На правах рукописи

КИРИЛОВА ВАЛЕНТИНА СЕРГЕЕВНА

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПО ДАННЫМ КОНТРАСТНОЙ МРТ СЕРДЦА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ БАЛЛОННОЙ КРИОАБЛАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1.20 Кардиология

3.1.25 Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Диссертационная работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Майков Евгений Борисович**

кандидат медицинских наук **Стукалова Ольга Владимировна**

Официальные оппоненты:

Тарасов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, руководитель клиники терапевтической аритмологии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Ховрин Валерий Владиславович - доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Ведущая организация: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02, на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России по адресу: 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России и на сайте http://cardioweb.ru.

Автореферат разослан «____» _____2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинский наук, профессор Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Катетерная аблация легочных вен (ЛВ) при персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) имеет высокий уровень рекомендаций в случае симптомного течения персистирующей ФП, неэффективности антиаритмической терапии (ААТ), снижения качества жизни пациента и развития сердечной недостаточности [Аракелян М. Г., 2020; Голицын С. П., 2019; Hindricks G., 2020; January C. T., 2019]. Однако, эффективность данного вмешательства при персистирующей ФП существенно уступает по эффективности интервенционному лечению пароксизмальной формы аритмии [Sawhney V.2020, Su W. W, 2020; Takarada K, 2017; Tondo C, 2018]. Это может быть связано с тем, что в патогенезе персистирующей ФП значительную роль играет структурное ремоделирование ЛП, способствующее формированию патологического субстрата вне легочных вен [Abdulla R., 2004; Roka A., 2023]. Стоит отметить, что несмотря на значительное количество исследований, в которых изучались более расширенные протоколы вмешательства, роль дополнительных воздействий вне легочных вен в настоящее время не определена. В связи с изложенными выше данными, значительный интерес представляют изучение особенностей структурных изменений миокарда ЛП при данной форме аритмии и взаимосвязь данных изменений с эффективностью катетерной аблации, в том числе при расширенных протоколах вмешательства. Применение МРТ с отсроченным контрастированием высокого разрешения позволяет визуализировать тонкий миокард ЛП и выявить в нем зоны фиброза, а также постаблационные повреждения. В ранее проведенных клинических работах было продемонстрировано, что эффективность радиочастотной аблации по поводу пароксизмальной и персистирующей ФП была ассоциирована с выраженностью структурных изменений миокарда левого предсердия. В исследовании DECAAF наибольшее числе рецидивов ФП после радиочастотной катетерной аблации (РЧА) ЛВ отмечалось в группе с выраженностью фиброзного поражения более 30% [Marrouche N. F., 2014].

Предполагается, что успешное лечение персистирующей ФП будет определяться технологиями, позволяющими как можно более точно идентифицировать «аритмогенный субстрат» – триггер ФП, не связанный с легочными венами. В экспериментальном исследовании Hansen B.J. et al. было продемонстрировано успешное устранение персистирующей ФП путем воздействия на микроанатомические участки риентри в ЛП,

определяемые с помощью многоэлектродного картирования в областях структурных изменений миокарда левого предсердия, определяемых по данным МРТ сердца с контрастированием [Hansen B. J, 2020].

В условии отсутствия в настоящее время технологии точного картирования внелегочных «источников» ФП была предложена концепция «расширенной» баллонной криоаблация, при которой предусматриваются дополнительные криовоздействия в области задней стенки левого предсердия [Anter E.,2009]. Данная методика основана на предположении о том, что драйверы ФП могут быть устранены без их точной электрофизиологической и анатомической идентификации. Преимуществом данной процедуры аблации при сравнении с РЧА являются большая площадь воздействий и создание непрерывных повреждений, что способствуют снижению вероятности восстановления проводимости после вмешательства. Важным аспектом интервенционного лечения ФП является достижение полной электрофизиологической изоляции ЛВ и создание трансмуральных повреждений в области аблационных воздействий. В настоящий момент изучение структурных изменений миокарда ЛП в динамике после КБА не проводилось. Имеются единичные работы, в которых оценивались гистологические изменения миокарда ЛП после КБА. Результаты полученных данных свидетельствуют о том, что электрофизиологические критерии изоляции ЛВ не всегда соответствовали формированию трансмурального повреждения.

Таким образом, в настоящее время нет сформированных практических рекомендаций к модификации субстрата при ФП, и необходимы дальнейшие исследования в данном направлении. С целью улучшение технологии катетерной аблации и повышения эффективности интервенционного лечения персистирующей ФП, проведение МРТ сердца с отсроченным контрастированием позволит не инвазивно и безопасно изучить структурные изменения миокарда ЛП.

Цель исследования. Изучить структурные изменения миокарда левого предсердия у больных с персистирующей формой ФП по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием до и после баллонной криоаблации (изоляции) легочных вен или расширенной криоаблации (легочных вен в сочетании с криоизоляцией задней стенки) левого предсердия и сопоставить с эффективностью выполненного вмешательства.

Задачи исследования.

1. Оценить эффективность и безопасность расширенной криоаблации левого предсердия по сравнению со стандартной методикой катетерной аблации легочных вен;
2. Оценить качество жизни и тяжести симптомов у пациентов после криоаблации в зависимости от выбора методики вмешательства;
3. Провести сравнительный анализ факторов, связанных с рецидивами ФП после баллонной криоаблации, у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий;
4. Оценить структурные изменения миокарда левого предсердия у пациентов с персистирующей ФП по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием и определить степень фиброза по шкале UTAH до баллонной криоаблации;
5. Изучить сравнительную эффективность баллонной криоаблации легочных вен и расширенной криоаблации левого предсердия в зависимости от исходной выраженности фиброза левого предсердия по данным МРТ сердца с отсроченным контрастированием;
6. Оценить выраженность структурных изменений миокарда левого предсердия и их топографию по данным контрастной МРТ, а также взаимосвязь структурных изменений в миокарде ЛП с эффективностью различных методик криоаблации после вмешательств.

Научная новизна. В данном исследовании впервые проведена оценка выраженности и топографии фиброза до и после баллонной криоаблации (изоляции) легочных вен или расширенной криоаблации (легочных вен в сочетании с криоизоляцией задней стенки) левого предсердия и изучена эффективность различных вариантов эндокардиальной баллонной криоаблации у пациентов с персистирующей ФП в зависимости от структурных изменений миокарда ЛП.

Практическая значимость работы. На основе полученных данных предложена оптимальная стратегия отбора пациентов на вмешательство и выбора метода интервенционного лечения персистирующей ФП с использованием технологии баллонной криоаблации, выделены предикторы эффективности/рецидива ФП для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения персистирующей ФП.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Расширенная КБА ЛП не превосходит по эффективности стандартную процедуру криоаблации ЛВ.
2. КБА у больных с персистирующей ФП приводит к улучшению качества жизни пациентов и снижению тяжести симптомов, связанных с аритмией.
3. Комплексная оценка факторов риска рецидива ФП позволит сформулировать более четкие критерии отбора пациентов для проведения интервенционного лечения пациентов с персистирующей ФП.
4. При топографическом анализе трехмерных моделей ЛП до вмешательства фиброз наиболее часто был выявлен в области задней стенки ЛП и антральной части ЛВ. Топография фиброза после КБА соответствовала области аблационных воздействий.
5. Эффективность интервенционного лечения персистирующей ФП зависит от исходной выраженности структурных изменений миокарда ЛП.

Внедрение результатов в клиническую практику. Результаты проведенных исследований внедрены в клиническую практику НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достаточным количеством исследуемого материала, проведением тщательного анализа и статистической обработки полученных результатов.

Личный вклад автора. Автор проводила сбор и анализ литературы по теме исследования, отбор пациентов согласно критериям включения и невключения, опрос и анализ медицинской документации, создание и заполнение базы данных. Обработку результатов магнитно-резонансной томографии с оценкой структурных изменений миокарда левого предсердия. Выполняла статистическую обработку материала, анализ и оформление результатов в виде публикаций и научных докладов на международных и российских конференциях.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, оформлена в соответствии с требованиями к работам, направляемых в печать; иллюстрированы 16 рисунками и 8 таблицами. Диссертационная работа включает следующие главы: введение, обзор литературы, характеристики материала методов исследования, описание результатов собственного исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В проспективное рандомизированное исследование включали пациентов старше 18 лет с персистирующей ФП, имеющих показания для выполнения эндокардиальной катетерной аблации.

