence: In silico findings, clinical observations, and experimental data / S. Nattel // *Cardiovascular Research*. – 2016. – Vol. 110. – № 3. – P. 295-297.

60. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation / S. Nattel // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 3. – № 5. – P. 425-435.

61. Nattel S. Paroxysmal Atrial Fibrillation and Pulmonary Veins: Relationships Between Clinical Forms and Automatic Versus Re-entrant Mechanisms / S. Nattel // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 29. – № 10. – P. 1147-1149.

62. Nattel S. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation / S. Nattel, M. Harada // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63. – № 22. – P. 2335-2345.

63. Oakes R. S. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation / R. S. Oakes, T. J. Badger, E. G. Kholmovski // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – № 13. – P. 1758-1767.

64. Pappone C. Pulmonary Vein Denervation Enhances Long-Term Benefit After Circumferential Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation / C. Pappone, V. Santinelli, F. Manguso // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – № 3. – P. 327-334.

65. Patel A. M. Atrial Tachycardia After Ablation of Persistent Atrial Fibrillation / A. M. Patel, A. D'Avila, P. Neuzil // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2008. – Vol. 1. – № 1. – P. 14-22.
66. Perez M. V. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation / M. V. Perez, K. W. Mahaffey, H. Hedlin // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – № 20. – P. 1909-1917.
67. Platonov P. G. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age / P. G. Platonov, L. B. Mitrofanova, V. Orshanskaya // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – № 21. – P. 2225-2232.
68. Rolf S. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: Review of the current techniques and advances / S. Rolf, G. Hindricks, P. Sommer // *Journal of Atrial Fibrillation*. – 2014. – Vol. 7. – № 4. – P. 1140.
69. Saito T. Histopathological Features of the Resected Left Atrial Appendage as Predictors of Recurrence After Surgery for Atrial Fibrillation in Valvular Heart Disease / T. Saito, K. Tamura, D. Uchida // *Circulation Journal*. – 2007. – Vol. 71. – № 1. – P. 70-78.
70. Sanders P. Electrical Remodeling of the Atria in Congestive Heart Failure / P. Sanders, J. B. Morton, N. C. Davidson // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – № 12. – P. 1461-1468.
71. Sanders P. Electrophysiological and Electroanatomic Characterization of the Atria in Sinus Node Disease / P. Sanders, J. B. Morton, P. M. Kistler // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – № 12. – P. 1514-1522.
72. Santangeli P. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation / P. Santangeli, E. S. Zado, M. D. Hutchinson // *Heart Rhythm*. – 2016. – Vol. 13. – № 2. – P. 374-382.
73. Schnabel R. B. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R. B. Schnabel, X. Yin, P. Gona // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – № 9989. – P. 154-162.
74. Spragg D. D. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar

and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: Success and limitations / D. D. Spragg, I. Khurram, S. L. Zimmerman // *Heart Rhythm*. – 2012. – Vol. 9. – № 12. – P. 2003-2009.

75. Steinberg J. S. Effect of Renal Denervation and Catheter Ablation vs Catheter Ablation Alone on Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation and Hypertension / J. S. Steinberg, V. Shabanov, D. Ponomarev // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – № 3. – P. 248.

76. Taclas J. E. Relationship between intended sites of RF ablation and post-procedural scar in AF patients, using late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance / J. E. Taclas, R. Nezafat, J. V. Wylie // *Heart Rhythm*. – 2010. – Vol. 7. – № 4. – P. 489-496.

77. Tandon K. Embolic stroke of undetermined source correlates to atrial fibrosis without atrial fibrillation / K. Tandon, D. Tirschwell, W. T. Longstreth // *Neurology*. – 2019. – Vol. 93. – № 4. – P. 381-387.

78. Vasquez C. Enhanced Fibroblast–Myocyte Interactions in Response to Cardiac Injury / C. Vasquez, P. Mohandas, K. L. Louie // *Circulation Research*. – 2010. – Vol. 107. – № 8. – P. 1011-1020.

79. Verma A. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation / A. Verma, C. Jiang, T. R. Betts // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – № 19. – P. 1812-1822.

80. Verma A. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation / A. Verma, O. M. Wazni, N. F. Marrouche // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45. – № 2. – P. 285-292.

81. Vlachos K. Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation / K. Vlachos, M. Efremidis, K. P. Letsas // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 28. – № 12. – P. 1393-1402.

82. Wesselink R. Does left atrial epicardial conduction time reflect atrial fibrosis and the risk of atrial fibrillation recurrence after thoracoscopic ablation? Post hoc analysis of the AFACT trial / R. Wesselink, J. Neefs, N.W. E. van den Berg // *BMJ open*. – 2022. –

Vol. 12. – №. 3. – C. 56 - 64.

83. Yang B. STABLE-SR (Electrophysiological Substrate Ablation in the Left Atrium During Sinus Rhythm) for the Treatment of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation / B. Yang, C. Jiang, Y. Lin // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2017. – Vol. 10. – № 11. - P. 405-465.

84. Yang G. Catheter Ablation of Nonparoxysmal Atrial Fibrillation Using Electrophysiologically Guided Substrate Modification During Sinus Rhythm After Pulmonary Vein Isolation / G. Yang, B. Yang, Y. Wei // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2016. – Vol. 9. – № 2. – P. 20-35.

85. Yang G. Circumferential Pulmonary Vein Isolation Plus Low-Voltage Area Modification in Persistent Atrial Fibrillation / G. Yang, L. Zheng, C. Jiang // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2022. - Vol. 8. - № 6. - P. 10-22.

86. Yue L. Molecular Mechanisms Underlying Ionic Remodeling in a Dog Model of Atrial Fibrillation / L. Yue, P. Melnyk, R. Gaspo // *Circulation Research*. – 1999. – Vol. 84. – № 7. – P. 776-784.

87. Zghaib T. Multimodal Examination of Atrial Fibrillation Substrate / T. Zghaib, A. Keramati, J. Chrispin // *JACC: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 59-68.

88. Zlochiver S. Electrotonic Myofibroblast-to-Myocyte Coupling Increases Propensity to Reentrant Arrhythmias in Two-Dimensional Cardiac Monolayers / S. Zlochiver, V. Muñoz, K. L. Vikstrom // *Biophysical Journal*. – 2008. – Vol. 95. – № 9. – P. 4469-4480.

89. Zulkifly H. Epidemiology of atrial fibrillation / H. Zulkifly, G. Y. H. Lip, D. A. Lane // *International Journal of Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 72. – № 3. – P. 107-117.