Критериями невключения являлись противопоказания к интервенционным катетерным вмешательствам, противопоказания к контрастной МРТ и отказ на участие в исследовании и интервенционное лечение.

Предоперационное обследование. Всем пациентам в рамках предоперационного обследования проводился осмотр, физикальное обследование, опрос с оценкой выраженности симптомов по модифицированной шкале EHRA, качества жизни по шкале SF-36, сбор анамнеза заболевания, предварительное лабораторно-инструментальное обследование, направленное на выявление критериев исключения.

Протокол операции КБА. Вмешательство выполнялось в условиях внутривенной седации в комбинации с эндотрахеальным наркозом. Сосудистый доступ обеспечивался пунктированием правой бедренной вены. В антральной части каждой из ЛВ выполнялась аблация криобаллоном однократно с длительностью воздействия по 240 секунд и достижением температуры в пределах от -40 до -55 °С. Критерием изоляции ЛВ было наличие блока входа и выхода электрических импульсов через 20 минут после завершения криоаблации. В случае отсутствия стойкой изоляции ЛВ, выполнялось повторное воздействие продолжительностью 180 сек. При наличии у пациента типичного трепетания предсердий (ТП) дополнительно проводилась РЧА кавотрикуспидального истмуса (КТИ). После завершения криоизоляции ЛВ в группе №2 выполнялось от 9 до 13

криоапликаций в области задней стенки левого предсердия, с длительностью каждого воздействия от 120 до 180 секунд.

Магнитно-резонансная томография левого предсердия с отсроченным контрастированием. Всем пациентам, включенным в исследование, до и через 3 месяца после криоаблации была выполнена МРТ сердца на магнитно-резонансном томографе с напряженностью поля 1,5 Тл (Magnetom Aera, Siemens, Германия). МРТ исследование проводилось в условиях дыхательной синхронизации на фоне свободного дыхания пациента и синхронизации с ЭКГ. Для оценки структурных изменений ЛП использовалась специализированная последовательность МРТ – градиентная последовательность IR (inversion-recovery) с подавлением сигнала от жира и изотропным вокселем размером 1,25×1,25×2,5 мм, реконструированным в 0,625×0,625×2,5 мм. Время инверсии подбиралось при помощи специальной МР-последовательности TI-Scout с достижением подавления сигнала от миокарда ЛЖ (от 290 мс до 390 мс). Данную последовательность выполняли через 15–20 минут после внутривенного болюсного введения контрастного препарата на основе гадолиния (гадовист) в дозе 0,15 ммоль/кг.

Выявление фиброза миокарда левого предсердия. Обработка МР-изображений сердца с отсроченным контрастированием осуществлялась в два этапа: обведение контуров миокарда ЛП и определение в нем зон накопления контрастного препарата. Анализ структурных изменений миокарда ЛП проводился с использованием оригинального алгоритма выявления фиброза, основанного на сравнении индекса контрастирования (ИК) предсердного миокарда с зависящим от возраста пороговым значением, полученным на основании обследования ЗД, показателей для оценки структурных изменений миокарда предсердий (индекс диффузного контрастирования (ИДК), индекс максимального контрастирования (ИМК) и специализированной программы LGE HEART Analyzer.

Послеоперационное наблюдение. Все пациенты наблюдались в течение 1 года после операции. Холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой сердечного ритма проводилось на 1-е сутки после операции, через 3, 6 и 12 месяцев. До вмешательства и через 12 месяцев после вмешательства у пациентов с рецидивами и без рецидивов ФП/ТП проводилась оценка качества жизни по опроснику SF-36 и оценка выраженности симптомов фибрилляции предсердий по шкале EHRA.

Критерием эффективности считалось отсутствие зарегистрированной по данным ЭКГ и ХМЭКГ устойчивой (продолжительностью более 30 сек) тахиаритмии (фибрилляции предсердий, трепетание предсердий, предсердной тахикардия), возникающей после окончания трехмесячного периода, либо субъективных ощущений эпизодов учащенного сердцебиения в течении периода наблюдения. Ранними рецидивами считались эпизоды ФП, регистрирующиеся в первые 3 месяца после КБА.

Методы статистической обработки данных. Для статистического анализа полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics версия 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Критерий Манна-Уитни использовался для анализа количественных данных с распределением, отличным от нормального, в 2 независимых выборках. Критерий Стьюдента использовался при оценке количественных данных с нормальным распределением применялся. Для оценки качественных признаков в 2 группах пациентов был применен хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера в зависимости от минимального предполагаемого числа. Многофакторный регрессионный анализ выполнялся пошаговым методом. Для каждого показателя модели приведены отношение шансов (ОШ) и их 95%-ные доверительные интервалы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-инструментальные характеристики пациентов

В таблице 1 приведены сравнительные клинико-анамнестические характеристики пациентов обеих групп. 89 пациентов с персистирующей ФП были рандомизированы на две группы. В группу 1 (КБА ЛВ) вошло 48 (53,9 %)человек, в группу 2 (КБА ЛВ + задняя стенка ЛП) - 41 (46,1%) человек. Средний возраст пациентов составил 62±10 года. Среди включенных в исследование преобладали мужчины 65 [73 %]. Средняя продолжительность анамнеза ФП составила 3,0 [1,0; 6,0] лет, средняя продолжительность максимального эпизода ФП - 5,15 месяцев (95%ДИ: 4,20– 6,10). ФВ ЛЖ в среднем составляла 55±6,9 %. Средний объем ЛП по данным ЭХОКГ составил 80,4 ± 16,7 (95%ДИ: 77,28– 84,05) мл. По данным КТ у 30 (33,7%) пациентов был выявлен общий вестибюль ЛВ.

Таблица 1. - Клинико-анамнестическая характеристика пациентов.

Показатель	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Возраст, медиана [25%; 75%], лет	62,0 [57,5; 67,5]	60,0 [54,0; 67,0]	0,249
Пол мужской, n (%)	35 (72,9%)	30 (73,2%)	0,979
ИМТ, сред. ± ст.откл (95%ДИ), (кг/м2)	30,8 ± 4,9 (95% ДИ: 29,4 – 32,3)	30,0 ± 4,3 (95% ДИ: 28,6 – 31,3)	0,373
ГБ, n (%)	34 (70,8%)	35 (85,4%)	0,129
СД, n (%)	7 (14,6%)	5 (12,2%)	1,0
ИНСУЛЬТ/ТИА, n (%)	3 (6,3%)	3 (7,3%)	1,0
ХСН, n (%)	7 (14,6%)	8 (19,5%)	0,580
ИБС, n (%)	12 (25,0%)	7 (17,%)	0,441
ХБП, n (%)	1 (2,1%)	2 (4,9%)	0,593
Максимальная длительность эпизода ФП (месяцы) 0-3, n (%) 3-6, n (%) 6-12, n (%)	 15 (31,3%) 13 (27,1%) 19 (39,6%)	 9 (22,0%) 21 (51,2%) 10 (24,4%)	 0,148 0,8 0,2
Анамнез ФП (лет) >2	36 (75,0%)	32 (78,0%)	0,5
ФВ ЛЖ, медиана [25%; 75%], %	60,0 (55,0 – 60,0)	55,0 (50,0 – 60,0)	0,446
Объем ЛП ЭХОКГ, сред. ± ст.откл (95%ДИ), мл	80,4 ± 16,7 (95% ДИ: 75,6 – 85,3)	81,0 ± 15,4 (95% ДИ: 76,0 – 85,8)	0,877
Общий вестибюль ЛВ, n (%)	15 (31,3%)	15 (36,6%)	0,596

Результаты интервенционного лечения ФП

Интраоперационные показатели (табл. 2) статистически значимо не различались между группами.

Антральная электрическая изоляция ЛВ была достигнута у всех 89 (100%) пациентов. Длительность операции в обеих группах в среднем была 180 [157,5;240] мин, время флюороскопии 7,11 [5,41;11,7] мин. В группе 2 среднее количество аппликаций в области задней стенки ЛП 10,0 [9,0; 13,0].

РЧА кавотрикуспидального истмуса в связи с сопутствующим типичным трепетанием предсердий была выполнена у 6 (12.5%) и 7 (17,1%) больных, соответственно. Единственное зарегистрированное осложнение (тромбоз бедренной вены в месте пункции) было зарегистрировано у 6 (6,7%) пациентов, результаты в обеих группах статистически значимо не отличалась (p=0,683).

Таблица 2. - Интраоперационные показатели, частота развития осложнений в двух группах лечения.

Показатели	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Изоляция ЛВ, n (%)	48 (100%)	41 (100%)	-
Длительность операции, медиана [25%; 75%], мин	180 [80; 240]	200 [160; 330]	0,71
Доза излучения, медиана [25%; 75%], мЗв	2,1 [1,8; 3,5]	2 [1,6; 3]	0,52
Время флюороскопии, медиана [25%; 75%], мин	7 [5; 11]	7,2 [5,5; 12]	0,92
Количество воздействий по задней стенке	-	10,0 [10,0; 11,0]	-
Тромбоз в месте пункции, n (%)	4 (8,3%)	2 (4,9%)	0,683
РЧА КТИ, n (%)	6 (12,5%)	7 (17,1%)	0,563

Результаты оценки рецидивов ФП/ТП представлены в таблице 3. Развитие рецидивов ФП/ТП в первые 3 месяца после КБА было зарегистрировано у 27 из 89 пациентов [30,3%]. Из 40 пациентов с рецидива аритмии у 34 была зарегистрирована ФП. У 16 (40%) пациентов рецидивы ФП приобрели пароксизмальный характер, у 18 (45%) пациентов рецидивы ФП имели персистирующей характер течении аритмии. У 6 (15%) пациентов, которым ранее не проводилась РЧА КТИ, был зарегистрирован пароксизм типичного ТП. У пациентов, которым ранее проводилась РЧА КТИ, рецидива ТП не отмечалось.

Таблица 3. - Частота развития рецидивов в двух группах лечения.

Показатели	КБА ЛВ (n=48)	КБА ЛВ и задней стенки ЛП (n=41)	P
Ранние рецидивы ФП /ТП в слепом периоде (1-3мес.) n (%)	15 (31,3%)	12 (29,3%)	0,839
Отдаленные рецидивы ФП/ТП (3-12 мес), n (%)	22 (55%)	18 (45%)	0,855
Типичное ТП, n (%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	1,0
Пароксизмальная ФП после КБА, n (%)	8 (20%)	8 (20%)	1,0
Персистирующая ФП после КБА, n (%)	11 (27,5%)	7 (17,5%)	0,79

Эффективность КБА к исходу 12 месячного периода наблюдения (за исключением «слепого» периода первых 3 месяцев после КБА) составила 54,2% в группе 1 и 56,1% в группе 2 (рис.2).

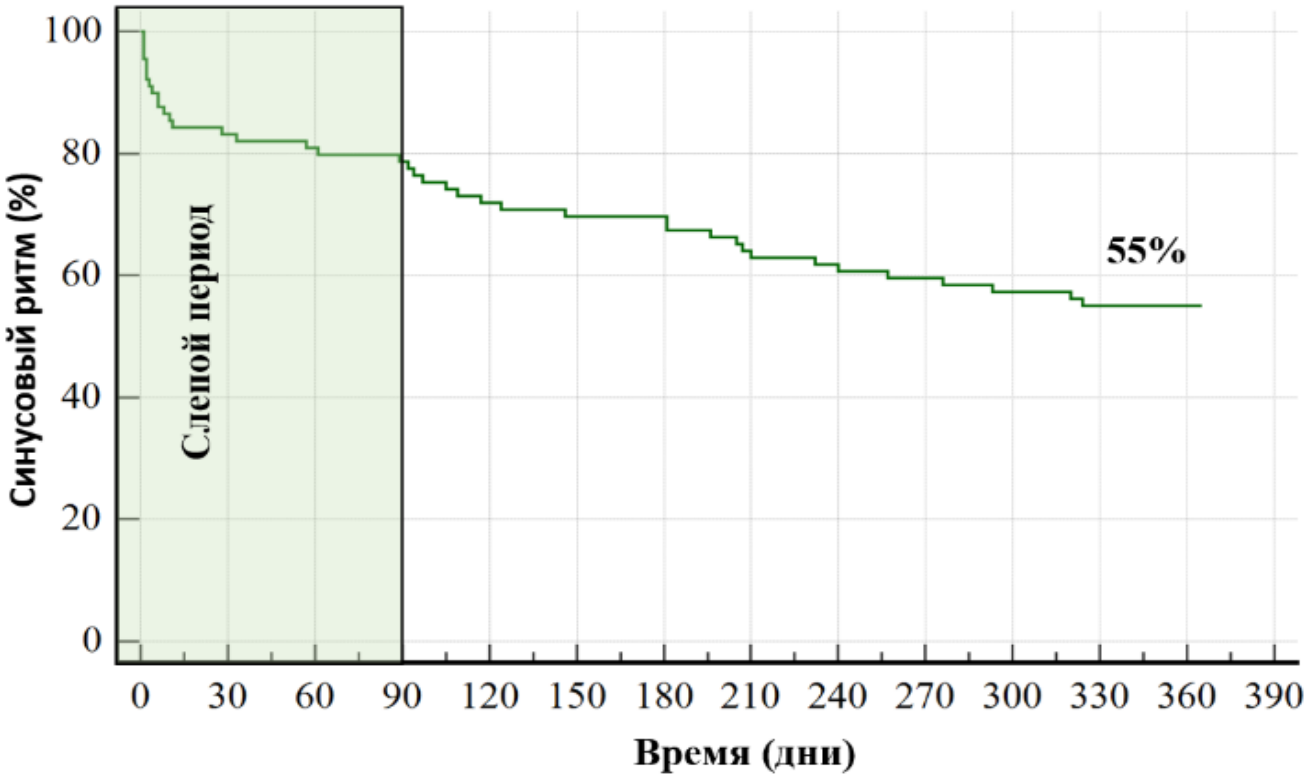

Рисунок 1. - Частота сохранения синусового ритма после КБА независимо от объема вмешательства.

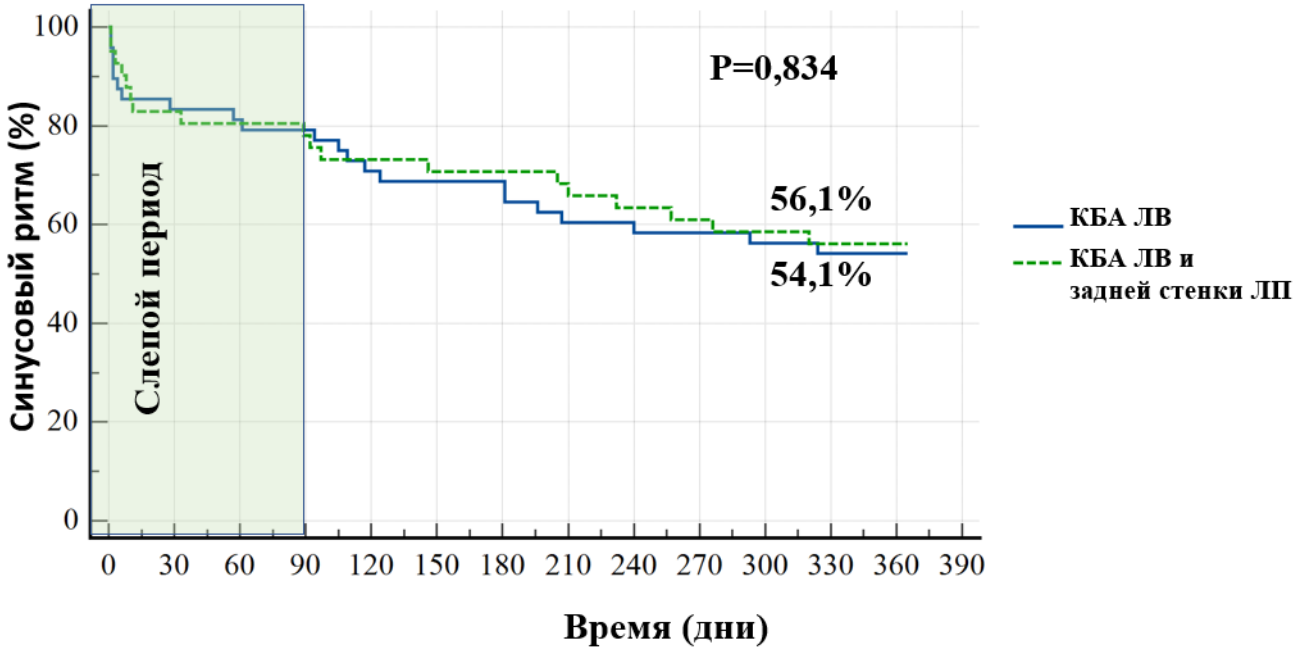

Рисунок 2. - Частота сохранения синусового ритма в группе №1 КБА ЛВ и в группе №2 КБА ЛВ и задней стенки ЛП.

Рецидивы ФП/ТП в период 3-12 месяцев зарегистрировано у 40 из 89 больных [44,9%]. Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что общая эффективность вмешательства в обеих группах суммарно была 55,1% (рис.1).

Зависимость риска рецидива предсердных тахиаритмий от двух стратегий КБА, оцененная с помощью log-rank (Мантель-Кокс) критерия, была статистически незначимой (p=0,834) (рис.3). Среднее время возникновения рецидива ФП/ТП для пациентов, подвергшихся КБА ЛВ, составило 246,35±20,98 дней (95% ДИ: 205,23 – 287,48), для пациентов, перенесших КБА ЛВ и задней стенки ЛП – 253,46±22,66 дней (95% ДИ: 209,05 – 297,88).

Анализ факторов рецидива ФП

В ходе исследования проводилась оценка факторов риска рецидива ФП/ТП (табл.4).

Таблица 4. - Одно- и многофакторный анализ факторов риска рецидива ФП после КБА.

Факторы	**Одно- и многофакторный анализ**	
	ОР (95% ДИ)	p
Возраст (лет) >70	1,78(1,15-2,7), ОШ 3,75(1,07-13,06)	0,008, 0,037
Пол	2,0(1,31-3,03), ОШ 4,43(1,6-12,5)	0,001, 0,004
ИМТ (кг/м2)	1,15(0,89-1,48)	0,28
АГ	1,15(0,64-2,09)	0,62
СД	1,13(0,6-2,1)	0,69
ИНСУЛЬТ/ТИА	1,97(1,27-3.06), ОШ 6,85(0,76-61,32)	0,002, 0,085
ХСН	0,87(0,44-1,69)	0,68
ИБС	0,65(0,32-1,31)	0,23
Максимальная длительность эпизода ФП (мес.) >3	1,54(0,92-2,58), ОШ 2,16(0,9-5,14)	0,094 0,081
Анамнез ФП (годы) >5	1,62(1,03-2,56), ОШ 2,5(1,05-5,97)	0,035, 0,038
ФВ ЛЖ (%)	0,98(0,58-1,67)	0,95
Объем ЛП ЭХОКГ (мл)	1,3(10,982-2,06)	0,91
Рецидив ФП или ТП в слепой период (n)	2,5(1,65-3,88) ОШ 7,92(2,75-22,76)	<0,0001 0,0001
Общий вестибюль ЛВ (n)	1,05(0,65-1,7)	0,81

При проведении однофакторного анализа статистически значимое влияние на вероятность рецидива ФП/ТП оказывали ряд факторов: рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после вмешательства, женский пол, инсульт/ТИА в анамнезе,-возраст старше 70

лет, длительность анамнеза ФП более 5 лет, а также близкие к статистической значимости были значения максимального эпизода персистирующей ФП более 3 месяцев.

При проведении многофакторного анализа статистически значимое влияние на риск рецидива ФП оказывали рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после вмешательства, женский пол, инсульт/ТИА в анамнезе, возраст старше 70 лет, длительность анамнеза ФП более 5 лет.

В ходе исследования дополнительно была проанализирована вероятность рецидива ФП в отделенный период после вмешательства (3-12 месяцев) в зависимости от длительности максимального эпизода ФП. При анализе вероятности рецидива ФП/ТП в зависимости от длительности эпизода ФП до аблации, полученные данные позволили выявить тенденцию к увеличению количества рецидивов ФП в группе с длительность эпизода ФП более 3 месяцев (log-rank p=0,089) (рис.3).

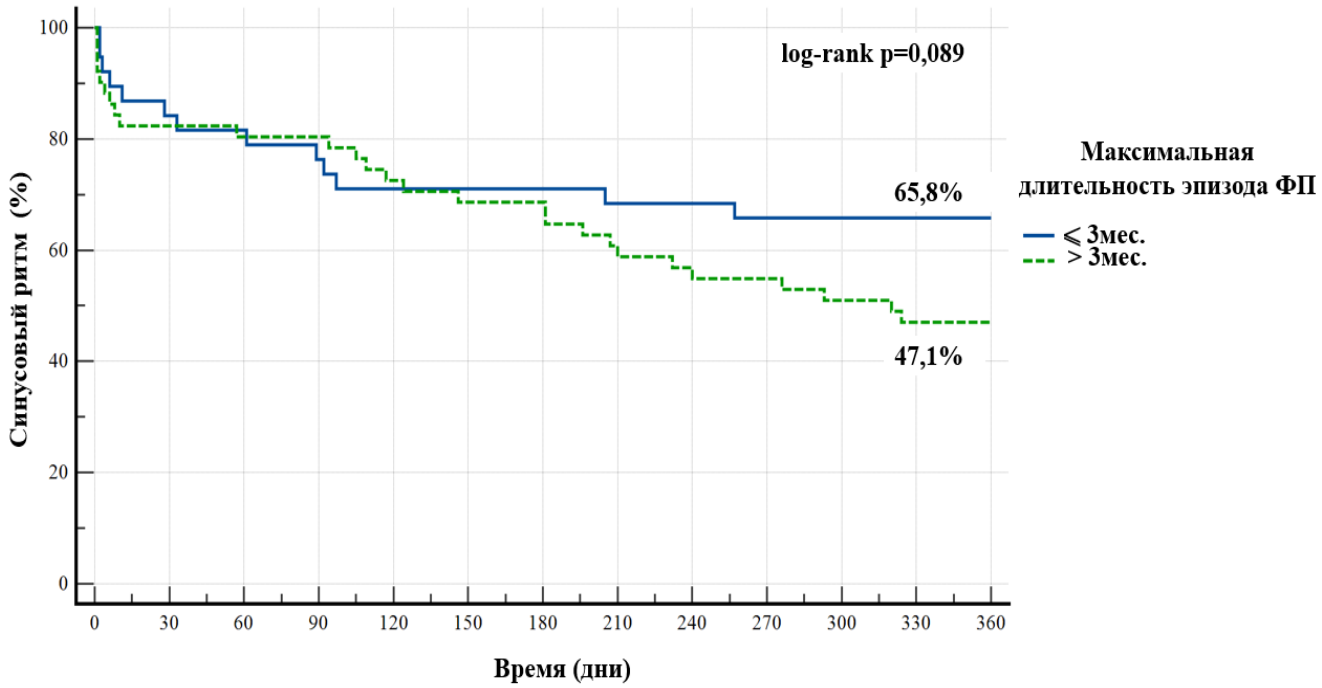

Рисунок 3. - Частота развития рецидивов фибрилляции предсердий после криоаблации в зависимости от длительности эпизоды фибрилляции предсердий. Примечание: синим цветом отмечена кривая частоты развития рецидивов ФП у пациентов с длительностью эпизода ФП⩽3 месяцев; зеленым отмечена кривая частоты развития рецидивов ФП у пациентов с длительностью эпизода ФП>3 месяцев.

Разработка прогностической модели для оценки факторов риска рецидива ФП/ТП в отдаленный период после вмешательства

С учетом выявленных факторов рецидива ФП для пациентов обеих групп была разработана прогностическая модель для определения риска рецидива ФП в постаблационном периоде методом бинарной логистической регрессии.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Следующим этапом работы стало выявление диагностической ценности полученной модели. Для данной процедуры был использован ROC-анализ. Как видно из рисунка 4, комплексный критерий «ФР+», включающий 5 параметров («женский пол, рецидив ФП/ТП в первые 3 месяца после КБА, максимальная длительность ФП более 3мес.», анамнез ФП более 5 лет, инсульт/ТИА в анамнезе), обладает большой диагностической ценностью (AUC=0,864). Можно предположить, что выявление при помощи предложенной прогностической модели можно прогнозировать рецидивы ФП через 12 месяцев после вмешательства.

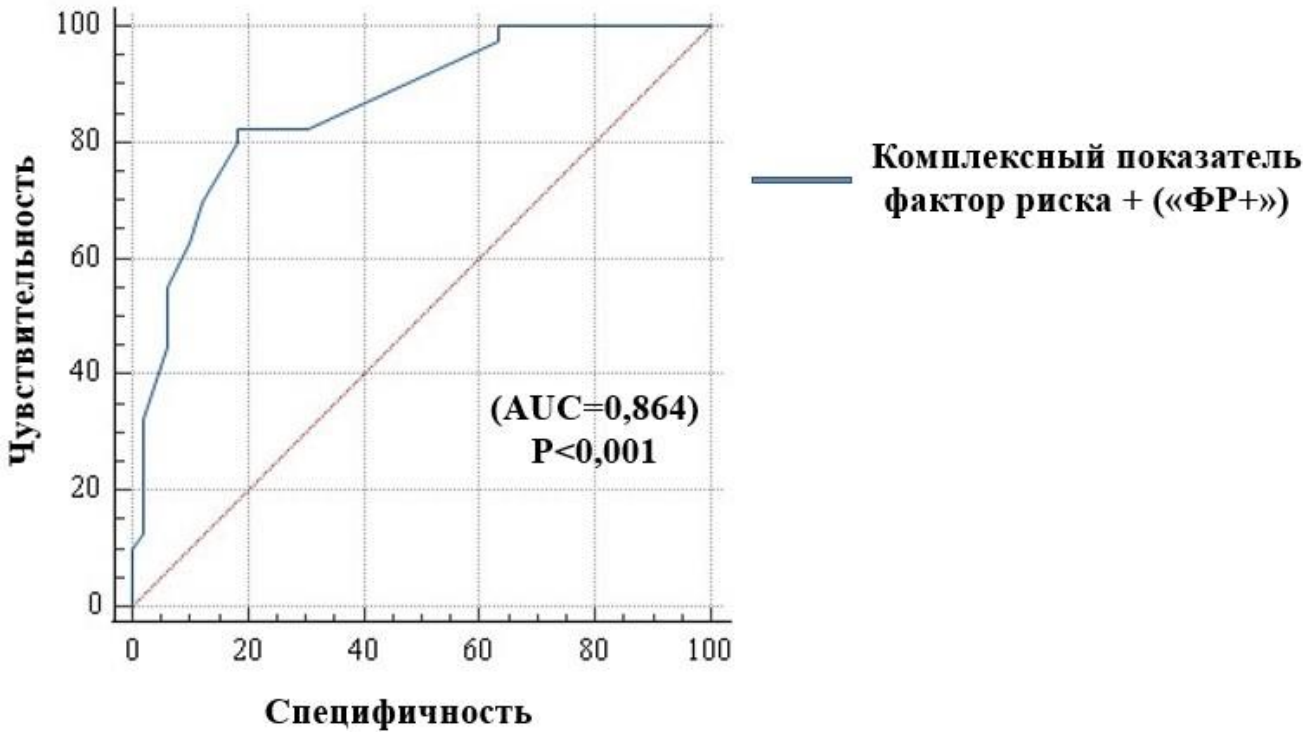

Рисунок 4. - ROC-кривая, показывающая диагностическую ценность комплексного показателя фактора риска + (ФР+) через 3-12 месяцев после вмешательства.

Оценка качества жизни и тяжести симптомов после КБА

Оценка тяжести симптомов, связанных с аритмией, оценивалась с помощью модифицированной шкалы EHRA. Через 12 месяцев после КБА вне зависимости от объема вмешательства была зарегистрирована положительная динамика улучшения самочувствия в виде отсутствие симптомов аритмии в 60% случаев и уменьшения ограничения повседневной физической нагрузки в 33% случаев (рис.5).

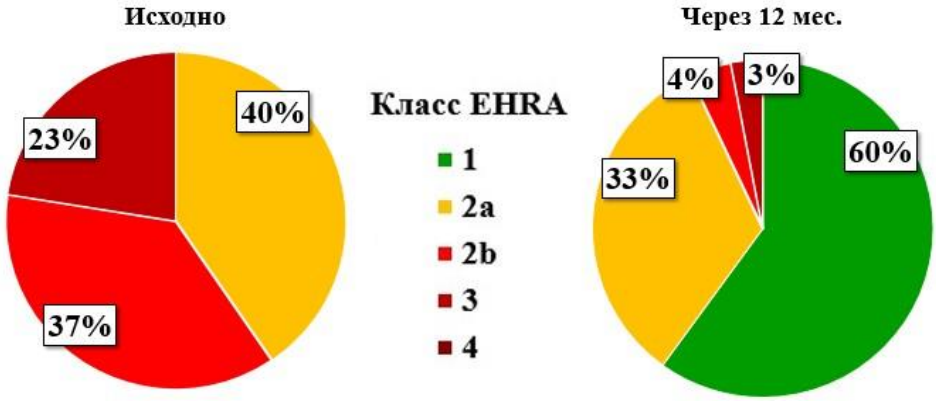

Рисунок 5. - Распределение по классам тяжести симптомов среди всех пациентов до и после криоаблации.

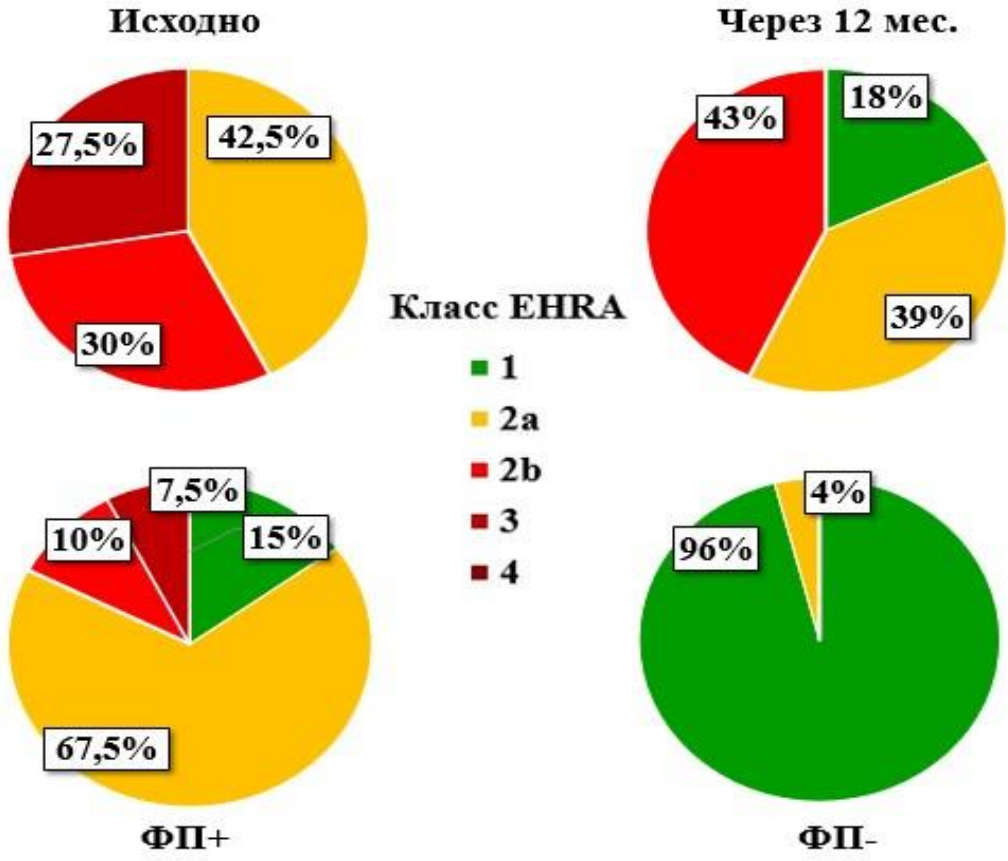

Рисунок 6. - Класс по шкале EHRA исходно и через 12 месяцев после КБА у пациентов с рецидивами ФП/ТП (ФП+) и без рецидивов ФП/ТП (ФП-).

Отдельно были проанализированы пациенты с рецидивами ФП/ТП после КБА (n=40, 44,9 %) в сравнении с пациентами, у которых не было рецидивов (n=49, 55,1%). В соответствии с полученными данными отмечалась статистически значимая динамика по всем классам шкалы EHRA при сравнении исходных значений и спустя 12 месяцев наблюдения в группе с рецидивами и без рецидивов ФП после КБА (рис.6).

Сравнение качества жизни до и после КБА проводилось по данным опросника SF-36. Данная шкала включает оценку физического и психологического компонентов. У пациентов после вмешательства с рецидивами и без рецидивов аритмии отмечалось статистически значимое улучшение качества жизни по обоим компонентам (психологическому и физическому) (рис.7).

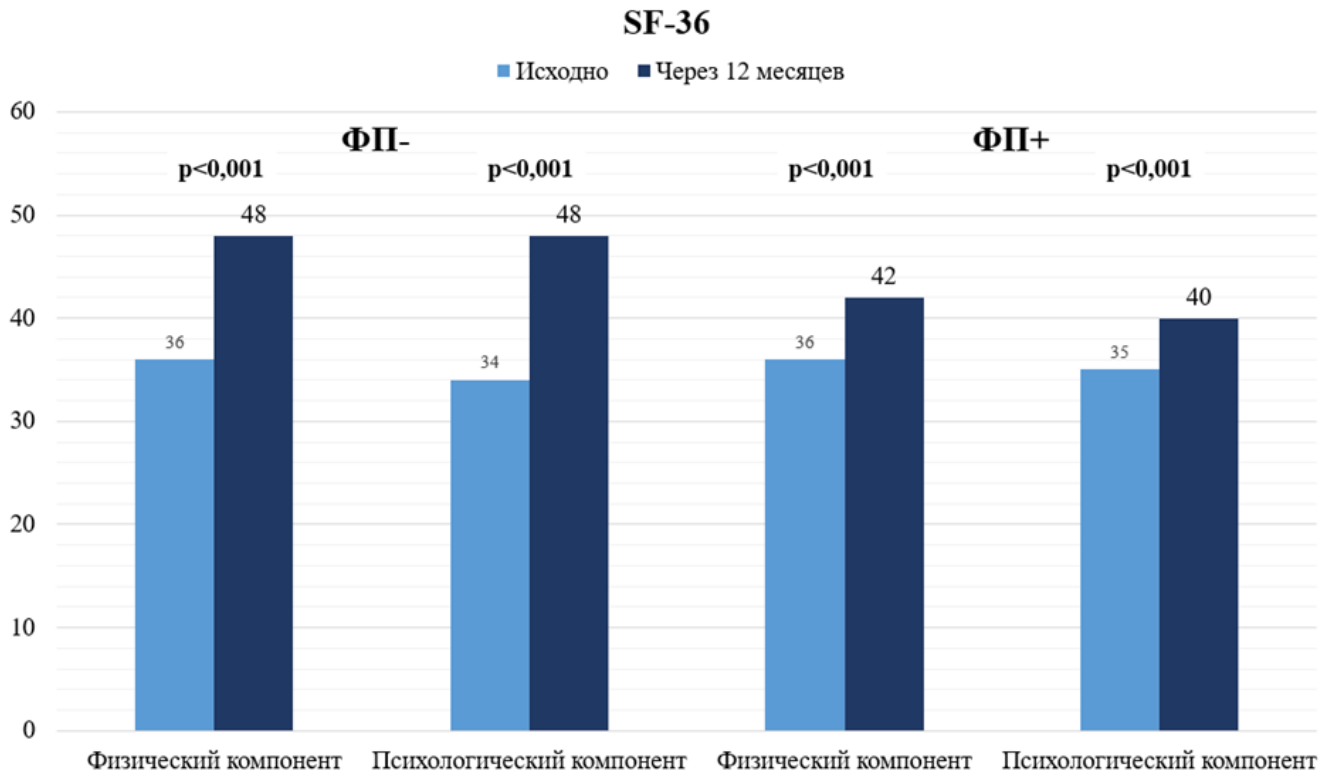

Рисунок 7. - Динамика баллов физического и психологического компонентов здоровья по шкале SF-36 исходно и через 12 месяцев после КБА у пациентов без рецидивов (ФП-) с рецидивами (ФП+) ФП/ТП после вмешательства.

Оценка выраженности структурных изменений миокарда левого предсердия у пациентов с персистирующей ФП до и после криоаблации

Выраженность фиброза ЛП до вмешательства в группе КБА ЛВ составила 0,18 [0;2,7] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0-53,86%, в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП 0,85 [0;3,7] %, разброс от минимальной выраженности до максимальной выраженности фиброза составил 0-15,4%.

У большинства пациентов была выявлена 1 степень фиброза. 1-я степень фиброза была выявлена у 64 (88%) пациентов, 2-я степень у 5 (7%) пациентов, 3-й степень у 1 (1%) пациента, 4-я степень у 3 (4%) пациентов (рис.8).

Выраженность фиброза ЛП после вмешательства в группе КБА ЛВ 3,2 [1,2;10] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0% - 53,86%, и в группе КБА ЛВ и задней стенки ЛП 3,7 [0,9;6,6] %, разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0% - 15,6%. У большинства пациентов была выявлена 1 степень фиброза. 1-я степень фиброза была выявлена у 59 (81%) пациентов, 2-я степень у 6 (8,2%) пациентов, 3-й степень у 4 (5,4%) пациента, 4-я степень у 4 (5,4%) пациентов (рис.9).

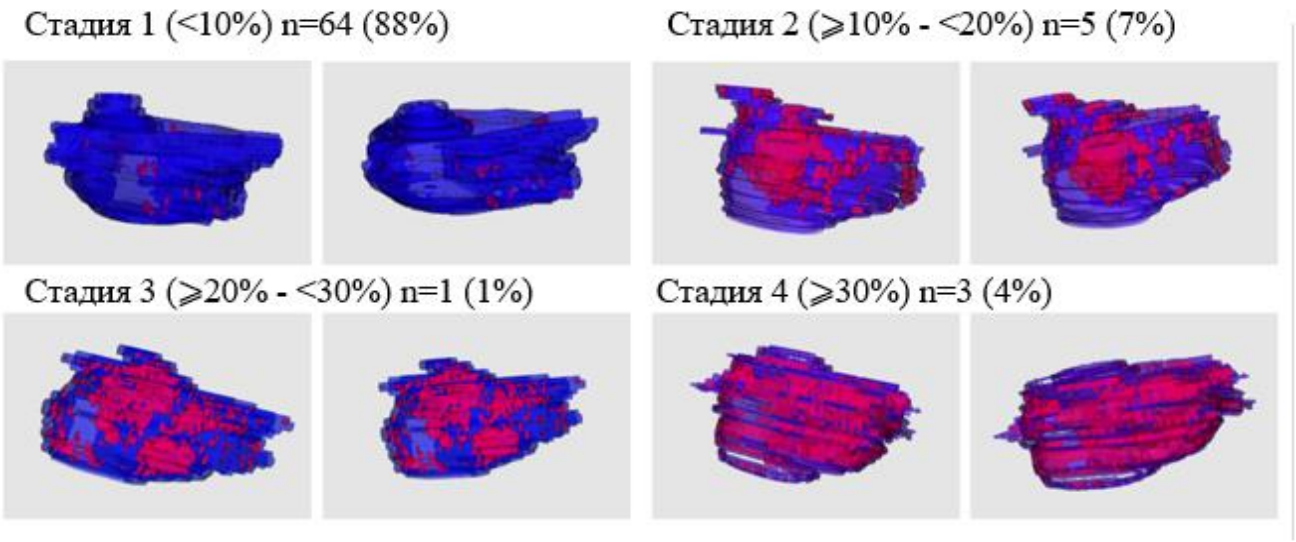

Рисунок 8. - Трехмерные модели ЛП, реконструированные на основе МРТ с отсроченным контрастированием.

Следующим этапом была проведена оценка динамики нарастания фиброза ЛП после проведения вмешательства. Оценка количественных показателей фиброза позволила выявить, что до аблации выраженность поражения составила 0,7 [0; 3,07] %, а после 3,6

[1,19; 7,8]% (p<0,001), разброс от минимальной до максимальной выраженности фиброза составил 0 - 54,1%. Таким образом, средняя выраженность фиброза нарастала на 3%.

При оценке топографии фиброза преимущественного локализация фиброза до вмешательства отмечается в области ЛВ и задней стенке ЛП. После КБА топография фиброза соответствовала области аблационных воздействий (рис.10). При визуальной оценке ЛВ были выявлены дефекты формирования циркулярного рубца после КБА.

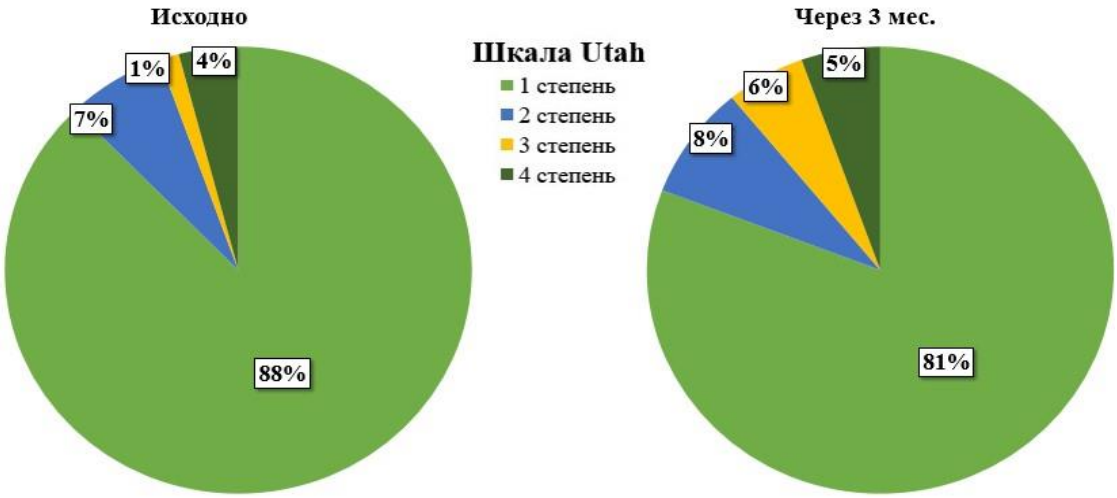

Рисунок 9. - Распределение пациентов в зависимости от степени фиброза по шкале Utah до и через 3 месяца после вмешательства.

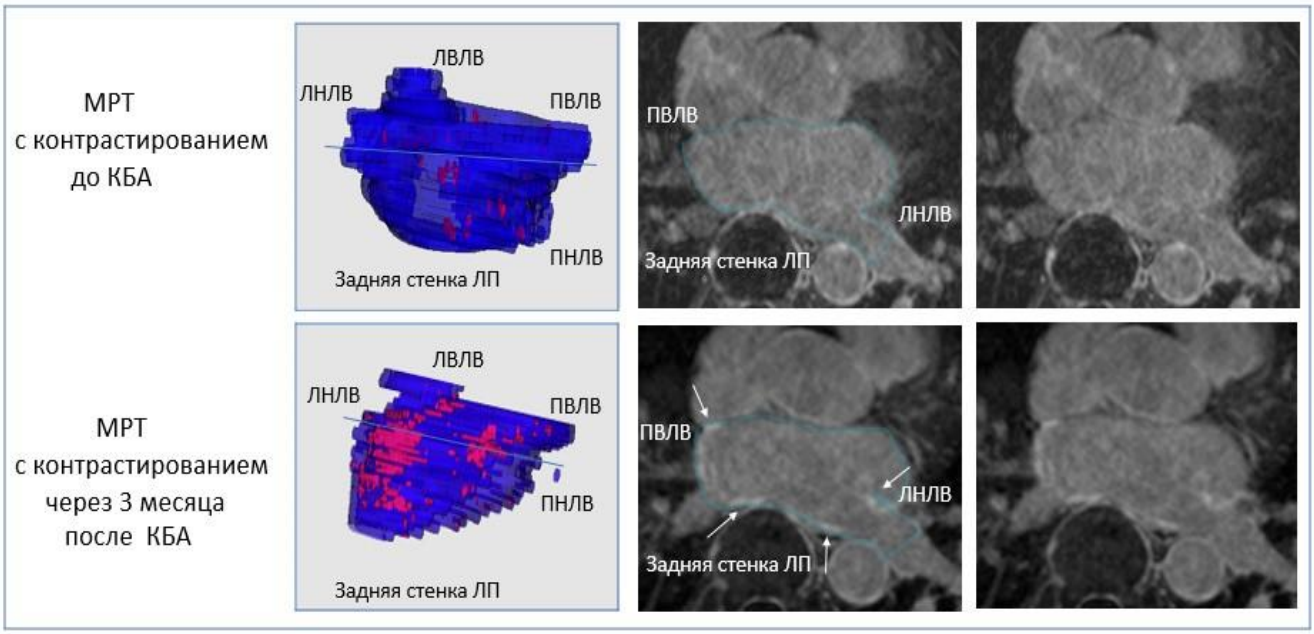

Рисунок 10. - Оценка постаблационных повреждений и динамика нарастания фиброза левого предсердия после криобаллонной аблации. Примечание: Синим цветом выделен миокард левого предсердия, красным цветом - зоны фиброза.

В период наблюдения 3-12 месяцев после вмешательства у 9 (10,1%) пациентам в связи с развитием повторных симптомных рецидивов ФП было проведено повторное вмешательства с выполнением высокоплотного картирования, по результатам которого были выявлены признаки несостоятельности изоляции ЗСЛП, что подтверждается данными при построении трёхмерных моделей ЛП и выявления топографии фиброза (рис.11).

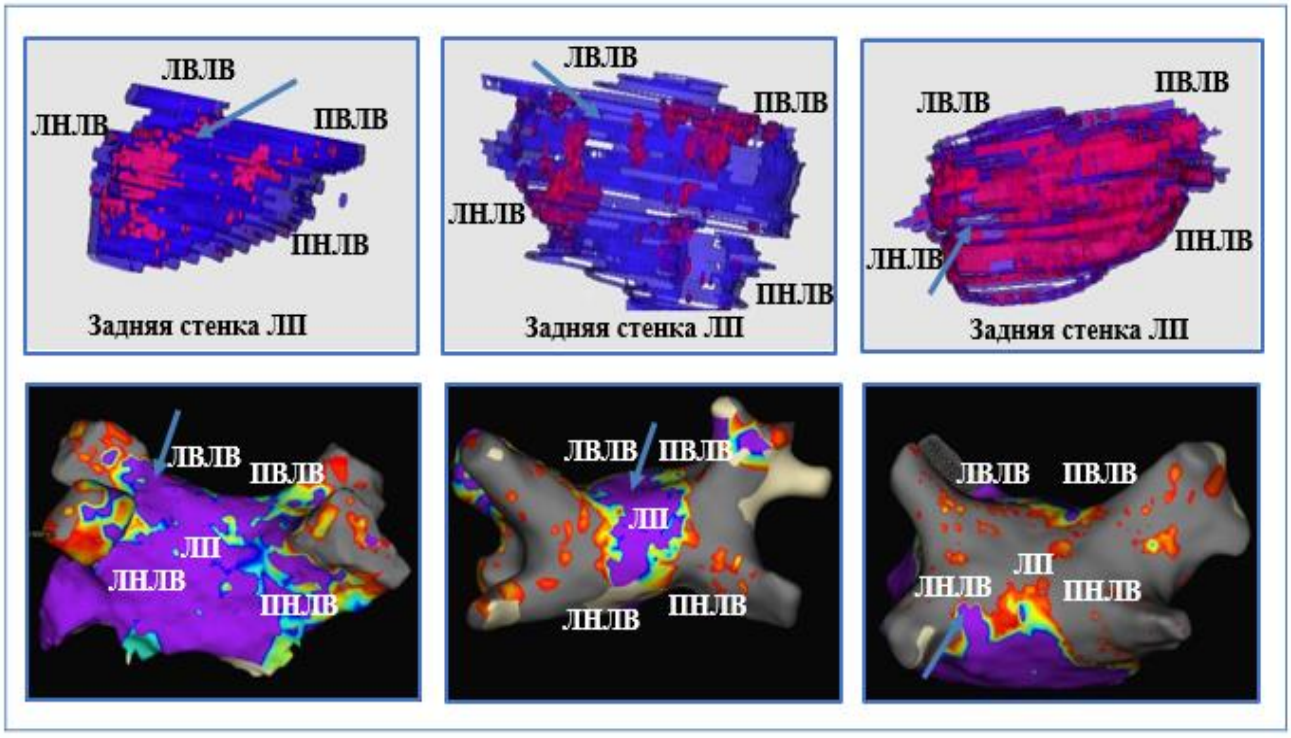

Рисунок 11. - Высокоплотное картирование левого предсердия, выполненное в период наблюдение после криобаллонной аблации. Примечание: Фиолетовым цветом выделен жизнеспособный миокард левого предсердия (указан стрелкой), красным и серым цветом - зоны фиброза.

Изучение взаимосвязи структурных изменений миокарда ЛП с эффективностью вмешательства

При анализе кривых выживаемости с использованием критерия Мантеля-Кокса наиболее высокая эффективность вмешательства – 59,5% - отмечалась у пациентов с наименее выраженным фиброзным поражением миокарда ЛП (менее 20%) (рис.12). У пациентов с III и IV степенями фиброза ЛП, объединенных в одну группу, частота рецидивов ФП была выше после КБА, чем в объединенной группе с I и II степенями фиброза ЛП (ОР 0,87; 95%ДИ: 0,189-4,005 против ОР 1,14; 95%ДИ: 0,249-5,265; p=0,86).

При анализе кривых выживаемости с использованием критерия Мантеля-Кокса не было получено статистически значимых результатов взаимосвязи выраженности фиброза через 3 месяца после вмешательства и эффективности КБА.

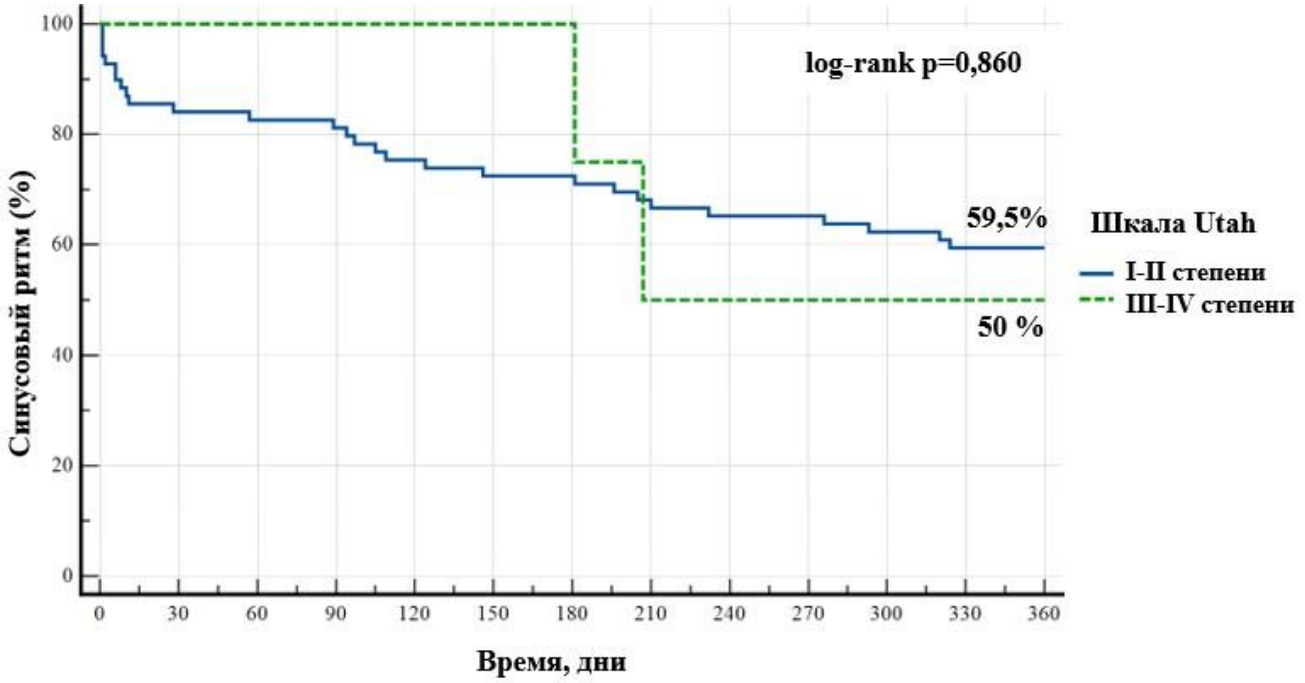

Рисунок 12. - Кривые Каплана-Мейера эффективности аблации по поводу персистирующей фибрилляции предсердий в течение года после вмешательства в зависимости от выраженности фиброза левого предсердия по шкале Utah (кривая синим цветом - у пациентов с фиброзом миокарда левого предсердия с выраженностью фиброза до <20%, красным цветом ≥ 20%.

По результатам настоящего исследования можно сделать вывод, что МРТ сердца с отсроченным контрастированием высокого разрешения позволяет визуализировать тонкий миокард ЛП и выраженность фиброзного поражения ЛП до и после катетерной аблации. Выраженность фиброза ЛП до вмешательства может быть ассоциирована с эффективностью КБА у пациентов с персистирующей формой ФП вне зависимости от объема катетерной аблации. Несмотря на отсутствие статистически значимого влияния выраженности фиброза после вмешательства, отмечается положительная динамика нарастания фиброза.

ВЫВОДЫ

1.Расширенная КБА, предполагающая антральную криоизоляцию ЛВ в сочетании с изоляцией задней стенки ЛП, была сопоставима по безопасности с изолированной КБА легочных вен, но не превосходила ее по эффективности.

2.После выполнения КБА вне зависимости от методики вмешательства отмечалось значимое улучшение качества жизни и уменьшение тяжести симптомов как у пациентов без рецидивов ФП, так и у пациентов с рецидивами ФП.

3.Факторами рецидива ФП в течение 1 года после КБА у больных с персистирующей ФП являлись ранний рецидив ФП (в первые 3 месяца после вмешательства), женский пол, длительность максимального эпизода ФП более 3 месяцев, анамнез ФП более 5 лет, инсульт/ТИА в анамнезе, возраст более 70 лет.

4.По данным МРТ с контрастированием большинство (95%) пациентов характеризовались преимущественно легким (<20 %) фиброзным поражением ЛП. При топографической оценке зоны фиброза до КБА определялись, преимущественно, в антральной части ЛВ и на задней стенке ЛП.

5.У пациентов с выраженностью фиброзного поражения ЛП <20 % отмечалась тенденция к большей эффективности обеих методик вмешательства, не достигающая критериев статистической достоверности.

6.После КБА отмечалась тенденция к увеличению выраженности фиброза в среднем на 3%. Топография фиброза соответствовала области аблационных воздействий. Выраженность фиброза ЛП после КБА не была ассоциирована с эффективностью вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1.Оценка выраженности структурных изменений ЛП при помощи МРТ с контрастированием может применяться до КБА у пациентов, для предварительной оценки шансов КБА, оценки соотношения риска и пользы интервенционного вмешательства.

2.Предложенная диагностическая модель в критерии «ФР+», включающая рецидив ФП/Т в первые 3 месяца, женский пол, максимальную длительность эпизода ФП более 3месяцев, инсульт/ТИА в анамнезе, анамнез ФП более 5 лет, рекомендована для использования комплексной оценки факторов риска рецидива персистирующей ФП в течение 1 года после КБА вне зависимости от объема вмешательства.

3.Рекомендована ранняя тактика катетерной аблации персистирующей ФП с целью повышения эффективности вмешательства и улучшения качества жизни пациентов.

4.При проведении расширенного протокола КБА с изоляцией задней стенки ЛП рекомендуется обязательное использование высокоплотного навигационного картирования, обеспечивающего верификацию электро-анатомической изоляции как ЛВ, так и задней стенки ЛП.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Кирилова В.С.** Роль неинвазивной оценки фиброза левого предсердия в улучшении стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий / **В. С. Кирилова**, О. В. Стукалова, Е. Б. Майков // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17. - №. 3. – С. 14-22.

2. Стукалова О.В. Оценка структурных изменений миокарда левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии с контрастированием до и после баллонной криоаблации у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий / О. В. Стукалова, **В. С. Кирилова**, О. П. Апарина, Е. Б. Майков // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2023 – Т. 2. - №. 2. – С. 30-46.

3. **Кирилова В. С.** Взаимосвязь структурных изменений миокарда левого предсердия и эффективности криоаблации при персистирующей фибрилляции предсердий / **В. С. Кирилова**, О. В. Стукалова, О. П. Апарина, Е. Б. Майков // Атеротромбоз. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 93- 104.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмический препарат

АГ – артериальная гипертензия

ГБ – гипертоническая болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИС – интенсивность сигнала

ИДК – индекс диффузного контрастирования

ИМК – индекс максимального контрастирования

ИМ – инфаркт миокарда

КБА – криобаллонная аблация

КТИ – кавотрикуспидальный истмус

ЛВ – легочные вены

ЛП – левое предсердие

ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена

ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена

ПНЛВ – правая нижняя легочная вена,

ПВЛВ – правая верхняя легочная вена

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НЖТ – наджелудочковая тахикардия

ПТ– предсердная тахикардия

РЧА – радиочастотная аблация

СД – сахарный диабет

СН – сердечная недостаточность

ТП – трепетание предсердия

ТЭО – тромбоэмболические осложнения

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография