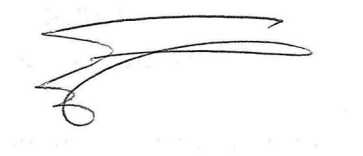


На правах рукописи



Баталов
Роман Ефимович

**Клинико-патогенетические подходы в интервенционном
лечении фибрилляции предсердий**

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Попов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

Голицын Сергей Павлович

доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, руководитель

Гиляров Михаил Юрьевич

доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Региональный сосудистый центр, Заместитель главного врача по терапевтической помощи, руководитель регионального сосудистого центра

Зенин Сергей Анатольевич

доктор медицинских наук, ГБУЗ Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, руководитель

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2017 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г.Томск, ул.Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Ворожцова И.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

«Быстрый», «хаотичный», и «неуловимый» – определения, которые используются, чтобы описать ритм при возникновении фибрилляции предсердий (ФП). Этими же терминами можно описать эффект ФП на людей, общество и здравоохранение. Эпидемия – термин, которым обычно описывают быстро распространяющееся инфекционное заболевание, последние два десятилетия используется для описания всевозрастающей распространенности ФП. Эпидемия ФП – «тикающая бомба замедленного действия». ФП поражает приблизительно 2,5 миллиона людей в Соединенных Штатах Америки, и, по оценкам специалистов, эта цифра увеличится до 15 миллионов к 2050 г. Распространенность ФП увеличивается по причинам, которые до конца не известны. Всевозрастающий уровень этиологических факторов ФП, таких как стареющее население, увеличивающаяся распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, только частично объясняют развитие эпидемии ФП.

Зарегистрированная на ЭКГ ФП – это только вершина айсберга, понять определить и оценить размеры всего айсберга чаще всего не берется ни один врач, в том числе и интервенционный аритмолог. «Под водой» скрывается множество процессов, которые уже прошли свою эволюцию, часто задолго до появления жалоб и зарегистрированной аритмии. Часть из этих процессов необратимы, на остальные можно повлиять, используя медикаменты или интервенционные вмешательства. С конца 50 – 60-х годов XX века продолжаются исследования, посвященные патофизиологии развития ФП, однако каждое новое открытие только частично приоткрывает завесу тайны, при этом ставит несколько новых задач перед исследователями. Так, считается, что аритмии – это всегда следствие первичного заболевания. И долгое время ФП также являлась симптомом того, или иного заболевания. Однако, по мнению многих исследователей, «ФП необходимо рассматривать как самостоятельное заболевание, которое другими словами можно назвать электрической болезнью предсердий», которая, в свою очередь, через механизмы ремоделирования приводит к появлению кардиопатии предсердий. Пусковым механизмом могут быть любые кардиальные или некардиальные причины, которые могут дать всего лишь небольшой толчок к появлению ФП, после чего запускается огромный каскад электрических, морфологических, гемодинамических, нейрогуморальных механизмов, которые не только позволяют появиться аритмии, но и способствуют ее прогрессированию, что, в свою очередь, усугубляет изменения, приведшие к ее появлению. Использование антиаритмических препаратов, а затем и появление интервенционных методов лечения ФП, несомненно, позволили решить часть проблем, одной из которых, без сомнения, является снижение аритмической нагрузки на пациентов и улучшение качества жизни. Однако отсутствие полного понимания процессов, приводящих к появлению ФП, ведет к тому, что эффективность медикаментозной и интервенционной терапии ограничена в ближайшем и отдаленном периодах, что, по всей видимости, и связано с сохранением и продолжением прогрессирования процессов, способствующих возникновению и поддержанию аритмии. Устранение одного пути патофизиоло-

гического процесса лишь временно устраняет аритмию, но находится альтернативный путь, по которому процесс перезапускается. К таким процессам можно отнести септическое и асептическое воспаление в миокарде, которое, в свою очередь, изменяет состояние внеклеточного матрикса и клеточное взаимодействие кардиомиоцитов и приводит к электрофизиологическим нарушениям, дилатации камер, изменению внутри- и внесердечной гемодинамики и реологии крови.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных выявлению механизмов развития и поддержания ФП, их связи с электрическими нарушениями, формирования и проведения импульса в ткани предсердий, выявить ключевой фактор, позволивший бы «выключить» первопричину электрических изменений так и не удалось. По этой же причине не найден универсальный антиаритмический препарат, который позволил бы на продолжительное время устранить ФП. Известно, что широко используемые препараты, в основном влияющие на электрическую составляющую мембран кардиомиоцитов, имеют ограниченную эффективность во времени.

Оптимизм исследователей, возникший после появления радиочастотной абляции (РЧА) эктопической активности в устьях легочных вен, довольно быстро сменился разочарованием, что было связано с возникновением рецидивов ФП и низкой эффективностью процедур при более продолжительных формах аритмии. Разработка более экстенсивных вмешательств также не позволила найти универсальную процедуру, подходящую для всех пациентов и форм аритмии. Поэтому многие исследователи вернулись к пересмотру патофизиологических механизмов, способствующих сохранению аритмии до и после РЧА. Так, до настоящего времени остаются окончательно неизвестными критерии для отбора пациентов на вмешательство, их клинические и анатомо-физиологические характеристики или их сочетание, способствующие успешности вмешательства, а самое главное – необходимого объема вмешательства для устранения аритмии у конкретного пациента. Также не понятным остается влияние результатов и эффективности РЧА на процессы ремоделирования миокарда предсердий и метаболических изменений, таких как эндокринная функция сердца, накопление и деградация экстрацеллюлярного матрикса, течение воспаления как собственно в миокарде, так и концентрации его маркеров, повышение которых может способствовать развитию кардиального фиброза.

В особую группу можно выделить пациентов с идиопатической формой ФП, которые не имеют заболеваний, способных привести к развитию аритмии, что соответственно, должно увеличивать успешность вмешательств. Однако этого не происходит. Причиной этого могут быть как генетически детерминированные электрические нарушения, так и нераспознанные заболевания, в частности хронический миокардит и вирусная инвазия. Однако детального изучения состояния миокарда пациентов с идиопатической формой аритмии не проводилось.

Решение перечисленных вопросов и предопределило актуальность нашего исследования.

Цель исследования:

Изучить клинико-патогенетические аспекты, влияющие на эффективность катетерного лечения различных форм фибрилляции предсердий, а также разработать способы и рекомендации, позволяющие увеличить эффективность интервенционных вмешательств.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность различных методик катетерного лечения фибрилляции предсердий.
2. Оценить влияние анатомо-физиологических параметров на эффективность лечения фибрилляции предсердий.
3. Изучить показатели давления в полостях предсердий, измеренных инвазивным способом, на эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.
4. Разработать способ лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий с объемом левого предсердия более 120 мл.
5. Сопоставить электрофизиологические изменения и данные эндомиокардиальной биопсии межпредсердной перегородки у пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий, а также при сопутствующей артериальной гипертензии и оценить их влияние на эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий.
6. Изучить вклад воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий по результатам эндомиокардиальной биопсии.
7. Оценить влияние различных форм фибрилляции предсердий на концентрацию предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) и проследить динамику их изменений при проведении катетерного лечения фибрилляции предсердий.
8. Определить влияние различных форм фибрилляции предсердий на концентрацию показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов), а также оценить их динамику при проведении катетерного лечения фибрилляции предсердий.
9. Сопоставить данные эндомиокардиальной биопсии, концентраций натрийуретических пептидов, маркеров воспаления и повреждения, показателей системы протеолиза и факторов роста с результатами катетерного лечения фибрилляции предсердий.
10. Разработать рекомендации для катетерного лечения различных форм фибрилляции предсердий.

Научная новизна

В ходе исследования на большом объеме клинического материала проведен анализ и дана оценка сравнительной эффективности методов радиочастотной абляции различных форм фибрилляции предсердий.

Впервые сопоставлены данные электрофизиологического картирования левого предсердия и эндомиокардиальной биопсии межпредсердной перегородки, выявлена взаимосвязь между фиброзными и воспалительными изменениями, наличием участков электрических «рубцов» и эффективностью радиочастотной абляции фибрилляции предсердий.

Впервые сопоставлены данные гистологических, иммуногистохимических исследований и полимеразной цепной реакции с результатами катетерного лечения фибрилляции предсердий, дана оценка эффективности вмешательства в зависимости от гистологических изменений.

Впервые проведен анализ динамики концентраций предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) в зависимости от эффективности радиочастотной абляции фибрилляции предсердий и гистологических изменений по данным эндомиокардиальной биопсии.

Впервые изучено изменение концентрации показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов) у пациентов с фибрилляцией предсердий, данные сопоставлены с результатами катетерного лечения и гистологических исследований.

Изучены клинические, анатомо-физиологические, биохимические и гистологические данные, а также параметры внутрисердечной гемодинамики у пациентов, подвергшихся радиочастотной абляции, после чего проведен многофакторный регрессионный анализ и определены факторы риска развития рецидивов фибрилляции предсердий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны и предложены к применению более эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей клинической практики по проведению интервенционных вмешательств, определению их объема у пациентов с фибрилляцией предсердий с учетом клинических и анатомо-физиологических особенностей.

Разработан способ лечения длительно персистирующей формы фибрилляции предсердий с объемом левого предсердия более 120 мл, заключающийся в расширенной абляции в левом предсердии.

Определены факторы риска рецидива у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции, включающие в себя клинические – наличие гипертонической болезни, сердечной недостаточности, низкой фракции выброса левого желудочка; анатомо-физиологические показатели

– индекс отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела, объема и размера левого предсердия; данные инвазивного измерения давления в полостях предсердий.

Разработана стратегия подхода к диагностике воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий, включающая в себя эндомиокардиальную биопсию, иммуногистохимическое исследование и полимеразную цепную реакцию.

Разработаны рекомендации по оценке динамики концентраций предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты), показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов) у пациентов с неясной этиологией фибрилляции предсердий, а также для оценки факторов риска развития рецидивов аритмии после катетерного лечения.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в несколько этапов. На первом этапе была изучена отечественная и зарубежная литература, посвященная данной теме. Всего проанализировано 405 источников, из них 15 отечественных и 390 зарубежных.

За время наблюдения обследовано 1997 пациентов, включенных в исследование. В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования были использованы труды отечественных и зарубежных ученых по кардиологии, интервенционной аритмологии, посвященные проблемам диагностики и лечения фибрилляции предсердий, способам, методам и особенностям аблации, ее различных форм. В проведенном исследовании в качестве базиса использовалось комплексное морфологическое исследование, включающее: гистологическое, иммуногистохимическое, полимеразную цепную реакцию. Предметом исследования являлся миокард межпредсердной перегородки и правого желудочка, полученный при эндомиокардиальной биопсии сердца. Для оценки нарушений внутрисердечной гемодинамики использовался метод инвазивного измерения давления. Для изучения вклада воспаления и фиброза в структурное ремоделирование методом иммуноферментного анализа определялись концентрации маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок) и повреждения (сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты), а также и показатели системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторы роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов). В качестве интервенционного лечения пациентам, включенным в исследование, выполнялась катетерная аблация фибрилляции предсердий и аритмогенных зон предсердных тахикардий с использованием электрофизиологических и навигационных систем картирования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Радиочастотная антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода является наиболее эффективной процедурой у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции, а при дополнении изоляции задней стенки левого предсердия – у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами аритмии.
2. Электрическая изоляция ушка, крыши и части передней стенки левого предсердия как дополнение к антральной изоляции легочных вен и задней стенки повышает эффективность катетерного лечения у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий и при объеме левого предсердия более 120 мл.
3. Независимо от формы фибрилляции предсердий, критерием отбора пациентов для проведения радиочастотной абляции является индекс отношения объема левого предсердия, измеренный по результатам томографического исследования, к площади поверхности тела, который не должен превышать 52,4 мл/м².
4. Дополнительными факторами, требующими оценки перед вмешательством, у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий являются наличие сердечной недостаточности, сниженная фракция выброса левого желудочка, скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с, объем левого предсердия более 124,7 мл, а также увеличение давления в левом и правом предсердиях, измеренные инвазивным способом.
5. Для выявления этиологии и определения тактики лечения пациентам с «идиопатической» формой фибрилляции предсердий целесообразно проводить эндомиокардиальную биопсию межпредсердной перегородки и желудочков с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и полимеразной цепной реакции.
6. Проведение радиочастотной абляции в правом предсердии, за исключением типичного трепетания предсердий, должно быть ограничено необходимостью устранения инцизионных тахикардий, связанных с рубцом, эктопической активности в верхней или нижней полых венах, или коронарном синусе.
7. Высокое содержание маркеров воспаления и повреждения миокарда (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли- α , и сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) у пациентов с различными формами и этиологией фибрилляции предсердий может быть результатом наличия воспалительного процесса в миокарде.
8. Динамика концентраций показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса (матриксная металлопротеиназа-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1) и факторов роста (тканевой фактор роста- β 1, фактор роста фибробластов) отражает процессы структурного ремоделирования и воспаления у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий, подвергшихся радиочастотной абляции.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным числом внутрисердечных и неинвазивных методов обследований, различными стратегиями эндокардиальных операций на проводящей системе сердца, длительными периодами наблюдений у всех объектов исследования, проведением адекватного обследования по стандартным методикам. Анализ полученных результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки, на основании которых сформулированы полученные выводы и практические рекомендации.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции «НИИ кардиологии» ФГБНУ Томского НИМЦ РАН, отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «ФЦССХ» (г. Хабаровск), используются в педагогическом процессе при обучении студентов на кафедре госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии терапии, кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, кафедре терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

По результатам исследования зарегистрировано 2 патента Российской Федерации на изобретение: «Способ лечения постоянной формы фибрилляции предсердий трансвенозным эндокардиальным доступом» (№2437688 от 23.03.2010 г.); «Способ отбора пациентов на проведение процедуры сцинтиграфии миокарда» (№ 2581717, 02.02.2015 г.),

С использованием материалов диссертации предложены новые медицинские технологии: «Способ диагностики воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий», акт внедрения №2п от 02.04.2015 г.; «Эндомиокардиальная биопсия межпредсердной перегородки у пациентов с фибрилляцией предсердий при проведении интервенционных вмешательств, как метод дифференциальной диагностики», акт внедрения №6п от 02.04.2015 г.; «Способ прогнозирования эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий на основе оценки динамики симпатического и парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы», акт внедрения №14 от 28.06.2016 г.; «Способ оценки трансмуральности повреждения по результатам оценки скорости тканевой деформации устьев легочных вен при внутрисердечной эхокардиографии у пациентов подвергающихся эндоваскулярному лечению фибрилляции предсердий», акт внедрения №7 от 28.06.2016 г.

Полученные результаты включены в отчеты о научно-исследовательской работе по теме «Роль диссинхронии сердца в развитии сердечной недостаточности» (номер гос. регистрации 0120.0801495), «Разработка новых способов диагностики и лечения нарушений ритма и проводимости сердца» (номер гос. регистрации 01201351078).

Материалы диссертации были доложены и обсуждались на Пятой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Все-

российской конференцией молодых ученых (Москва, 2001 г.), IV Всероссийской научно-практической конференции «Современные методы диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы» (Новосибирск, 2001 г.), Региональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (Томск, 2001 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2001 г. Томск, 2004 г., Казань, 2014 г., Екатеринбург, 2016 г.), VII Сибирской научно-практической конференции по актуальным вопросам в кардиологии (Красноярск, 2002 г.), Международном славянском конгрессе по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца, электрофизиологии сердца, «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2002 г., 2004 г., 2006 г., 2008 г., 2010 г., 2012 г., 2014 г., 2016 г.), VIII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2002 г.), EUROPACE 2003, "The European Working Groups of Cardiac Pacing and Arrhythmias (Париж, Франция, 2003 г.), Canadian Cardiovascular Congress (IACC) (Торонто, Канада, 2003 г.), Школе-семинаре им. акад. РАМН В.В. Пекарского «Современные методы интервенционной аритмологии» (Томск, 2004 г.), 14th world congress in cardiac electrophysiology and cardiac techniques. Cardiotim 2004 (Ницца, Франция, 2004 г.), ESC Congress 2004 (Мюнхен, Германия, 2004 г.), Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2004 г., 2005 г., 2009 г., 2012 г.), Съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Томск, 2005 г., 2015 г., Кемерово, 2011 г., Барнаул, 2013 г.), Heart Failure 2005 (Лиссабон, Португалия, 2005 г., Ницца, Франция, 2009 г.), Всероссийском съезде аритмологов (Москва 2005 г., 2007 г., 2009 г., 2011 г., 2013 г., Новосибирск 2015 г.), Annual Congress of European Cardiac Arrhythmia Society (Марсель, Франция, 2006 г., Париж, Франция, 2009 г.), Региональной научно-практической конференции «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» (Томск, 2006 г., 2012 г., 2014 г., 2016 г.), Республиканской научно-практической конференции с международным участием (Ташкент, Узбекистан, 2007 г.), Международном Симпозиуме по интервенционной аритмологии Европейского аритмологического общества (ECAS) «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения суправентрикулярных тахикардий» (Москва, 2007 г.), XIII International Symposium on Progress in Clinical Pacing (Рим, Италия, 2008 г.), Объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского федерального округа (Томск, 2009 г.), Mediterranean Cardiology Meeting (Таормина, Италия, 2009 г.), International Dead Sea Symposium (IDSS) on Cardiac Arrhythmias and Device Therapy (Тель-Авив, Израиль, 2010 г., 2016 г., Иерусалим, Израиль, 2012 г., 2014 г.), Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010 г.), V съезде кардиологов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2011 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Проблемы развития кардиохирургии в Дальневосточном федеральном округе» (Владивосток, 2012 г.), Отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (Томск, 2012 г. 2014 г.), Московском Международном форуме кардиологов (Москва, 2013 г.), VI Международном Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2013 г.), 11th International Conference of Non-Invasive Cardiovascular Imaging (Берлин, Германия, 2013 г.), V международном конгрессе «Кардиология на перекрест-

ке наук» (Тюмень, 2014 г.), IX международной научно-практической конференция «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике» (Санкт-Петербург, 2014 г.), III Международном конгрессе «Артериальная гипертензия – от Короткова до наших дней» (Санкт-Петербург, 2015 г.), IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2015 г.), Cardiostim 2016 (Ницца, Франция, 2016 г.), Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2016 г.),

По материалам диссертации опубликовано 167 работ, из них: две монографии «Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии» (Томск STT, 2013 г.), «Антикоагулянтная терапия при лечении фибрилляции предсердий» (Архангельск, Северный государственный медицинский университет, 2014), одна глава в коллективной монографии Principles and Practice of Cardiothoracic Surgery (InTech, 2013 г.) 2 патента Российской Федерации на изобретения; 38 статей в центральных отечественных и зарубежных журналах, из них 30 статей в журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК МОиН РФ; 131 тезис докладов в зарубежных и отечественных сборниках материалов съездов, конгрессов, научных конференций и семинаров, в том числе с международным участием.

Личный вклад автора

Дизайн исследования, постановка цели и задач диссертационной работы, методический подход к их выполнению разработаны лично автором. Весь материал, представленный в диссертации, обработан и проанализирован лично автором.

Диссертация изложена на 354 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных результатам собственных исследований и их обсуждению, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа содержит 59 таблиц и иллюстрирована 68 рисунками. Список литературы включает 405 источников, из них 15 отечественных и 390 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационная работа включает в себя сравнительную оценку интервенционных методов лечения пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей форм ФП, электрофизиологическое картирование левого предсердия (ЛП), биохимические, гистологические, иммуногистохимические методы исследования и полимеразную цепную реакцию, для выявления эффективности катетерной аблации, определения этиологии и патофизиологических механизмов, приводящих к развитию, поддержанию и рецидивированию аритмии после вмешательства. Работа выполнена на базе отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции (руководитель – проф., академик РАН С.В. Попов) «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН и одобрена локальным этическим комитетом учреждения.

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, научная и практическая значимость работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования.

Объект исследования

В исследование были включены 1997 человек, проходивших обследование и лечение в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции «НИИ кардиологии» Томского НИМЦ РАН (директор – академик РАН Р.С. Карпов, с декабря 2014 г. – академик РАН С.В. Попов) в период с 2002 по 2014 гг., которым было проведено интервенционное лечение фибрилляции предсердий. В соответствии с задачами исследования пациенты разделены на группы: в первую группу – включено 853 больных с пароксизмальной формой; во вторую – 869 пациентов с персистирующей; в третью – 275 больных с длительно персистирующей ФП.

В рамках изучения эффективности интервенционного лечения разных форм ФП, влияния анатомо-физиологических параметров, а также показателей внутрисердечной гемодинамики в каждой группе пациенты были разделены на подгруппы, соответствующие проведенному вмешательству: остиальной изоляции легочных (ЛВ) с применением циркулярного электрода Lasso; антральной изоляции (анатомический и электрофизиологический подходы); с нанесением дополнительных линий повреждения; «лабиринт» в ЛП и правом предсердиях (ПП); РЧА ганглионарных сплетений.

Для определения связи электрофизиологического картирования ЛП и эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) межпредсердной перегородки (МПП) были сформированы группы из 89 пациентов с персистирующей ФП, как с идиопатической формой ФП, так и с доказанным основным кардиологическим заболеванием – артериальной гипертензией (АГ).

Для изучения вклада воспалительных заболеваний миокарда у пациентов с ФП по результатам ЭМБ правого желудочка были сформированы группы из 356 пациентов с персистирующей ФП, из них 274 с диагнозом «идиопатическая форма ФП» и 82 с доказанным основным кардиологическим заболеванием.

Для оценки взаимосвязи воспаления и катетерного лечения была сформирована группа из 173 человек. В качестве референтных групп были включены 20 пациентов с ИБС аналогичных возрастных и клинических характеристик, без ФП, а также 20 практически здоровых добровольцев.

Для определения влияния катетерного лечения ФП на динамику натрийуретических пептидов была сформирована группа из 127 пациентов, которые были разделены на группы в соответствии с формой ФП.

Динамику показателей ферментов системы протеолиза и факторов роста изучали в группе из 87 пациентов с идиопатической персистирующей формой

ФП, имеющих кардиологическое заболевание, В качестве референтной группы были выбраны 20 здоровых добровольцев.

Методы исследования

В качестве интервенционного лечения ФП пациентам проводились следующие вмешательства: остиальная и антральная изоляция ЛВ, в том числе с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, РЧА ганглионарных сплетений (ГС), «лабиринт» в ЛП и ПП, изоляция верхней полой вены (ВПВ), РЧА трепетания предсердий (ТП) и инцизионных тахикардий. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование проводящей системы сердца проводилось в условиях рентгеноперационной под флюороскопическим контролем на аппаратно-программном комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Трехмерное электроанатомическое картирование выполняли с применением навигационных систем CARTO XP, CARTO 3, (Biosense Webster, США). В качестве аблационных электродов использовали Celsius, NAVISTAR 4 mm, NAVISTAR DS 8 mm, NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm (Biosense Webster, США). В качестве радиочастотного генератора применялся RF100-TZ («Электропульс», Россия). При использовании орошаемых катетеров применялся ирригационный насос COOLFLOW (Biosense Webster, США), коммутированный с генератором для подачи охлаждающего физиологического раствора при включении радиочастотной энергии. Давление в ПП и ЛП измерялось с использованием интегрированной системы «Элкарт» («Электропульс», Россия), фиксировалось с экрана монитора в виде систолического/среднего/диастолического давления. Проводили томографическое исследование с определением объема ЛП, рассчитывался индекс объема ЛП к площади поверхности тела (ППТ).

Из специальных методов исследования применялись:

- биохимические, для чего были получены образцы крови из передней кубитальной вены до проведения вмешательства, непосредственно после него, через сутки, 3 и 6 мес. Все образцы собирались в пробирки, содержащие этилендиаминтетраацетат (1,5 г/л) и ингибитор протеаз (трасилол 500 kU/ml). Плазма отделялась центрифугированием (2500 об/мин) за 20 мин и хранилась при -35 °С до измерения. Определялись концентрации натрийуретических пептидов, маркеров воспаления – интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), С-реактивный белок (СРБ) и повреждения – сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты (БСЖК), показатели системы протеолиза внеклеточного матрикса – матриксная металлопротеиназа (ММП)-1,-3,-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) и факторы роста – тканевой фактор роста- β 1 (ТФР- β 1), фактор роста фибробластов (ФРФ).
- гистологические, для которых проводился забор биоптатов эндомиокарда из межпредсердной перегородки, верхушки правого желудочка, межжелудочковой перегородки и выходного отдела правого желудочка. Для проведения гистологических и иммуногистохимических исследований полученные образцы маркировали соответствующим образом и фиксировали в 10%-м забуференном нейтральном формалине. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикро-

фуксином, толлуидиновым синим. У пациентов старше 45 лет исключали кардиальный амилоидоз с помощью окраски Конго красным. Проводилось иммуногистохимическое исследование для определения иммунофенотипа клеток инфильтрата (CD3, CD45, CD68) в каждом фрагменте эндомиокарда и выявления экспрессии антигенов кардиотропных вирусов – простого герпеса человека (ВПГЧ) 1 и 2 типов, герпеса человека (ВГЧ) 6 типа, Эпштейна-Барра (ВЭБ), энтеровируса, парвовируса B19).

Для выявления ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) образцы помещали в стерильную сухую пробирку, маркировали, а затем в стабилизирующий раствор (RNA-Later) и хранили при температуре -80°C в низкотемпературном морозильнике. ДНК миокарда исследовалась на вирусы: ВПГЧ 1 и 2 типов, ВГЧ 6 типа, ВЭБ, при помощи ПЦР в режиме реального времени на амплификаторе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia).

Методы статистической обработки

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. После проверки количественных показателей на правильность распределения они были представлены как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$). Статистическую значимость межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи непарного t-критерия Стьюдента, динамики показателей – при помощи парного критерия t. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна-Уитни. Непрерывные данные представлены значением медианы и квартилей [$Me(Q1-Q3)$]. Для сравнительного анализа непрерывных переменных использовали тесты Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis) и Манна-Уитни. Для анализа частотного распределения применялся метод «хи-квадрат» Пирсона и точный тест Фишера, если $\leq 20\%$ частот имели ожидаемое значение < 5 и отсутствовали ожидаемые частоты < 1 . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. Оценку доли объектов наблюдения (пациентов), у которых не произошло событие (функция выживания), для любого момента времени в течение всего периода наблюдения проводили с применением метода Каплана-Мейера. Для оценки отношения интенсивностей риска в группах в любой момент времени наблюдения рассчитывали отношение рисков (HR) и доверительный интервал (CI), использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса. При уровне значимости p меньше 0,05 считалось, что исследуемый показатель в сравниваемых группах имел статистически значимые различия.

Третья глава диссертации посвящена описанию результатов исследования и их обсуждению.

Остиальная абляция ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП

Остиальная изоляция ЛВ с применением циркулярного электрода Lasso проведена у 24 пациентов, которые имели частую предсердную экстрасистолию, в том числе и блокированную, а также феномен «Р на Т». Срок наблюдения за пациентами составил от 1,5 до 7 лет. Общая эффективность процедуры составила 79,16% (Рисунок 1).

У 4 пациентов пароксизмы были зарегистрированы более чем через 1 год наблюдения, у одного пациента – через 32 мес. наблюдения. У всех пациентов с рецидивами аритмии проведены повторные процедуры с применением технологии антральной изоляции ЛВ. При проведении повторных операций во всех случаях, было зарегистрировано восстановление проведения в ЛВ, что потребовало их повторной изоляции.

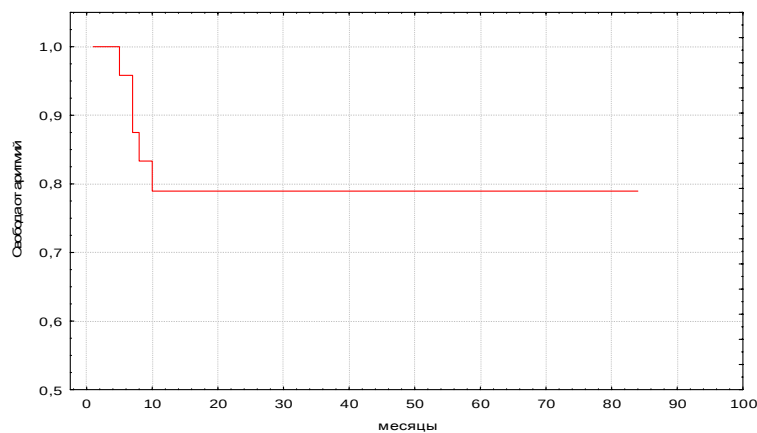


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после остиальной изоляции ЛВ

Антральная изоляция ЛВ у пациентов с пароксизмальной ФП

Процедура была проведена у 175 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 14 до 67 мес. Общая эффективность процедуры составила 50,86% (Рисунок 2).

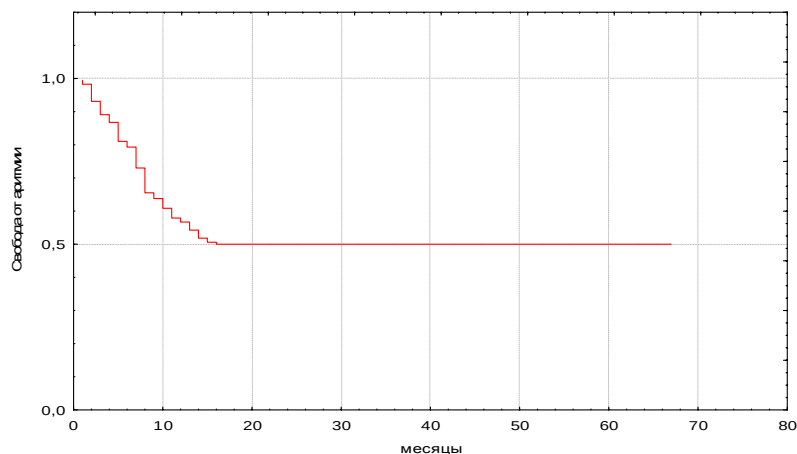


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после антральной изоляции ЛВ

Наблюдение в течение первого года показало, что 86 (49,14%) пациентов имели рецидивы ФП, у троих – в сочетании с типичным ТП, а у 7 – с инцизионными левопредсердными тахикардиями. У 72 пациентов (41,14%) проведены повторные вмешательства, у троих – в дополнение с РЧА правого каво-трикуспидального перешейка.

Антральная изоляция ЛВ с использованием циркулярного электрода проведена у 261 пациента. Критерием прекращения процедуры считалась полная электрическая изоляция всех ЛВ до достижения блокады «входа» и «выхода». Срок наблюдения за пациентами составил от 16 до 81 мес. Общая эффективность составила 77,39% (Рисунок 3). Рецидивы зарегистрированы у 59 пациентов, из которых у 57 – ФП, которая возникла в течение 1 года наблюдения, что у 36 потребовало проведения повторного вмешательства. Из них только у 23 пациентов выявлено восстановление проведения в ЛВ.

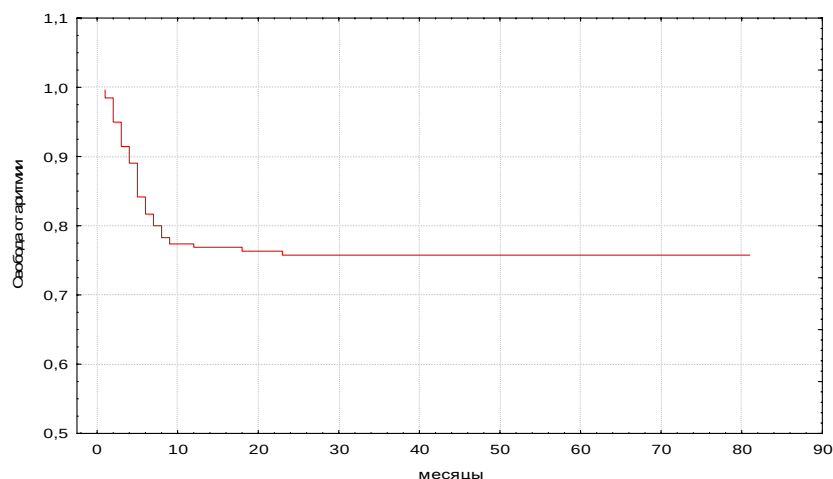


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после антральной изоляции ЛВ с использованием циркулярного электрода

Дополнительные воздействия у пациентов с пароксизмальной ФП

Процедура антральной изоляции ЛВ с изоляцией задней стенки (ЗС) ЛП и левого истмуса сердца проведена у 393 пациентов. Срок наблюдения составил от 31 до 58 мес. Общая эффективность процедуры составила 78,88% (Рисунок 4). Среди рецидивов зарегистрировано типичное ТП у 11 пациентов, тахикардия из ВПВ – у одного, левопредсердные инцизионные тахикардии – у 14, правопредсердная тахикардия – у одного, ФП – у 56 пациентов. После повторного вмешательства 11 пациентов были свободны от аритмий. У 58 пациентов сохранилась ФП, из них троим сформирована искусственная атриовентрикулярная (АВ) блокада и имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС).

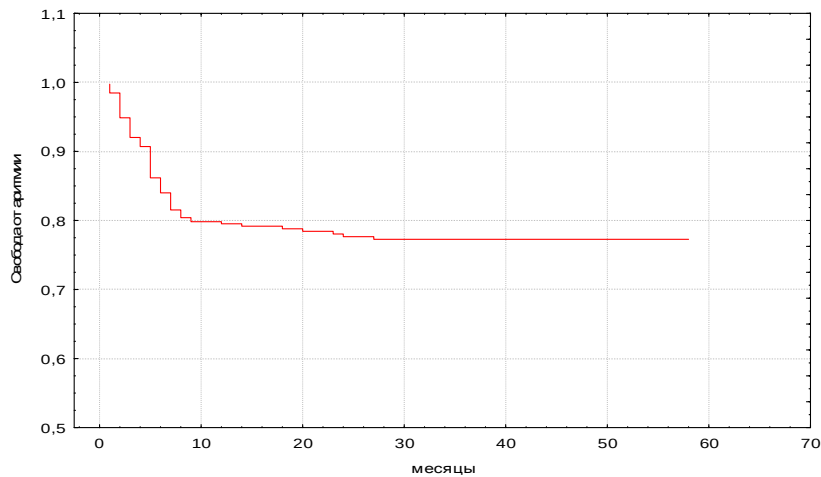


Рисунок 4. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП после антральной изоляции ЛВ и дополнительными воздействиями в ЛПП

Остиальная абляция ЛВ у пациентов с персистирующей ФП

Остиальная изоляция ЛВ у пациентов с персистирующей ФП была проведена у 17 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 18 до 57 мес. Общая эффективность первичной процедуры составила 64,7% (Рисунок 5). Рецидивы ФП зарегистрированы у 6 пациентов, что потребовало проведения расширенной антральной изоляции ЛВ.

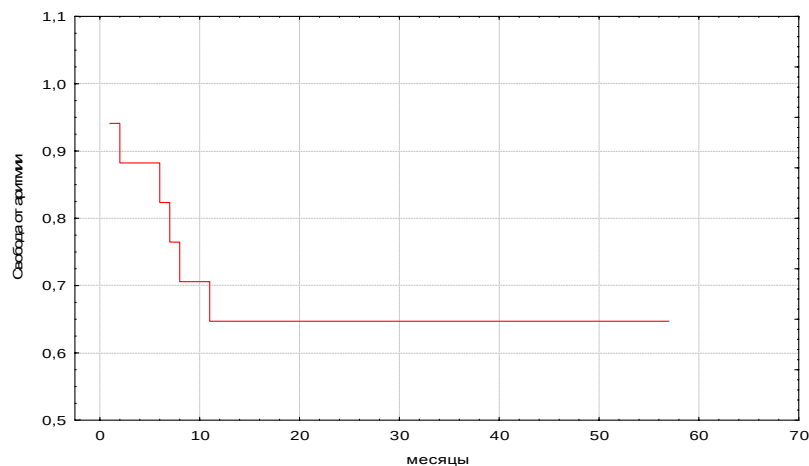


Рисунок 5. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после остиальной изоляции ЛВ

Антральная изоляция ЛВ у пациентов с персистирующей ФП

С применением методики анатомической антральной изоляции ЛВ прооперировано 157 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 17 до 54 мес. Общая эффективность первичной процедуры составила 61,15% (Рисунок 6). Из 61 пациента с рецидивами у 14 зарегистрированы предсердные тахикардии, у 4 – типичное ТП, у остальных – ФП. Из них 21 пациенту повторно выполнена РЧА.

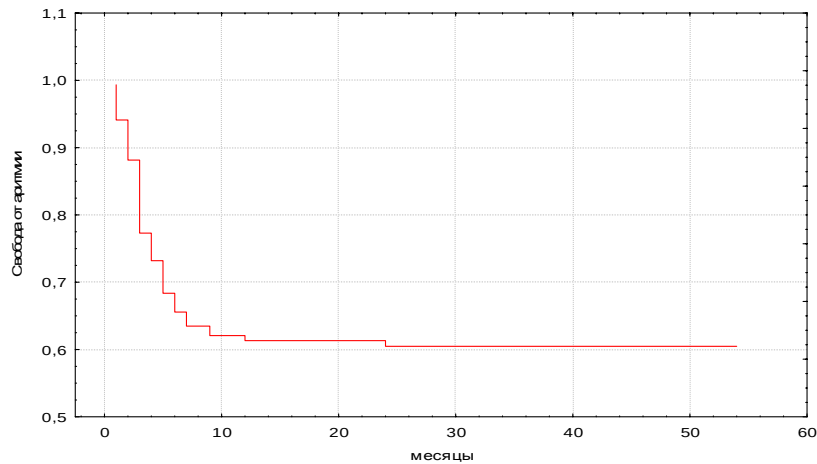


Рисунок 6. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ

Антральная изоляция ЛВ с применением циркулярного электрода у пациентов с персистирующей ФП

Антральная изоляция с использованием циркулярного электрода Lasso проведена у 217 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 25 до 68 мес. Общая эффективность – 75,12% (Рисунок 7). В течение срока наблюдения выявлено 54 рецидива, из которых 35 пациентов были с ФП, 9 – с типичным ТП, 8 с инцизионными тахикардиями.

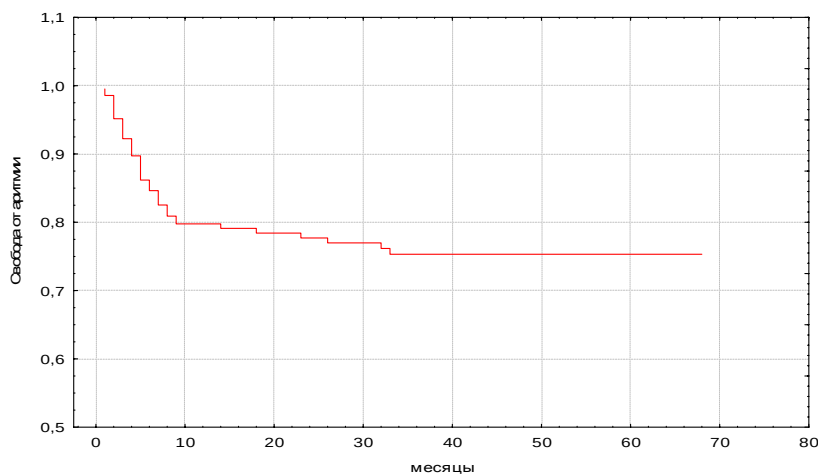


Рисунок 7. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ при использовании циркулярного электрода

Дополнительные воздействия у пациентов с персистирующей ФП

Процедура антральной изоляции ЛВ с изоляцией ЗС ЛП и левого истмуса сердца проведена у 197 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 16 до 67 мес. Общая эффективность процедуры составила 77,66% (Рисунок 8). У семерых пациентов после вмешательства документировано типичное ТП, которое потребовало проведения РЧА. У 18 пациентов выявлены предсердные тахикар-

дии, причем у 13 пациентов – связанные с рубцами после первичной РЧА. У 19 больных сохранялись эпизоды ФП, что потребовало проведения повторных вмешательств.

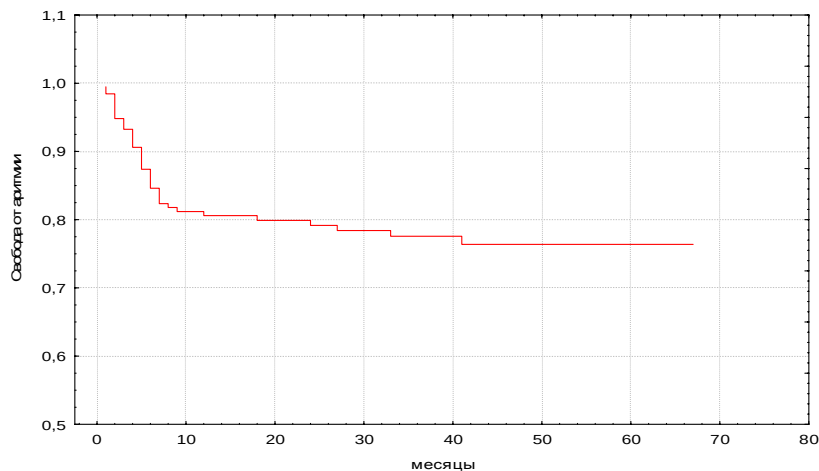


Рисунок 8. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ и нанесения дополнительных воздействия в ЛП

РЧА «лабиринт» в ПП у пациентов с персистирующей ФП

Процедура «лабиринт» в ПП выполнена у 34 пациентов с персистирующей ФП. Формировали аблационную линию по задне-боковой стенке от ВПВ к нижней полой вене, от этой линии к кольцу трикуспидального клапана, по каво-трикуспидальному истмусу сердца. У 5 больных процедуру дополнили изоляцией ВПВ. В течение последующих 14 мес. наблюдения ФП рецидивировала у всех пациентов. Кроме того, у 18 пациентов зарегистрированы инцизионные тахикардии, связанные с наличием рубцов в ПП, у 5 отмечены эпизоды типичного ТП, что потребовало устранения инцизионных тахикардий и проведения антральной изоляции ЛВ.

РЧА «лабиринт» в ЛП у пациентов с персистирующей ФП

Процедура «лабиринт» в ЛП выполнена у 145 пациентов, имевших размеры ЛП более 50 мм, по результатам трансторакального ЭхоКГ, и более 120 мл – при томографическом исследовании. В дополнение к антральной изоляции ЛВ, ЗС ЛП, левого истмуса сердца формировались линии РЧА по передней стенке и крыше ЛП, тем самым изолируя крышу, ушко ЛП и часть передней стенки, по методике, разработанной в ходе проведенного исследования и защищенной патентом РФ №2437688, приоритет от 23 марта 2010 г. Срок наблюдения за пациентами составил от 21 до 37 мес. Общая эффективность составила 73,1% (Рисунок 9). Среди зарегистрированных рецидивов выявлено, 2 случая типичного ТП, 3 случая левопредсердных инцизионных тахикардий, 2 – эктопических тахикардий из ПП, 32 – ФП, по поводу чего были выполнены повторные вмешательства.

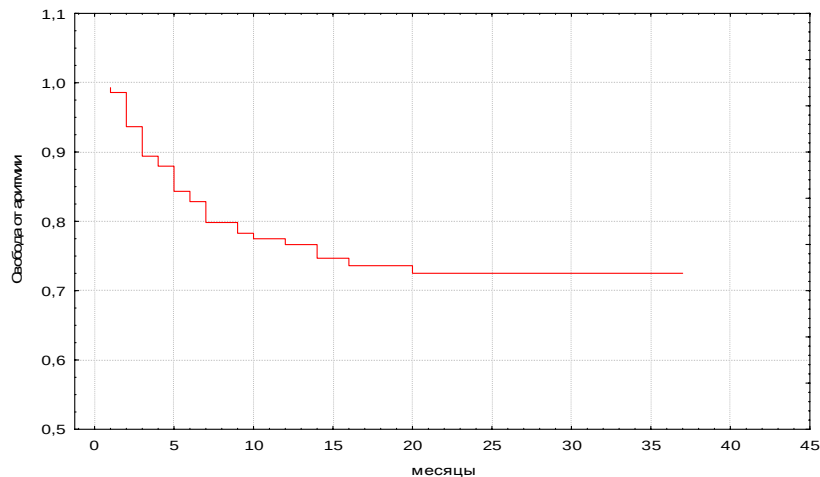


Рисунок 9. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после процедуры лабиринт для ЛП

РЧА «лабиринт» в ЛП и ПП у пациентов с персистирующей ФП

Процедура «лабиринт» в ЛП и ПП была проведена у 79 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 14 до 38 мес. Эффективность составила 74,68% (Рисунок 10). У троих пациентов за время наблюдения выявлены правопредсердные тахикардии, которые были успешно устранены. У четверых зарегистрированы левопредсердные инцизионные тахикардии. Тринадцать пациентов сохранили ФП.

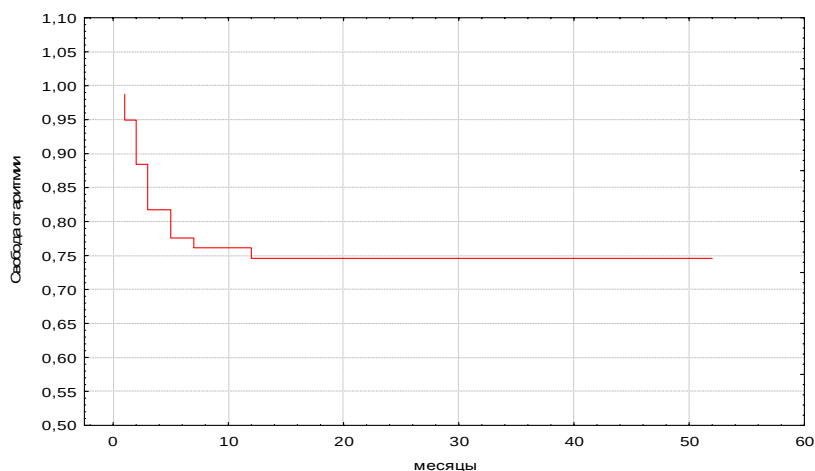


Рисунок 10. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП и ПП

РЧА ганглионарных сплетений

Изолированная РЧА ГС была проведена у 23 пациентов с персистирующей ФП. В местах анатомического залегания ГС проводилась электрическая стимуляция с аблационного электрода с частотой 50 Гц и амплитудой 20 мА. При возникновении брадикардии или появления АВ блокады считали, что в этом месте располагается ГС. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 19 мес. К концу 19 мес. наблюдения ФП рецидивировала у всех пациентов.

Антральная изоляция ЛВ у пациентов с длительно персистирующей ФП

Антральная изоляция ЛВ у пациентов с длительно персистирующей ФП проводилась только с использованием циркулярного электрода у 47 пациентов, большинство из которых имели большие размеры ЛП. Срок наблюдения за пациентами составил от 20 до 45 мес. Общая эффективность составила 44,68% (Рисунок 11).

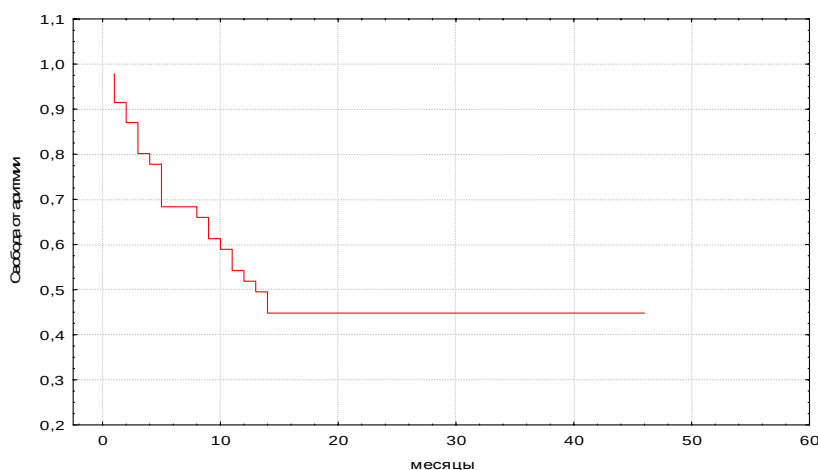


Рисунок 11. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ

Дополнительные воздействия у пациентов с длительно персистирующей ФП

Процедура антральной изоляции ЛВ с изоляцией ЗС ЛП и левого истмуса сердца проведена у 98 пациентов. Срок наблюдения за пациентами составил от 20 до 43 мес. Общая эффективность процедуры составила 59,18% (Рисунок 12). У 9 пациентов после вмешательства выявлено типичное ТП, у 3 - левопредсердные тахикардии, которые потребовали проведения повторного вмешательства и были связаны с рубцами после первичной РЧА. Эпизоды ФП сохранились у 28 пациентов.

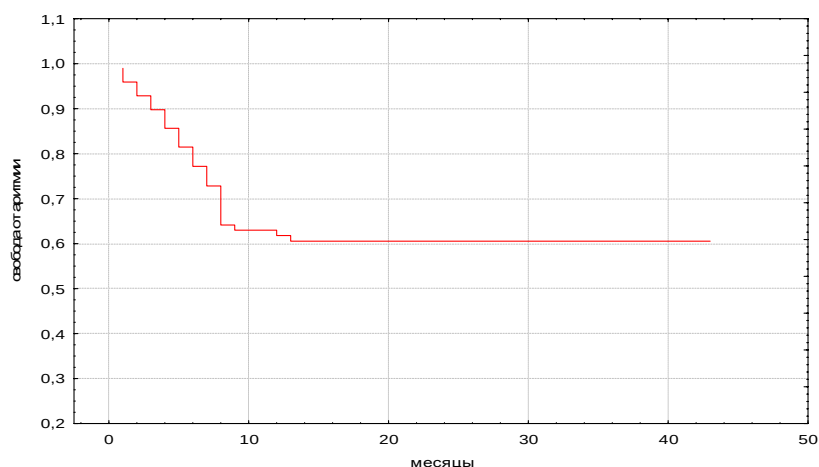


Рисунок 12. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после антральной изоляции ЛВ и формирования дополнительных линий повреждения в ЛП

РЧА «лабиринт» в ЛП у пациентов с длительно персистирующей ФП

Процедура «лабиринт» в ЛП выполнена у 71 пациента с длительно персистирующей ФП, отличительной особенностью этой группы также были большие размеры ЛП. Срок наблюдения составил от 25 до 41 мес. Общая эффективность – 60,56% (Рисунок 13). При наблюдении у одного пациента зарегистрировано типичное ТП, у 7 – левопредсердные инцизионные тахикардии, у одного – правопредсердная тахикардия, у 19 – ФП.

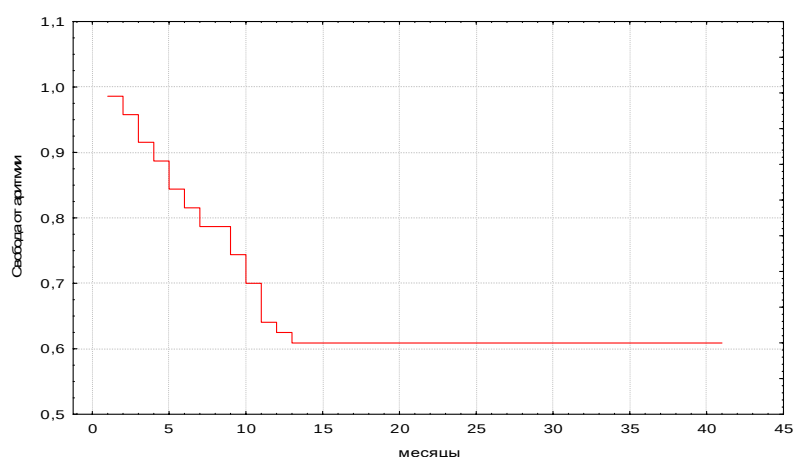


Рисунок 13. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП

РЧА «лабиринт» в ЛП и ПП у пациентов с длительно персистирующей ФП

У 59 пациентов с длительно персистирующей ФП процедура «лабиринт» в ЛП была дополнена вмешательством в ПП. Показанием для вмешательства послужило наличие больших размеров как ЛП, так и ПП, а также высокая частота активации в ПП после создания линий РЧА в ЛП. Срок наблюдения за пациентами составил от 32 до 49 мес. Общая эффективность составила 61,02% (Рисунок 14).

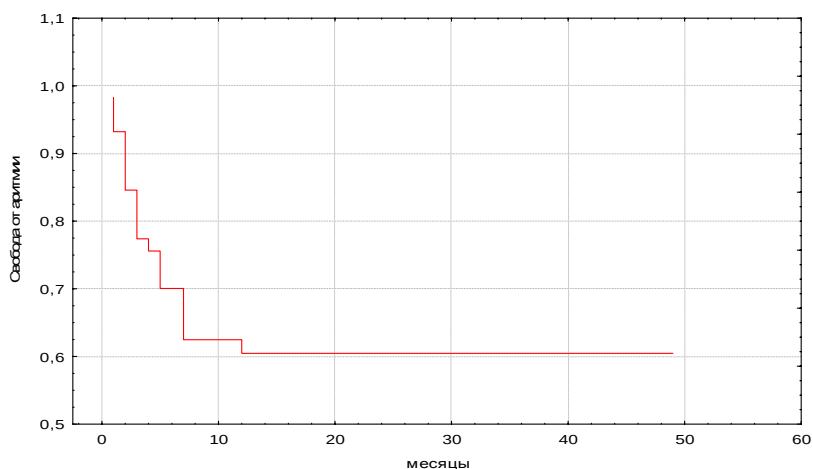


Рисунок 14. Кривая Каплана-Мейера. Свобода от аритмии у пациентов с длительно персистирующей ФП после процедуры «лабиринт» в ЛП и ПП

При последующем наблюдении у 4 пациентов зарегистрированы левопредсердные инцизионные тахикардии, у 5 – правопредсердные, у 14 – ФП.

Для оценки эффективности РЧА ФП была использована модель пропорциональности интенсивностей Кокса (Таблица 1).

Анализируя полученные данные, можно резюмировать, что из кардиологических заболеваний фактором риска рецидива ФП является только гипертоническая болезнь (ГБ), причем в то же время эта патология имеет значение у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП, тогда как при длительно персистирующей форме аритмии ее наличие не играет роли. Фактор риска – индекс массы миокарда имеет значение в отношении возникновения рецидивов, только у пациентов с персистирующей формой ФП. А одним из наиболее значимых факторов при всех формах аритмии является индекс объем ЛП/ППТ, который, зависит как от объема ЛП, так и росто-весовых характеристик пациента.

Одним из интересных наблюдений, полученных в нашем исследовании, явился фактор сердечной недостаточности (СН) и сниженной фракции выброса левого желудочка, которые имели значение только в группе пациентов с персистирующей формой ФП, таким образом, это подтверждает синергизм ФП и СН. В нашем исследовании мы выявили, что, с одной стороны, фактор СН при пароксизмальной аритмии, можно сказать, «еще» не влияет на эффективность процедуры, а при длительно персистирующей – «уже» не влияет. Также нами было отмечено, что один из самых распространенных критериев отбора пациентов для РЧА – размер и объем ЛП, в нашем исследовании не проявил себя как универсальный и подходящий для всех форм ФП. Если индекс объем ЛП/ППТ имел значение при любой форме ФП, то объем ЛП и скорость изгнания из ушка ЛП, только при персистирующей и длительно персистирующей формах аритмии. Увеличение диаметра ЛП имело значение только у пациентов с длительно персистирующей аритмией, тогда как по результатам многих исследований и рекомендаций, это один из ключевых моментов для отбора пациентов на вмешательство.

В то же время нужно понимать, что размер ЛП находится в прямой зависимости не только от структурных изменений, но и от анатомического строения отдельного индивида, поэтому индекс объем ЛП/ППТ, который в нашем исследовании во всех группах показал высокую прогностическую ценность, что дает право считать его более приоритетным для отбора пациентов на вмешательство. Из инвазивных факторов риска необходимо отметить, что увеличение давления в полости ЛП (измеренное прямым методом), а также повышение давления в ПП у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП, подтверждает факт того, что с утяжелением формы аритмии в ее патогенез вовлекается ПП, в котором, также как и в ЛП увеличивается систолическое и диастолическое давление, и, как следствие, изменяется их объем. Результатом этого является сочетанное структурное ремоделирование ПП и ЛП.

Таблица 1. Модель пропорциональности интенсивностей Кокса в оценке рецидивов ФП у пациентов с различными формами ФП

Изучаемые показатели	Пароксизмальная ФП		Персистирующая ФП		Длительно персистирующая ФП	
	HR 95% CI p	P	HR 95% CI p	P	HR 95% CI p	P
Гипертоническая болезнь	1,975 1,348–4,791 0,0081	0,664	3,475 1,659–7,937 0,0007	0,777		
Индекс массы миокарда			1,758 0,852–3,124 0,022	0,637		
Сердечная недостаточность			1,671 1,019–1,981 0,006	0,626		
Фракция выброса левого желудочка			1,964 0,782–5,219 0,019	0,663		
Индекс объем ЛП/ППТ	2,279 0,876 – 4,627 0,0051	0,695	2,984 1,318–6,273 0,037	0,749	5,817 0,651–8,229 0,0012	0,853
Объем ЛП			2,849 1,097–5,413 0,042	0,74	2,098 0,393–10,154 0,028	0,677
Диаметр ЛП					2,751 1,119–4,376 0,008	0,734
Скорость изгнания из ушка ЛП			2,388 0,649 – 6,851 0,006	0,705	2,374 0,957–5,685 0,029	0,704
Систолическое давление в ЛП	2,378 0,997 – 3,478 0,0037	0,704	2,756 0,712–7,543 0,015	0,733	6,389 1,228–9,873 0,006	0,864
Среднее давление в ЛП	2,199 0,514–3,541 0,0068	0,687	2,354 0,529–4,218 0,039	0,701	1,142 0,862–1,621 0,027	0,533
Диастолическое давление в ЛП	2,118 1,014–2,144 0,007	0,679			2,755 0,962–5,467 0,0071	0,734
Диастолическое давление в ПП			1,247 0,711–2,168 0,047	0,555	3,378 1,185–6,574 0,032	0,772
Вид процедуры	2,057 0,984 – 5,628 0,0021	0,673	1,637 1,079–2,187 0,018	0,621	1,261 0,413–2,188 0,047	0,558

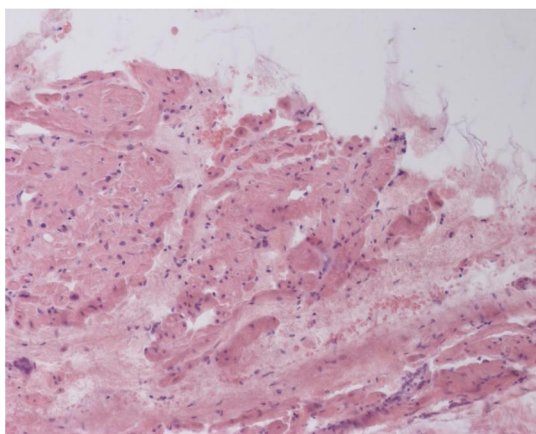
Примечания – HR – отношение рисков; 95% CI – доверительный интервал; p – уровень статистической значимости; P – вероятность развития рецидива аритмии; ИММ – индекс массы миокарда.

Результаты электрофизиологического картирования левого предсердия и гистологического исследования межпредсердной перегородки

В данный раздел исследования вошли 89 пациентов с персистирующей ФП. В 1 группу были включены 47 пациентов с идиопатической формой ФП, средний возраст – $37,4 \pm 11,9$ лет. Во 2 группу – 42 пациента с артериальной гипертензией II стадии, средний возраст – $52,4 \pm 7,1$ лет. Всем пациентам проведено интервенционное лечение ФП, выполнена реконструкция ЛП, оценены электрические свойства миокарда с «построением» изопотенциальных карт. Выполнена ЭМБ МПП. По результатам наблюдения каждая группа пациентов была разделена по наличию рецидивов аритмий. В 1 группе 32 (68,1%) пациента не имели эпизодов аритмии (группа 1а), у 15 (31,9%) зарегистрированы эпизоды ФП и/или предсердных тахикардий (группа 1б), во 2 группе – у 28 (66,7%) и 14 (33,3%), соответственно группы 2а и 2б.

В 1 группе среди пациентов с эффективной РЧА не встречались пациенты, имевшие распространенные области низкой амплитуды, в то время как в подгруппе с наличием рецидивов были обнаружены множественные и распространенные низкоамплитудные области, как и при артериальной гипертензии. Гистологические исследования показали, что в группе пациентов с идиопатической формой ФП и эффективной РЧА 23 (71,9%) пациента имели интактный миокард, а у 9 (28,1%) обнаружен фиброз. В то же время среди пациентов с зарегистрированными рецидивами аритмии только у 3 (20,0%) не обнаружено каких-либо изменений в гистологической структуре МПП, еще у 3 (20,0%) выявлены воспалительные изменения, из которых у 2 (13,3%) – лимфоцитарная инфильтрация, у одного (6,7%) – активный миокардит (Рисунок 15). Девять (60,0%) пациентов имели фиброзные изменения МПП. Таким образом, у пациентов с идиопатической ФП и неэффективной РЧА чаще обнаруживаются воспалительные ($p < 0,001$) и фиброзные ($p < 0,001$) изменения.

А



Б

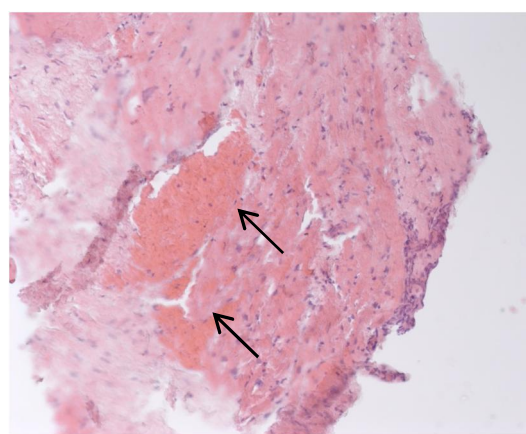


Рисунок 15. Результаты эндомиокардиальной биопсии. А – Инфильтрация эндомиокарда МПП лимфоцитами, $\times 200$. Окраска Гематоксилин-Эозин. Б – Фиброз в МПП $\times 200$, окраска по Ван Гизону. Стрелками указаны очаги разрастания соединительной ткани

В группе пациентов с АГ и эффективной РЧА у 17 (60,7%) обнаруживался интактный миокард чаще ($p=0,009$), чем при неэффективной РЧА – у 5 (35,7%). В каждой из подгрупп по 3 пациента имели воспалительные изменения. Фиброзные изменения МПП выявлены у 8 (28,6%) и 6 (42,9%) пациентов соответственно.

При сопоставлении результатов ЭМБ и электрофизиологического картирования во многом обнаружено их полное совпадение. Так, в подгруппе пациентов с идиопатической ФП и успешной РЧА у 21 (65,6%) индивида не выявлено ни гистологических, ни электрических рубцов, у 2 (6,3%) МПП была интактна, но выявлен нераспространенный рубец в других отделах ЛП, еще у 9 (28,1%) электрический и гистологический рубцы располагались в МПП. В противоположность этим результатам обнаружены изменения в группе неэффективной РЧА. Так, морфологические и электрические изменения отсутствовали только у 3 (20,0%) пациентов. У 2 (13,3%) обследованных выявлена лимфоцитарная инфильтрация и нераспространенный рубец, еще у 1 (6,7%) гистологические изменения в МПП соответствовали критериям миокардита, а в ЛП выявлен распространенный электрический рубец. Еще у 4 (26,7%) обнаружен гистологический и морфологический рубец в МПП, а у других 4 (26,7%) обследованных он либо распространялся на другую анатомическую область ЛП, либо имелся второй рубец. Один (6,7%) пациент имел гистологический и электрический рубец, который захватывал МПП и распространялся на всю ЗС ЛП.

Более сложные изменения наблюдались у пациентов в подгруппе с АГ, эффективной РЧА и персистирующей ФП. Гистологических и электрофизиологических изменений не найдено у 12 (42,9%) обследованных, отсутствие поражения МПП при наличии одного небольшого электрического рубца выявлено у 3 (10,7%) и распространенных «молчащих» зон – еще у 2 (7,1%) больных. У 3 пациентов гистологически в МПП выявлена лимфоцитарная инфильтрация, однако у 1 (3,6%) электрических изменений в ЛП не найдено, у другого (3,6%) определялся небольшой электрический рубец, а еще одного (3,6%) распространенный рубец. Совпадение морфологических и электрических изменений в МПП выявлено у 5 (17,9%) обследованных, еще у 1 (3,6%) обнаружен второй небольшой электрический рубец на ЗС ЛП, а у 2 (7,1%) рубец распространялся с МПП на ЗС ЛП, захватывая ее практически полностью.

В подгруппе неэффективной РЧА у пациентов с АГ морфологических и электрических изменений не выявлено у 2 (14,4%) обследованных, у двоих не было гистологических отклонений в МПП, но у 1 (7,1%) обнаружен небольшой, а у другого пациента (7,1%) – распространенный рубец на ЗС ЛП. У четверых (28,6%) больных выявлены небольшие электрически «молчащие» зоны на ЗС ЛП, причем у одного из них гистологически определялся миокардит, а у другого – лимфоцитарная инфильтрация. По одному пациенту имели распространенные электрофизиологические рубцы, причем у одного морфологически обнаружен миокардит. Гистологически и электрофизиологически фиброз МПП выявлен у четверых индивидов, у одного (7,1%) – локально, у одного (7,1%) – с переходом на переднюю стенку, у двоих (14,4%) – с захватом всей ЗС ЛП.

Полученные результаты, свидетельствуют о том, что большинство пациентов с идиопатической ФП не имеют морфологических и электрических изменений, которые могли бы быть ответственны за возникновение аритмии.

Обнаруженные морфологические изменения у пациентов с АГ в сравнении с идиопатической формой аритмии, позволяет заключить, что само по себе наличие АГ приводит к развитию различной выраженности фиброзных изменений, которые способствуют поддержанию аритмии и снижают эффективность РЧА.

Результаты гистологического, иммуногистохимического исследований, ПЦР и эффективность интервенционного лечения пациентов с ФП

В данный раздел исследования были включены 356 пациентов с персистирующей ФП, из них 274 с диагнозом «идиопатическая форма ФП», однако только у 73 (26,6 %) не была выявлена потенциальная причина развития аритмии, средний возраст – $41,1 \pm 7,6$ лет – группа 1.

В группу с наличием кардиальной патологии были включены 82 пациента: у 55 (67,1%) диагностирована ГБ II ст.; у 17 (20,7%) ИБС без значимого поражения коронарных сосудов, у 10 (12,2%) – сочетание ИБС и ГБ), средний возраст – $58,9 \pm 5,3$ лет – группа 2. Всем пациентам проведено интервенционное лечение ФП, выполнена ЭМБ с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями.

В группе пациентов с идиопатической формой ФП гистологических изменений в миокарде правого желудочка не обнаружено у 15 (20,6%) пациентов. У 26 (35,6%) больных выявлены фиброзные изменения миокарда (Рисунок 16). Воспалительные изменения отмечены у 32 (43,8%) пациентов, из которых у 9 (12,3%) обнаружена лимфоцитарная инфильтрация (менее 14 лимфоцитов в мм^2). У одного из этих пациентов (11,1%) было выявлено сочетание экспрессии ВПГЧ 2-го типа и ВЭБ. У 23 пациентов (31,5 %) найден миокардит, из них у 18 (78,3%) обнаружена экспрессия вирусов, в том числе ВПГЧ 1, 2 и ВГЧ 6 типов, парвовируса B19, энтеровируса и ВЭБ (Рисунок 16).

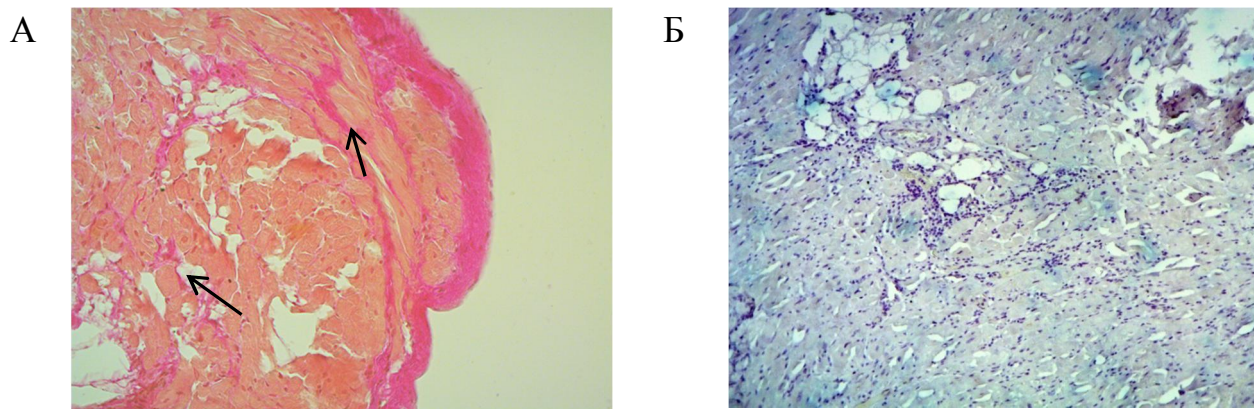


Рисунок 16. Результаты эндомиокардиальной биопсии. А – Перимускулярный фиброз в МЖП, $\times 100$, окраска по Ван Гизону. Стрелками указано разрастание соединительной ткани. Б – Лимфоцитарный миокардит, $\times 200$. Окраска Гематоксилин-Эозин

В группе пациентов, имевших кардиологическое заболевание, гистологических изменений в миокарде не выявлено у 7 (8,5%) пациентов, причем все они имели ГБ. Воспалительные изменения обнаружены у 14 (17,1%) обследуемых: четверо (23,5%) из них с диагнозом ИБС, из которых у троих (17,6%) обнаружена лимфоцитарная инфильтрация, у одного (5,9%) – миокардит; восемь (9,8%) – с диагнозом ГБ, из которых у 4 (7,3%) выявлена лимфоцитарная инфильтрация, у и 4 (7,3%) миокардит; у 2 (20,0%) с диагнозом ИБС и ГБ, из которых у одного (10,0%) – лимфоцитарная инфильтрация и 1 (10,0%) – миокардит. Фиброзные изменения миокарда обнаружены у 61 (74,4%). У пациентов с кардиальной патологией и воспалительными изменениями была выявлена экспрессия ВПГЧ 1, 2 и ВГЧ 6 типов, парвовируса В19, энтеровируса и ВЭБ. Результаты РЧА ФП представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Результаты РЧА в группе пациентов с «идиопатической» ФП

Изучаемые показатели	Без ФП (n=43)	Рецидивы (n=30)		
		ранние	поздние	p
Интактный миокард (n=15)	14 (93,3%)	-	1 (6,7%)	<0,01*
Воспалительные изменения (n=32)	13 (40,6%)	19 (59,4%)		нд*
		8 (42,1%)	11 (57,9%)	нд**
лимфоцитарная инфильтрация (n=9)	7 (77,8%)	2 (22,2%)		нд*
		-	2 (100%)	-
миокардит (n=23)	6 (26,1%)	17 (73,9%)		0,02*
		8 (47,1%)	9 (52,9%)	нд**
Фиброзные изменения (n=26)	16 (61,5%)	10 (38,5%)		нд*
		6 (60,0%)	4 (40,0%)	нд**
периваскулярный фиброз (n=7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)		нд*
		2 (100,0%)	-	-
перимускулярный фиброз (n=11)	6 (54,5%)	5 (45,5%)		нд*
		3 (60,0%)	2 (40,0%)	нд**
мелкоочаговый (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)		нд*
		1 (33,3,0%)	2 (66,7%)	нд**

Примечания – p – уровень статистической значимости (χ^2 – тест), * – уровень статистической значимости между группами без ФП и ее рецидивами; ** – уровень статистической значимости между группами ранних и поздних рецидивов.

ПЦР сыворотки крови полностью совпали результатами гистологического и иммуногистохимических исследований.

Наличие субклинического воспаления уменьшает эффективность РЧА ФП, а потому пациенты, не имеющие данных за наличие кардиальной и внесердечной патологии, которая может быть причиной ФП, требуют тщательного клинического и инструментального обследования.

Таблица 3. Результаты РЧА в группе пациентов с ФП и кардиологическим заболеванием

Изучаемый показатель	Без ФП (n=50)	Рецидивы (n=31)		p
		ранние	поздние	
Интактный миокард (n=7)	5 (71,4%)	-	2 (28,6%)	нд*
Воспалительные изменения (n=14)	6 (42,9%)	8 (57,1%)		нд*
		5 (62,5%)	3 (37,5%)	нд**
лимфоцитарная инфильтрация (n=8)	4 (50,0%)	4 (50,0%)		нд*
		1 (25,0%)	3 (75,0%)	нд**
миокардит (n=6)	2 (33,3%)	4 (66,7%)		нд*
		4 (100%)	-	
Фиброзные изменения (n=61)	39 (63,9%)	22 (36,1%)		0,03*
		14 (63,6%)	8 (36,4%)	нд**
периваскулярный фиброз (n=26)	19 (73,1%)	7 (26,9%)		0,02*
		4 (57,1%)	3 (42,9%)	нд**
перимускулярный фиброз (n=20)	12 (60,0%)	8 (40,0%)		нд*
		5 (62,5%)	3 (37,5%)	нд**
мелкоочаговый фиброз (n=15)	8 (53,3%)	7 (46,7%)		нд*
		5 (71,4%)	2 (28,6%)	нд**

Примечания те же, что и в таблице 2.

Динамика маркеров воспаления у пациентов с ФП после интервенционных вмешательств

В данный раздел исследования включено 173 пациента. Все исследуемые были разделены на группы: 1 группа – 58 пациентов с ИБС и пароксизмальной ФП, средний возраст – $48,6 \pm 1,9$ лет; 2 группа – 63 пациента с ИБС и персистирующей ФП, средний возраст – $53,8 \pm 3,9$ лет; 3 группа – 52 пациента с идиопатической персистирующей ФП, средний возраст – $37,3 \pm 0,9$ лет; 4 группа – 47 пациентов с пароксизмальной идиопатической ФП, средний возраст – $39,8 \pm 2,1$ лет; 5 группа – 20 пациентов с ИБС и отсутствием в анамнезе зарегистрированных аритмий, средний возраст – $54,7 \pm 4,1$ лет; 6 группа – 20 практически здоровых добровольцев. Всем пациентам проводилась антральная изоляция ЛВ и ЗС ЛП, а также исследовались концентрации СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , БСЖК в сыворотке крови (Таблица 4).

Уровень СРБ во всех группах оказался в пределах нормальной концентрации. Однако в группах пациентов, имеющих ФП, концентрация СРБ оказалась выше ($p < 0,01$), чем в группах здоровых добровольцев и с ИБС. Концентрация ИЛ-1 β изменялась наиболее значительно. Так, при пароксизмальной и персистирующей ФП медиана концентрации ИЛ-1 β превышала таковую более чем в 20 и 17 раз соответственно в сравнении с группой здоровых добровольцев. В то же время нужно отметить, что и у пациентов с ИБС концентрация ИЛ-1 β была увеличена более чем в 5 раз. Концентрация ФНО- α при пароксизмальной и персистирующей ФП у пациентов с ИБС была также выше, чем в контрольной группе ($p = 0,005$). При идиопатической форме ФП, как пароксизмальной так и персистирующей,

также выявлены отличия в концентрации как ИЛ-1 β , так и ФНО- α в сравнении с контрольной группой. При исследовании концентрации маркера повреждения миокарда БСЖК в сыворотке крови статистически достоверного увеличения его содержания у пациентов исследуемых групп найдено не было.

Таблица 4. Концентрация маркеров воспаления и БСЖК в исследуемых группах, [Me (Q1 – Q3)]

Обследованные группы	СРБ, мг/л	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО- α , пг/мл	БСЖК, нг/мл
1 группа (n = 58)	1,21 (0,61-2,76) p<0,01	21,42 (13,72-32,15) p<0,001	22,8 (17,65-38,14) p<0,01	1,54 (0,92-3,37) p=0,12
2 группа (n = 63)	1,91 (1,12-2,38) p<0,05	17,41 (5,52-24,57) p<0,001	19,62 (10,53-56,22) p<0,05	1,96 (1,13 – 3,17) p=0,18
3 группа (n = 52)	2,3 (2,05-7,05) p<0,05	15,8 (11,0-31,19) p<0,001	14,6 (7,73-18,31) p<0,01	1,25 (0,80-3,24) p=0,27
4 группа (n = 47)	2,58 (1,35-3,04) p<0,01	12,2 (9,5-14,05) p<0,01	12,43 (7,51-18,03) p<0,01	1,16 (0,71-2,23) p<0,01
5 группа (n = 20)	0,38 (0,14-1,18) p=0,27	6,02 (3,89-11,57) p=0,04	10,21 (4,87-20,24) p=0,078	2,18 (1,21 – 4,02) p=0,037
6 группа (n = 20)	0,29 (0,09-1,12)	1,14 (0,61-3,07)	5,58 (3,34-13,27)	1,36 (1,20-1,61)

Примечания – p – уровень статистической значимости в сравнении с группой здоровых добровольцев (6 группа).

По результатам полугодового наблюдения, рецидивов аритмий не зарегистрировано у 46 (79,3%) пациентов с ИБС и пароксизмальной ФП (1а подгруппа), у 46 (73,0%) – с ИБС и персистирующей (2а подгруппа), 41 (78,8%) – с идиопатической пароксизмальной ФП, (3а подгруппа), 35 (74,5%) – с идиопатической персистирующей ФП (4а подгруппа). Соответственно, с рецидивами аритмий: 12 (20,7%) пациентов – 1б подгруппа, 19 (27,0%) – 2б, 11 (21,2%) – 3б, 12 (25,5%) – 4б.

Оценивая динамику концентрации маркеров воспаления у пациентов до и после РЧА, не было выявлено прямого влияния вмешательства, а также сохранения синусового ритма (СР) в течение 6 мес. наблюдения. При сохранении СР у пациентов с пароксизмальной ФП и ИБС имеется некая тенденция к снижению СРБ через 6 мес. наблюдения, в то время как при развитии рецидива ФП концентрация несущественно, но возрастает. При персистирующей ФП у пациентов с ИБС, независимо от сохранения СР, концентрация СРБ увеличивалась. В то же время в группе с идиопатической пароксизмальной ФП и эффективным вмеша-

тельством через 6 мес. наблюдения концентрация СРБ изменялась незначительно, тогда как при наличии рецидивов аритмии она увеличивалась. При этом в группе с идиопатической персистирующей ФП, независимо от результатов вмешательства, концентрация СРБ становилась меньше исходной (Таблица 5).

Таблица 5. Динамика концентраций СРБ, мг/л, [Ме (Q1 – Q3)]

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1a (n = 46)	1,38 (0,95-3,95)	2,63* (1,21-5,17)	14,28** (7,56-18,25)	2,11* (1,23-4,73)	1,17 (0,62-3,48)
1б (n = 12)	1,29 (1,11-4,07)	2,75* (1,09-4,73)	13,82** (8,17-19,51)	2,34* (1,58-5,38)	1,48 (0,51-2,79)
2a (n = 46)	1,87 (1,27-3,81)	3,35* (1,92-5,13)	15,21** (8,78-29,18)	3,37** (1,58-5,38)	2,37 (1,34-4,51)
2б (n = 19)	2,01 (1,33-4,23)	3,52* (1,84-4,84)	15,37** (7,97-31,43)	4,25* (2,36-6,11)	3,72* (2,14-5,32)
3a (n = 41)	2,18 (1,95-6,88)	2,84 (0,91-6,48)	12,3** (8,7-12,85)	1,76* (1,14-3,57)	2,51 (0,97-3,23)
3б (n = 11)	2,34 (2,17-6,54)	3,01 (1,21-5,82)	11,9** (8,89-13,75)	2,27 (1,54-4,03)	3,14* (1,76-4,17)
4a (n = 35)	2,82 (1,12-3,22)	1,77** (0,8-1,8)	11,85** (2,86- 12,75)	2,0 (1,55-2,64)	2,16 (1,7-3,27)
4б (n = 12)	2,37 (1,01-3,98)	0,85** (0,83-1,77)	12,14** (1,99 -11,97)	1,97 (1,21-3,01)	1,97 (1,24-3,15)

Примечания – * – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями; ** – $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

Несколько другая динамика выявлена при оценке ФНО-α. Во всех группах через 6 мес. после РЧА концентрация маркера снижалась. Более значимое снижение выявлено в группах пациентов с персистирующей ФП и ИБС, а также с пароксизмальной идиопатической ФП, особенно при сохранении СР. Также мы отметили, что только в группе с персистирующей идиопатической ФП при наличии рецидивов через 6 мес., концентрация ФНО-α выросла (Таблица 6).

Отличия выявлены и в динамике концентрации ИЛ-1β. В группах с пароксизмальной и персистирующей ИБС при сохранении СР в течение 6 мес. концентрация ИЛ-1β была выше исходной, в то время как в случае сохранения аритмии, концентрация практически не изменялась. В то же время в группах с пароксизмальной и персистирующей идиопатической ФП при сохранении СР концентрация ИЛ-1β возвращалась к исходным значениям, а при наличии рецидивов аритмии она немного увеличивалась (Таблица 7).

Концентрации БСЖК также имела общую тенденцию к повышению сразу после процедуры, еще большему увеличению через сутки что, естественно, связано с термическим повреждением миокарда предсердий, дальнейшим снижением к 6 мес. наблюдения (Таблица 8).

Таблица 6. Динамика концентраций ФНО- α , пг/мл, [Ме (Q1 – Q3)]

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1a (n = 46)	24,3 (19,61-37,14)	25,09 (10,22-34,72)	30,27* (21,91-41,56)	23,82 (9,74-26,61)	22,31 (7,99-24,52)
1б (n = 12)	23,12 (11,84-39,43)	24,38 (15,47-38,89)	31,72* (19,43-44,26)	22,97 (12,39-31,17)	21,28 (15,73-26,47)
2a (n = 46)	20,58 (10,04-41,1)	24,67 (13,71-33,27)	32,3* (15,17-38,53)	19,69 (11,42-38,85)	17,34 (12,64-31,52)
2б (n = 19)	21,17 (15,22-37,91)	22,06 (11,3-28,71)	34,09 (18,35- 39,1)	17,51 (10,04-28,96)	19,67 (13,12-29,84)
3a (n = 41)	14,61 (9,26-17,97)	15,49 (8,65-20,7)	17,15* (8,19- 22,35)	14,38 (9,27-18,27)	10,55 (4,29-12,23)
3б (n = 11)	15,27 (11,67-19,3)	14,87 (7,92-21,14)	18,64* (10,83-23,17)	13,71 (8,45-18,99)	12,38 (6,71-15,83)
4a (n = 35)	14,09 (9,21-20,84)	15,18 (10,17-20,57)	17,27* (9,71- 22,71)	14,95 (9,05-19,13)	13,41 (8,28-16,07)
4б (n = 12)	12,11 (6,38-19,1)	14,24 (9,95-18,42)	18,72* (10,94-25,92)	15,34 (11,78-19,05)	14,7 (9,29-17,33)

Примечания те же, что и в таблице 5.

Таблица 7. Динамика концентраций ИЛ-1 β , пг/мл, [Ме (Q1 – Q3)]

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1a (n = 46)	21,18 (11,02-33,54)	23,75 (9,84-27,23)	29,59* (18,47-48,12)	24,85 (14,57-41,98)	22,37 (12,58-37,61)
1б (n = 12)	22,37 (10,49-38,97)	21,51 (12,38-37,15)	33,68** (19,11-50,48)	26,37* (12,39-42,71)	23,18 (10,61-38,98)
2a (n = 46)	16,97 (9,65-23,67)	18,53 (10,45-24,84)	28,87* (17,61-53,49)	24,64* (9,06-50,34)	18,29 (8,13-24,84)
2б (n = 19)	17,33 (10,27-32,16)	18,49 (8,7-31,71)	25,51** (10,62-41,3)	19,46* (11,91-38,92)	20,8 (9,69-26,47)
3a (n = 41)	15,7 (11,02-41,19)	21,44 (8,15-29,35)	22,96* (10,23-33,82)	16,77 (10,82-38,21)	15,5 (8,11-27,75)
3б (n = 11)	16,0 (7,31-19,71)	18,48 (10,79-23,81)	24,53* (9,44-31,72)	18,45 (8,17-23,39)	19,41 (9,77-24,87)
4a (n = 35)	11,86 (6,67-18,78)	12,02 (6,28-20,19)	25,29* (10,94-29,99)	13,37 (7,65-19,54)	12,87 (7,06-17,56)
4б (n = 12)	12,32 (5,98-16,37)	14,71 (7,37-18,68)	26,04* (12,49-30,28)	14,51 (9,94-21,78)	13,69 (6,35-19,88)

Примечания те же, что и в таблице 5.

Таблица 8. Динамика концентраций БСЖК, нг/мл, [Me (Q1 – Q3)]

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1a (n = 46)	1,5 (1,12-2,35)	2,53* (1,98-3,43)	2,53 (1,58-2,95)	1,02* (0,73-1,41)	1,75 (0,86-1,83)
1б (n = 12)	1,37 (0,89-3,37)	2,18 (1,12-3,21)	2,61 (1,77-3,05)	1,14* (0,85-1,68)	1,63 (1,03-2,17)
2a (n = 46)	1,28 (0,74-2,17)	2,37* (1,35-3,74)	4,11* (3,08-5,57)	1,97* (1,16-4,25)	1,78 (1,04- 3,37)
2б (n = 19)	1,71 (1,14-2,78)	2,57* (1,52-4,07)	4,36** (2,92-6,01)	2,17* (1,33-4,48)	1,64 (0,99- 3,74)
3a (n = 41)	1,61 (0,55-3,57)	1,41 (0,97-2,34)	3,31* (2,88-5,24)	1,94 (1,19-4,17)	1,88 (0,94- 2,69)
3б (n = 11)	1,77 (0,85-2,97)	1,57 (1,14-2,89)	3,75* (2,32-5,71)	1,82 (0,87-3,34)	1,31 (0,77- 3,08)
4a (n = 35)	1,34 (1,12-2,24)	1,74 (1,01-3,18)	4,19** (1,97-6,15)	2,23* (1,35-4,07)	1,57 (1,1- 2,89)
4б (n = 12)	1,47 (1,2-3,24)	1,61 (1,23-4,08)	3,79** (1,72-5,33)	1,97 (1,05-3,39)	1,72 (1,31- 3,48)

Примечания те же, что и в таблице 5.

Во всех группах показатели медиаторов воспаления были в пределах их базовой концентрации. Однако как при пароксизмальной, так и при персистирующей ФП, независимо от наличия или отсутствия основной кардиальной патологии, уровень маркеров воспаления был выше, чем в группе здоровых добровольцев, а также пациентов с верифицированной ИБС без наличия нарушений ритма сердца. Отмечено, что при персистирующей форме аритмии концентрация маркеров воспаления была выше, чем при пароксизмальной.

Динамика натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств

В данный раздел исследования вошли 127 пациентов, которые были разделены на группы в соответствии с формой ФП: пароксизмальной – 41 пациент (1 группа), средний возраст – $49,2 \pm 9,8$, персистирующей – 54 (2 группа), средний возраст $46,1 \pm 13,7$ лет и длительно персистирующей – 32 (3 группа), средний возраст – $57,2 \pm 7,6$ лет. В качестве референтных групп были набраны здоровые добровольцы (n = 20) и пациенты с постоянной формой аритмии (n = 20). Всем пациентам проводилась антральная изоляция ЛВ с оценкой электрофизиологических критериев блокады входа и выхода, а также исследовалась концентрация предсердного и мозгового натрийуретических пептидов (НУП) в крови (Таблицы 9, 10).

Таблица 9. Динамика концентраций предсердного НУП, нмоль/л, [Ме (Q1 – Q3)]

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1а (n = 32)	4,0 [*] (3,4-5,9)	7,2 ^{*,**} (3,1-8,4)	7,8 ^{*,**} (3,7-9,3)	2,0 ^{*,**} (1,1-3,4)	1,6 ^{**} (0,7-2,5)
1б (n = 9)	3,9 [*] (2,8-5,6)	7,4 ^{*,**} (2,9-7,5)	7,6 ^{*,**} (3,9-8,9)	6,7 ^{*,**} (4,7-8,4)	4,9 ^{*,**} (3,7-7,1)
2а (n = 38)	6,6 [*] (4,1-8,2)	7,6 ^{*,**} (4,2-8,7)	7,7 ^{*,**} (4,8-9,1)	6,3 [*] (5,3-7,7)	4,7 ^{*,**} (2,7-6,2)
2б (n = 16)	6,7 [*] (4,3-7,9)	7,5 ^{*,**} (4,5-8,3)	7,2 ^{*,**} (4,3-9,5)	6,9 [*] (5,9-8,7)	6,9 [*] (5,7-7,9)
3а (n = 20)	4,4 [*] (2,5-5,3)	6,4 ^{*,**} (4,2-7,8)	6,6 ^{*,**} (4,2-7,8)	4,9 [*] (2,6-6,3)	3,9 [*] (2,5-6,1)
3б (n = 12)	4,2 [*] (2,7-5,8)	6,5 ^{*,**} (4,4-7,2)	6,5 ^{*,**} (4,1-7,3)	5,8 [*] (4,7-7,0)	4,9 [*] (3,3-6,1)
Здоровые доб- ровольцы	1,53 (0,93-1,73)	1,47 (0,81-1,54)	1,32 (0,74-1,48)	1,52 (0,98-1,57)	1,44 (0,79-1,77)
Постоянная ФП	3,7 [*] (2,4-4,8)	4,1 [*] (3,5-6,0)	3,8 [*] (2,8-5,1)	4,3 [*] (2,9-6,1)	3,8 [*] (1,6-5,4)

Примечания – * – $p < 0,01$ при сравнении с группой здоровых добровольцев; ** – $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями.

Таблица 10. Динамика концентраций мозгового НУП, фмоль/мл, [Ме (Q1 – Q3)]

Группы	До РЧА	После РЧА	Сутки	3 мес.	6 мес.
1а (n = 32)	43,1 [*] (30,2-51,8)	64,9 ^{*,**} (51,7-75,1)	65,2 ^{*,**} (52,1-73,8)	40,9 [*] (32,4-52,3)	16,3 ^{**} (12,3-25,4)
1б (n = 9)	45,2 [*] (33,6-52,7)	66,9 ^{*,**} (49,8-73,2)	66,1 ^{*,**} (51,7-74,1)	55,4 ^{*,**} (38,7-68,3)	42,3 [*] (37,9-51,4)
2а (n = 38)	64,3 [*] (42,5-71,4)	72,3 ^{*,**} (54,1-81,2)	73,5 ^{*,**} (68,5-77,8)	55,8 ^{*,**} (53,9-63,8)	21,7 ^{*,**} (17,5-23,8)
2б (n = 16)	64,8 [*] (43,6-72,8)	73,1 ^{*,**} (58,9-80,1)	73,8 ^{*,**} (69,1-76,8)	64,2 [*] (58,7-69,7)	58,9 [*] (49,9-68,5)
3а (n = 20)	63,9 [*] (47,5-73,0)	73,4 ^{*,**} (62,4-75,6)	74,0 ^{*,**} (64,8-77,9)	58,9 ^{*,**} (50,1-67,4)	50,1 ^{*,**} (47,5-62,3)
3б (n = 12)	64,1 [*] (46,9-72,3)	74,3 ^{*,**} (64,2-77,1)	74,6 ^{*,**} (67,1-82,3)	67,1 [*] (59,9-78,5)	61,1 [*] (53,2-67,4)
Здоровые добровольцы	14,8 (12,1-16,0)	13,9 (11,1-15,2)	15,0 (12,9-16,1)	14,6 (12,1-16,8)	13,6 (12,7-15,2)
Постоянная ФП	38,7 [*] (36,1-39,5)	39,1 [*] (37,8-41,2)	38,5 [*] (36,2-40,1)	37,9 [*] (35,7-39,3)	38,0 [*] (36,4-40,2)

Примечания те же, что и в таблице 9.

По результатам полугодового наблюдения в зависимости от эффективности устранения ФП каждая группа была разделена на соответствующие подгруппы. Рецидивов аритмий не зарегистрировано у 32 (78,0%) пациентов с пароксизмальной ФП (подгруппа 1а), у 38 (70,4%) – с персистирующей (2а подгруппа), у 20 (62,5%) – с длительно персистирующей ФП (3а подгруппа). Соответственно, с рецидивами аритмий: 9 (22%) пациентов – 1б подгруппа, 16 (29,6%) – 2б, 12 (37,5%) – 3б. Анализ полученных результатов показал, что пациенты с пароксизмальной ФП имели значительно более высокую концентрацию предсердного НУП в крови в сравнении со здоровыми индивидами ($p < 0,01$). В группе с персистирующей формой зарегистрировано увеличение уровня пептида. В то же время, пациенты с длительно персистирующей ФП имели концентрацию, схожую с пароксизмальной формой аритмии. При постоянной форме аритмии уровень предсердного НУП (ПНУП) был самый низкий из всех форм аритмии, однако, все-таки выше, чем у здоровых добровольцев. Измерения концентрации мозгового НУП (МНУП) показали, что наибольшие значения были у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП, значения были меньше при пароксизмальной и постоянной, но все-таки выше, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, наличие любой формы ФП приводит к повышению концентрации, а следовательно, и синтезу обоих НУП. При пароксизмальной и персистирующей форме ФП увеличивается концентрация обоих НУП пропорционально, в то время как при длительно персистирующей прирост концентрации ПНУП отстает от МНУП.

Оценка результатов динамики ПНУП показала, что во всех группах после процедуры уровень пептида повышался, продолжал увеличиваться к первым суткам наблюдения и не имел отличий в соответствующих подгруппах, что является результатом ответа предсердий на РЧА. Через 3 мес. уровень ПНУП в группе пациентов с пароксизмальной ФП с отсутствием рецидивов аритмии (подгруппа 1а) снизился значительно и практически достиг значений, полученных в группе здоровых добровольцев, а к 6 мес. наблюдения эти значения сравнялись. При сохранении пароксизмов аритмии к 3 мес. наблюдения концентрация снижалась, однако даже к 6 мес. она не достигла исходных значений, а осталась выше исходной. В подгруппе 2а уровень ПНУП к 3 мес. наблюдения имел тенденцию к снижению, и значения были меньше исходных, но все же оставались значительно выше референтных. К 6 мес. наблюдения концентрация еще снизилась, однако не достигла референтных значений. В группе 2б, также через 3 мес. происходило снижение концентрации ПНУП, однако к 6 мес. его уровень вернулся к исходным значениям. В подгруппе 3а, концентрация ПНУП через 3 мес. уменьшалась, а через 6 мес. она вернулась к исходным значениям. В группе 3б также имелась тенденция к уменьшению концентрации, однако даже к 6 мес. наблюдения она не достигла исходных значений. Таким образом, можно заключить, что РЧА пароксизмальной ФП восстанавливает концентрацию ПНУП через 6 мес. При персистирующей и длительно персистирующей ФП отсутствие рецидивов значительно снижает концентрацию ПНУП, однако полное восстановление происходит, возможно, в более поздние сроки.

Динамика МНУП после вмешательства и через сутки была подобна изменениям ПНУП. У пациентов с пароксизмальной (подгруппа 1а), как и у пациентов с персистирующей формой ФП (подгруппа 2а), при отсутствии рецидивов аритмий, уровень МНУП снижался через 3 мес. и практически достигал значений группы здоровых добровольцев к 6 мес. наблюдения. У пациентов с длительно персистирующей формой аритмии и эффективной РЧА (подгруппа 3а) уровень МНУП снизился, однако он все-таки был значимо выше референтных значений. В подгруппах 1б, 2б и 3б наличие рецидивов аритмий привело к тому, что концентрация МНУП через 6 мес. наблюдения вернулась к исходным значениям. Таким образом, устранение ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП приводит к нормализации уровня МНУП до референтных значений здоровых добровольцев. При длительно персистирующей ФП восстановления МНУП к 6 мес. не наблюдается, возможно, для этого требуется более длительный срок. При сохранении аритмии изменений концентрации МНУП через 6 мес. не происходит.

Можно отметить, что у пациентов с пароксизмальной ФП после успешной РЧА и при отсутствии рецидивов аритмий, восстановление синтеза ПНУП и МНУП происходит через 6 мес. У пациентов с персистирующей ФП, восстановление синтеза МНУП происходит также к 6 мес., а концентрация ПНУП значимо снижается, но не достигает нормальных значений. У пациентов с длительно персистирующей ФП при отсутствии рецидивов, также имеется тенденция к снижению концентрации пептидов через 6 мес. наблюдения. При этом ПНУП более чувствителен к наличию ФП, и в то же время его концентрация восстанавливается быстрее в сравнении с МНУП.

Динамика показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста у пациентов с фибрилляцией предсердий после интервенционных вмешательств

В данный раздел исследования вошли 87 пациентов, из которых 38 (43,7%) – с идиопатической персистирующей формой ФП (группа 1) и 49 – с кардиологическим заболеванием, среди которых, 27 – (31,0%) (группа 2) с персистирующей и 22 (25,3%) – с длительно персистирующей аритмией (группа 3). В качестве референтной группы были выбраны 20 здоровых добровольцев. Для определения влияния антральной изоляции ЛВ и ЗС ЛП на динамику показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов определялась концентрация в сыворотке крови ММП -1, -3, -9, ТФР- β 1, ТИМП-1, ФРФ. Все пациенты после проведенного вмешательства и весь срок наблюдения не имели пароксизмов аритмий. Исходные концентрации ММП и факторов роста представлены в таблице 11.

Во всех исследуемых группах обнаружено повышение уровня ММП-1, в сравнении со здоровыми добровольцами. Концентрация ММП-3 не отличалась от референтных значений у пациентов с персистирующей формой, однако была выше ($p < 0,05$) в группе с длительно персистирующей аритмией. В то же время значения ММП-9 были ниже ($p < 0,05$) в группе пациентов с персистирующей ФП и кардиологическим заболеванием.

Таблица 11. Концентрация ММП, ТИМП и факторов роста до вмешательства в исследуемых и референтных группах, [Me(Q1-Q3)]

Изучаемые показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Здоровые добровольцы	Kruskal-Wallis test		
	1	2	3	4	p ₁₋₄	p ₂₋₄	p ₃₋₄
ММП-1, нг/мл	3,22 (2,24-4,02)	3,85 (2,97-5,01)	4,42 (3,47-5,94)	1,91 (0,97-2,38)	0,05	<0,05	<0,01
ММП-3, нг/мл	8,21 (7,26-9,37)	8,85 (7,61-9,84)	9,51 (8,18-10,03)	7,75 (6,38-8,79)	нд	нд	<0,05
ММП-9, пг/мл	0,481 (0,311-0,582)	0,339 (0,217-0,589)	0,444 (0,258-0,539)	0,451 (0,251-0,522)	нд	<0,05	нд
ТИМП, нг/мл	397,1 (316,5-425,7)	407,1 (384,2-418,6)	443,8 (418,3-462,0)	224,8 (167,5-301,8)	<0,01	<0,01	<0,01
ТФР-β1, нг/мл	8,21 (6,26-11,08)	8,84 (6,19-10,53)	9,71 (6,42-11,98)	7,97 (5,94-9,31)	нд	нд	<0,05
ФРФ, пг/мл	11,29 (9,38-14,77)	13,27 (11,81-15,43)	12,65 (8,32-16,26)	10,41 (7,72-13,18)	<0,05	<0,01	<0,05
ММП-1/ТИМП-1*10 ²	0,81 (0,64-1,73)	0,91 (0,73-1,68)	0,99 (0,79-1,13)	0,78 (0,64-0,95)	нд	<0,05	<0,05
ММП-3/ТИМП-1*10 ²	2,01 (1,58-2,79)	2,08 (1,33-2,67)	2,14 (1,65-2,87)	1,96 (1,51-2,67)	нд	нд	нд
ММП-9/ТИМП-1	1,11 (0,79-1,38)	0,87 (0,71-1,09)	1,0 (0,89-1,23)	0,93 (0,74-1,17)	нд	0,06	нд

Примечание – p – уровень статистической значимости.

Концентрация ТИМП-1 была выше во всех исследуемых группах. Однако только в группах с наличием кардиологического заболевания отношение ММП-1 к ТИМП-1 имело высокие значения ($p < 0,05$). ФРФ был выше во всех группах, а уровень ТФР-β1 был выше в группе с длительно персистирующей ФП. Таким образом, при наличии ФП повышается уровень ММП-1 и ТИМП-1, тогда как их соотношение меняется только при сочетании кардиологического заболевания и ФП. Уровень ММП-3 повышен при длительно персистирующей форме ФП, а ММП-9 – при персистирующей аритмии при наличии кардиальной патологии. В то же время их отношение к ТИМП-1 не изменяется.

Анализ изменений концентраций ферментов показал, что во всех группах уровень всех ММП непосредственно после процедуры резко снижался, что, скорее всего, связано со значительным термическим поражением ЛП. Динамика ММП-1 (из группы коллагеназ) во всех группах была практически идентична, резкое снижение сразу после процедуры ($p < 0,01$), что может свидетельствовать, во-первых, о массивной термической травме предсердий, а во-вторых, об увеличении коллагенообразования. Через сутки концентрация ММП-1 увеличивалась ($p < 0,01$), восстанавливалась к 3 мес., но через 6 мес. концентрация ММП-1 сни-

жалась ($p < 0,05$), таким образом, процессы накопления коллагена сменяются на его деградацию, что приводит к уменьшению профибротических процессов.

Изменения ММП-3 в группах отличались. Так, в группе 1 концентрация ММП-3 снижалась сразу после процедуры, продолжала уменьшаться на первые сутки, увеличиваясь к исходным значениям через 3 и возрастая к 6 мес. В группе 2 уровень ММП-3 снижался сразу после вмешательства, сохранялся через сутки и восстанавливался к 3 и 6 мес. В группе 3 снижение сразу после вмешательства было не таким значимым, уровень ММП-3 восстанавливался через сутки и 3 мес. и увеличивался к 6 мес.

Изменения ММП-9 также имели свои отличительные особенности в разных группах. В группе 1, сразу после операции концентрация ММП-9 уменьшалась, затем возрастала к 1 сут., и вновь снижалась к 3 и 6 мес. В группе 2, динамика до 3 мес. была подобной, но к 6 мес. уровень возрос и достиг практически исходных значений. В группе 3 изменения повторялись, но к 6 мес. концентрация не достигала исходных значений.

Концентрация ТИМП-1 снижалась сразу после вмешательства с медленным восстановлением к 6 мес. наблюдения. Однако были некоторые отличия в динамике в разных группах. Так, если в группах 1 и 2 резкое снижение после вмешательства сменялось восстановлением уровня ТИМП-1 через сутки к исходным значениям, а затем продолжалось его восстановление на 3 и 6 мес., то в группе 3 через сутки нормализации не происходило, а уровень оставался значительно снижен, но к 3 и 6 мес. отмечалось его восстановление.

Отношение всех ММП к тканевому ингибитору резко возрастает сразу после процедуры. Анализ динамики отношения ММП/ТИМП-1 между группами показал, что в группе 1 оно возрастает сразу после вмешательства (особенно ММП-3/ТИМП-1), но уже через сутки происходит его снижение ниже исходных значений, что свидетельствует об активизации профибротических процессов. Затем происходит некоторое увеличение ММП-1/ТИМП-1 и ММП-3/ТИМП-1 через 3 мес., что является отражением антифибротических процессов. Стабилизация для ММП-1/ТИМП-1 и ММП-3/ТИМП-1 происходит к 6 мес., а ММП-9/ТИМП-1 остается низким, что свидетельствует о преобладании процессов деградации соединительной ткани. В группе 2 картина в целом напоминает изменения в группе 1, за исключением того, что отношение ММП-9/ТИМП-1 на 1 сутки возрастает. Кроме того, увеличение ММП-1/ТИМП-1 и ММП-3/ТИМП-1 через 3 мес. отсутствует. В третьей группе, также резко возрастает отношение ММП-3/ТИМП-1, а ММП-1/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 снижается. К 3 мес. наблюдения происходит стабилизация ММП-1/ТИМП-1, а ММП-3/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 снижаются и восстанавливаются к 6 мес.

Динамика концентрации ТФР- β 1 также имела тенденцию к резкому снижению сразу после процедуры, с медленным восстановлением к 6 мес. наблюдения. В то же время имелись групповые отличия. В группе 1 вслед за резким падением после процедуры, уровень ТФР- β 1 начинал увеличиваться через 1 сутки, и затем линейно восстанавливался к 6 мес. В группе 2 динамика была схожа с группой 1, но выявлено резкое увеличение концентрации к 3 мес. наблюдения, однако к 6

мес. она становилась нормальной. В группе 3 после значительного уменьшения концентрация ТФР- β 1 практически не изменялась через сутки и также восстанавливалась к 3 и 6 мес.

Динамика концентраций ФРФ также имела свои особенности. Так, сразу после процедуры его концентрация снижалась. И если через сутки в группе 1 концентрация увеличивалась выше исходных значений, то в группах 2 и 3 она повышалась, но не превышала исходных значений. К 3 мес. наблюдения во всех группах происходило снижение концентрации ФРФ. При этом концентрация ФРФ через 6 мес. во всех группах снизилась и стала значимо меньше исходных значений.

Полученные результаты указывают на прямое влияние интервенционного вмешательства на концентрацию ММП и факторов роста. Изменение отношения ММП/ТИМП является одним из ключевых моментов ремоделирования предсердий, проявляющегося в виде избыточного коллагенообразования и, соответственно, приводящего к фиброзу. Снижение активности ММП и факторов роста при отсутствии аритмии после РЧА – результат прекращения структурного ремоделирования, и возможно, его регресса.

Сопоставление результатов эндомиокардиальной биопсии, эффективности катетерного лечения фибрилляции предсердий и биохимических методов исследования

В исследование включен 71 пациент, которые были разделены на группы: 1 группа – 15 пациентов с пароксизмальной идиопатической формой ФП, средний возраст – $33,4 \pm 5,1$ лет; 2 группа – 19 пациентов с идиопатической персистирующей ФП, средний возраст – $37,9 \pm 2,1$ лет; 3 группа – 18 пациентов с документированной ИБС в сочетании с ГБ и пароксизмальной ФП, средний возраст – $49,1 \pm 1,7$ лет; 4 группа – 19 пациентов с документированной ИБС в сочетании с ГБ и персистирующей ФП, средний возраст – $52,7 \pm 2,3$ лет. В зависимости от эффективности проведенной РЧА и наблюдения в течение 6 мес. в каждой группе были выделены подгруппы: а – эффективная РЧА, б – неэффективная. По клиническим результатам РЧА проведено сопоставление данных гистологических и биохимических исследований в подгруппах пациентов.

Сопоставив данные с результатами микроскопических исследований было выявлено, что изменения концентрации СРБ носили воспалительный характер и коррелировали с гистологическими изменениями. Более низкие значения соответствовали наличию фиброза, что могло являться следствием перенесенного воспаления либо могло регистрироваться у пациентов с кардиологическими заболеваниями. У пациентов с идиопатической ФП и нормальными значениями СРБ гистологически обнаруживается здоровый миокард.

Выявленные изменения ФНО- α имели яркий воспалительный характер. Во всех группах значения как до вмешательства, так и после него превышали референтные ($p < 0,01$). Отмечено, что в подгруппах пациентов, имевших гистологически выявленные признаки воспаления, концентрация ФНО- α статистически достоверно превышала таковые в группах без изменений ($p < 0,05$), что подтвержда-

лось высокими цифрами ИЛ-1 β , СРБ и БСЖК в этих же подгруппах. Кроме того, концентрация ФНО- α повышена у пациентов с гистологически доказанным воспалением как у пациентов с идиопатической ФП так и при наличии кардиальной патологии. Кроме того, пациенты с идиопатической ФП, перенесшие воспаление, также имеют высокие значения ФНО- α . Концентрация ФНО- α не зависит от формы ФП и эффективности РЧА при наблюдении в течение 6 мес.

Во всех группах выявлены высокие значения ИЛ-1 β , превышающие референтные значения ($p < 0,01$). В группах с персистирующей ФП и выявленной инфильтрацией значения концентраций ИЛ-1 β превышали таковые в группах с пароксизмальной ФП. В группах с наличием кардиологического заболевания и гистологически выявленным фиброзом высокая концентрация ИЛ-1 β была ассоциирована с неэффективной РЧА. Можно отметить, что концентрация ИЛ-1 β не зависит от гистологических изменений в миокарде. У пациентов с персистирующей формой ФП концентрация ИЛ-1 β выше, чем в группах с пароксизмальной. Концентрация ИЛ-1 β не изменяется после РЧА ФП и не зависит от ее успешности.

Концентрация БСЖК имела значимую связь с выявленными гистологическими изменениями. Во всех группах при наличии воспалительных изменений уровень БСЖК был значимо выше. При наличии фиброзных изменений концентрация БСЖК была не такой высокой, как при воспалительных изменениях, но все же выше референтных. В обеих подгруппах с идиопатической ФП при успешной РЧА значения БСЖК снижались до референтных, в то время как в соответствующих подгруппах при кардиальной патологии они увеличивались.

Концентрация ММП-1 зависела от гистологической картины. Так, было выявлено, что независимо от формы ФП и успешности процедуры, у пациентов с наличием воспалительных изменений по результатам ЭМБ содержание ММП-1 превышало референтные значения ($p < 0,05$) и увеличивалось через 6 мес. наблюдения ($p < 0,05$). В то же время при отсутствии гистологических изменений концентрация ММП-1 имела одинаковые значения с референтными. Сохранение СР приводило к уменьшению содержания ММП-1 у пациентов без гистологических изменений. Наиболее низкие концентрации ММП-1 обнаружены во всех группах пациентов с выявленным гистологическим фиброзом. РЧА у пациентов с воспалительными изменениями еще больше повышает концентрацию ММП-1.

Выявлено, что независимо от формы аритмии и при наличии гистологически найденных воспалительных изменений, концентрация ММП-3 не отличалась как от референтных значений, так и результатов, полученных у пациентов с неизменным миокардом. После РЧА у пациентов с идиопатической ФП и миокардитом концентрация ММП-3 уменьшалась, независимо от достигнутого эффекта. У пациентов с идиопатической ФП и гистологически выявленным фиброзом концентрация ММП-3 была самой высокой, не изменялась после РЧА и не зависела от ее эффективности.

При гистологически выявленном миокардите и лимфоцитарной инфильтрации исходные значения ММП-9 не превышали референтных. Однако при последующем наблюдении концентрация увеличивалась ($p < 0,05$). Отмечено, что при наличии воспалительных изменений концентрация ММП-9 увеличивается. Со-

хранение ФП у пациентов с кардиологическим заболеванием, отсутствием гистологических изменений или при наличии фиброза приводит к снижению уровня ММП-9.

При наличии воспалительных изменений в миокарде повышается активность ТИМП-1, вероятно, для компенсации нарастающей ММП-1, и как следствие, для предотвращения избыточной деградации коллагена. В таком же сбалансированном состоянии находятся процессы у пациентов без выявленных гистологических изменений, тогда как у пациентов с диагностированным фиброзом имеется низкое содержание ТИМП-1 и ММП-1, что соответствует профибротическим процессам.

Наличие воспалительных изменений в сочетании с ФП, независимо от основного заболевания, приводит к повышению концентраций ПНУП. Однако отсутствие гистологических изменений у пациентов с идиопатической формой ФП и ее устранение приводят к восстановлению концентрации ПНУП, тогда как при наличии воспаления этого не происходит. Наличие кардиологического заболевания сопровождается повышенной экскрецией ПНУП во всех группах, а после устранения ФП наблюдается ее снижение. Сохранение ФП либо не изменяет содержание ПНУП, либо повышает его концентрацию, независимо от этиологии аритмии.

У пациентов с идиопатической ФП концентрация МНУП превышает референтные значения и не зависит от гистологического состояния миокарда, однако при успешной РЧА у пациентов с пароксизмальной ФП значения становятся нормальными. У пациентов с неэффективной РЧА концентрация МНУП значительно выше, чем в группе с эффективной РЧА. При наличии кардиологической патологии значения МНУП уменьшаются, независимо от формы аритмии и исходов лечения. Достоверных изменений концентрации ТФР- β 1 и ФРФ у пациентов различных подгрупп независимо от гистологических изменений, эффективности РЧА не было.

Для оценки предиктивности влияния всех выявленных изменений также была использована модель пропорциональных интенсивностей Кокса, которая показала, что имеется несколько факторов, влияющих на развитие рецидива аритмии у пациентов с ФП. Наиболее весомыми из них являются гистологически выявленные фиброз МПП (HR-2,189; 95% CI-0,961–4,578; $p=0,043$), миокардит (HR-2,138; 95% CI-0,988–3,775; $p=0,0087$), фиброз миокарда правого желудочка (HR-1,731; 95% CI-0,633–4,357; $p=0,012$), а также обнаруженные при картировании ЛП электрические «рубцы» (HR-1,841; 95% CI-0,637–1,084; $p=0,0071$). Среди факторов доступных к определению до вмешательства, являются СРБ (HR-1,253; 95% CI-0,548–2,288; $p=0,037$), ПНУП (HR-1,028; 95% CI-0,258–1,731; $p=0,006$) и ММП-1 (HR-1,009; 95% CI-0,152–1,814; $p=0,051$), которые в сравнении с гистологически выявленными факторами имеют меньший удельный вес, следовательно, меньшую предиктивную значимость.

В заключении обобщены итоги проведенного исследования, которые легли в обоснование выводов и практических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1. Процедура эндокардиальной катетерной антральной изоляции легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода является процедурой выбора у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий с эффективностью 77,39% после однократного и 86,97% – после повторного вмешательства.
2. У пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий процедурой выбора является антральная изоляция легочных вен с электрофизиологическим подтверждением блокады входа и выхода, а также «выключение» задней стенки левого предсердия, с эффективностью 86,63% и 59,57% соответственно.
3. При увеличенном объеме левого предсердия более 120 мл у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий к антральной изоляции легочных вен и задней стенки левого предсердия необходимо дополнительно проводить изоляцию ушка, крыши и части передней стенки левого предсердия (патент на изобретение №2437688, приоритет от 23 марта 2010 г.).
4. Индекс объем левого предсердия к площади поверхности тела, превышающий 52,4 мл/м² (HR-5,817; 95% CI-0,651–8,229; p-0,0012), является фактором риска рецидива фибрилляции предсердий после катетерного лечения, независимо от формы аритмии.
5. Наличие гипертонической болезни является фактором риска (HR-1,975; 95% CI-1,348 – 4,791; p-0,0081) рецидива аритмии у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий, тогда как сердечная недостаточность (HR-1,671; 95% CI-1,019–1,981; p-0,006), сниженная фракция выброса левого желудочка менее 55,3% (HR-1,964; 95% CI-0,782–5,219; p-0,019), увеличенный индекс массы миокарда более 98,2% (HR-1,758; 95% CI-0,852–3,124; p-0,022), сниженная скорость изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с (HR-2,388; 95% CI-0,649 – 6,851; p-0,006), увеличенный объем левого предсердия более 124,7 мл (HR-2,849; 95% CI-1,097–5,413; p-0,042) – только у пациентов с персистирующей аритмией.
6. У пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий факторами риска рецидива аритмии являются снижение скорости изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с (HR-2,374; 95% CI-0,957–5,685; p-0,029); увеличение объема левого предсердия более 124,7 мл (HR-2,098; 95% CI-0,393–10,154; p-0,028); увеличение диаметра левого предсердия более 53,4 мм (HR-2,751; 95% CI-1,119–4,376; p-0,0081).
7. Увеличение систолического давления более в левом предсердии 19,1 мм рт. ст. (HR-6,389; 95% CI-1,228–9,873; p-0,006), среднего давления более 12,3 мм рт. ст. (HR-1,142; 95% CI-0,862–1,621; p-0,027), диастолического давления более 9,3 мм рт. ст. (HR-2,118; 95% CI-1,014–2,144; p-0,007), а также диастолического давления в правом предсердии более 8,9 мм рт. ст. (HR-3,378; 95% CI-1,185–6,574; p-0,032) являются факторами риска рецидива фибрилляции предсердий после ее радиочастотной абляции.

8. По данным эндомиокардиальной биопсии правого желудочка, у пациентов с идиопатической формой фибрилляции предсердий без клинических и анамнестических признаков воспаления гистологически интактный миокард выявляется у 20,6% индивидуумов, воспалительные изменения – у 43,8%, фиброз – у 35,6%, при наличии кардиальной патологии – у 8,5; 17,1 и 74,4% соответственно.
9. Проведенное иммуногистохимическое исследования и полимеразная цепная реакция биоптатов ткани с выявленными признаками воспаления у 59,4% пациентов с «идиопатической» формой аритмии и 100% – с кардиальной патологией выявило наличие вирусного антигена, в то же время результаты полимеразной цепной реакции крови были отрицательны.
10. Результаты электрофизиологического картирования левого предсердия и эндомиокардиальной биопсии межпредсердной перегородки, коррелируют между собой. У пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий и эффективной радиочастотной аблацией в большинстве случаев выявляется интактный миокард (65,6%), небольшие нераспространенные участки сниженной амплитуды предсердного потенциала и фиброза (34,4%), при наличии артериальной гипертензии – 17,8; 28,6 и 10,8% соответственно. При обнаружении воспалительных изменений – 20,0%, распространенных участков сниженных амплитудных характеристик и фиброза – 60,1% у пациентов с идиопатической ФП, 42,8% и 28,6% соответственно – при наличии артериальной гипертензии, интервенционное лечение неэффективно.
11. Концентрация матриксной металлопротеиназы-1, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 и фактора роста фибробластов повышена, независимо от формы и этиологии ФП, что может свидетельствовать о повышении активности профибротических процессов, однако отношение матриксной металлопротеиназы-1 к тканевому ингибитору увеличено при наличии кардиологического заболевания. Концентрация матриксной металлопротеиназы-3 и тканевого фактора роста- β 1 повышена только у пациентов с длительно персистирующей аритмией. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 снижена при персистирующей фибрилляции предсердий, ИБС и гипертонической болезни. Увеличение концентрации матриксной металлопротеиназы-1 более 1,93 нг/мл является прогностически неблагоприятным фактором (HR-1,009; 95% CI-0,152–1,814; $p=0,051$) рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации.
12. При отсутствии рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной аблации в течение 6 месяцев наблюдения, независимо от формы и этиологии аритмии, концентрации матриксной металлопротеиназы-1, тканевого фактора роста- β 1 и фактора роста фибробластов уменьшаются, матриксной металлопротеиназы-3 увеличивается, а матриксной металлопротеиназы-9 снижается только при персистирующей аритмии. Вместе с тем снижается отношение матриксной металлопротеиназы-1 к ингибитору при идиопатической ФП, что соответствует антифибротическим процессам, при этом данное отношение увеличивается при наличии кардиальной патологии, но в то же время умень-

шается концентрация тканевого фактора роста- $\beta 1$, тем самым стабилизируя процессы коллагенообразования.

13. При наличии любой формы фибрилляции предсердий концентрация предсердного и мозгового натрийуретических пептидов превышает референтные значения у здоровых добровольцев. Снижение до референтных значений концентрации обоих пептидов у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и мозгового – при персистирующей форме фибрилляции предсердий после успешной радиочастотной абляции происходит через 6 месяцев наблюдения. При наличии рецидивов аритмии значения концентрации обоих пептидов остаются высокими. Концентрация предсердного натрийуретического пептида более 4,9 нмоль/л является отрицательным прогностическим признаком в отношении рецидива фибрилляции предсердий (HR-1,028; 95% CI-0,258–1,731; p-0,006).
14. Значения концентрации маркеров воспаления и повреждения (интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты) не зависят от формы фибрилляции предсердий, ее этиологии, эффекта от радиочастотной абляции и не превышают референтных значений, но показатели значительно выше в сравнении с группой здоровых добровольцев. При персистирующей форме аритмии концентрация маркеров воспаления выше, чем при пароксизмальной. Концентрация С-реактивного белка выше в группах с идиопатической фибрилляцией предсердий, в сравнении с группой ИБС, фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-1 β имеют обратную зависимость. Концентрации С-реактивного белка более 2,87 мг/л имеют отрицательную прогностическую значимость в отношении рецидива фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции (HR-1,253; 95% CI-0,548–2,288; p-0,037).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий целесообразно выполнять антральную изоляцию легочных вен с электрофизиологической оценкой блокады входа и выхода. При наличии персистирующей или длительно персистирующей формы аритмии обязательно дополнительно изолировать заднюю стенку левого предсердия и формировать линию на левом истмусе сердца.
2. Пациентам с объемом левого предсердия более 120 мл кроме изоляции легочных вен и задней стенки необходимо проводить изоляцию ушка, крыши и части передней стенки левого предсердия.
3. Перед проведением вмешательства целесообразно выполнять томографическое исследование грудной клетки для определения анатомических особенностей и взаимоотношений органов, а также определять объем левого предсердия, рассчитывать индекс отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела, учитывать что индекс более 52,4 мл/м² является фактором риска рецидива аритмии, что необходимо для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

4. При отборе пациентов с длительно персистирующей формой фибрилляции предсердий на катетерное лечение необходимо учитывать, что факторами, определяющими исход операции, являются снижение скорости изгнания из ушка левого предсердия менее 52,9 см/с, увеличение объема левого предсердия более 124,7 мл, увеличение диаметра левого предсердия более 53,4 мм.
5. Вмешательства на правом предсердии должны быть ограничены аблацией cavo-трикуспидальной перешейки, эктопической активности в верхней или нижней полых венах, коронарном синусе или при наличии инцизионных риентри тахикардий.
6. При определении этиологии фибрилляции предсердий целесообразно определять уровень маркеров воспаления и повреждения миокарда (фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок, сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты), высокая концентрация которых у пациентов как при идиопатической, так и кардиологической патологии, может быть результатом наличия воспалительного процесса в миокарде, что требует проведения дополнительного обследования пациента на наличие миокардита: проведения эндомиокардиальной биопсии, гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов, ПЦР ткани и сыворотки крови.
7. Для оценки эффективности катетерной аблации фибрилляции предсердий возможно оценивать динамику матриксной-металлопротеиназы-1, мозгового и предсердного натрийуретических пептидов; снижение концентраций в сравнении с исходными значениями может свидетельствовать об отсутствии рецидивов аритмии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Монографии и главы в монографиях:

1. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. // Томск: СТУ, 2013, 484 с.
2. Татарский Б.А., Сердечная Е.В., Баталов Р.Е., Попов С.В. Антикоагулянтная терапия при лечении фибрилляции предсердий. // Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2014, 169 с.
3. Возможности кардиоресинхронизирующей терапии в лечении застойной сердечной недостаточности / С.В. Попов, Д.И. Лебедев, Г.М. Савенкова и др. [Р.Е. Баталов] // Хирургическое лечение терминальной стадии сердечной недостаточности / А.М. Чернявский, Ю.П. Островский – Новосибирск, 2014. – 431 с.; ил. – ISBN 978-5-905678-02-8. – Гл. 8. – С 320-369

Статьи в рецензируемых журналах из перечня, рекомендованного ВАК Минобрнауки России для публикации результатов докторских диссертаций:

1. Алеев, В.В. Особенности электрофизиологических процессов у пациентов с пароксизмальной и хронической формами фибрилляции предсердий / В.В.Алеев, С.В.Попов, И.В.Антонченко, Р.Е.Баталов / Вестник аритмологии. – 2003. – № 34. – С. 38-43.
2. Попов, С.В. Предсердные инцизионные тахикардии / С.В.Попов, И.В.Антонченко, Р.Е. Баталов и др. // Вестник аритмологии. – 2005. – № 42. – С. 61-66.
3. Бшарат, Х.А. Эффективность модифицированной операции «MAZE» у пациентов с фибрилляцией предсердий / Х.А. Бшарат, С.В. Попов, И.В. Антонченко, Р.Е. Баталов и др. // Вестник аритмологии. – 2006. – № 46. – С. 12-15.
4. Баталов, Р.Е. Уровень белка, связывающего жирные кислоты, и концентрация антител к миокарду у пациентов с нарушениями ритма сердца / Р.Е. Баталов, Т.Е. Суслова, И.В. Кологривова и др. // Вестник аритмологии. – 2007. – № 50. – С. 21-24.
5. Бшарат, Х.А. Качество жизни после радиочастотной операции «MAZE» у пациентов с фибрилляцией предсердий / Х.А. Бшарат, Р.Е. Баталов, Г.М. Савенкова и др. // Сибирский медицинский журнал (г.Томск). – 2007. – Т. 22. – № 1. – С. 92-96.
6. Баталов, Р.Е. Фибрилляция предсердий. Патофизиология и интервенционная терапия / Р.Е. Баталов, И.В. Антонченко, С.В. Попов // Доктор.Ру. – 2008. – № 3. – С. 52-56.
7. Андреев, С.Ю. Интраоперационное моделирование возбуждения миокарда предсердий / С.Ю. Андреев, Р.Е. Баталов, С.В. Попов и др. // Известия томского политехнического университета. – 2010. – Т. 317. – № 5. – С. 189-195.
8. Дедкова, А.А. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий / А.А. Дедкова, Т.Е. Суслова, И.В. Кологривова, Р.Е. Баталов, и др. // Вестник аритмологии. – 2010. – №60. – С. 49-53.
9. Баталов, Р.Е. Патофизиологические предпосылки катетерного лечения фибрилляции предсердий / Р.Е. Баталов, И.В. Антонченко, С.В. Попов // Вестник аритмологии. – 2010. – №60. – С. 70-74.
10. Дедкова, А.А. Провоспалительные цитокины и аутоантитела к кардиомиоцитам у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями / А.А. Дедкова, Т.Е. Суслова, И.В. Кологривова, Р.Е. Баталов, и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т. 25. – № 3-1. – С. 16-19.
11. Баталов, Р.Е. Лечение фибрилляции предсердий (обзор литературы) / Р.Е. Баталов, С.В. Попов, Ю.В. Егай // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26. – № 4-1. – С. 8-14.
12. Баталов, Р.Е. Антикоагулянтная терапия для фибрилляции предсердий. / Р.Е. Баталов, И.В. Антонченко, С.В. Попов // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – № 14. – С. 905-909.

13. Баталов, Р.Е. Идиопатическая форма фибрилляции предсердий, воспаление и клинические результаты радиочастотной абляции / Р.Е. Баталов, Ю.В. Роговская, В.В. Рябов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12 (116). – С. 7-13.
14. Контрастированная магнитно-резонансная томография у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и предсердными тахиаритмиями / В.Ю. Усов, В.Е. Бабокин, Р.Е.Баталов и др.// Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12 (116). – С. 38-44.
15. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-пирфотехом, совмещенной с перфузионной сцинтиграфией миокарда, в оценке воспалительных изменений сердца у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий / С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, Р.Е. Баталов и др. // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №12. – С. 10-14.
16. Татарский, Б.А. Возможность применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов при проведении абляции по поводу фибрилляции предсердий // Б.А. Татарский, Р.Е. Баталов, С.В. Попов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 12 (116). – С. 85-95.
17. Use of autoleukocyte, labelled with ^{99m}Tc-exametazine for evaluation of inflammatory changes in myocardium / S.I. Sazonova, Y.B. Lishmanov, R.E. Batalov et al. // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1084. – P. 511-514.
18. Use of SPECT with ^{99m}Tc-Pyrophosphate combined with a perfusion myocardium scintigraphy in the evaluation of Inflammatory changes of the heart in patients with persistent atrial fibrillation / S.I. Sazonova, Y.B. Lishmanov, R.E. Batalov, et al. // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1084. – P. 523-526.
19. Rogovskaya, Y.V. Histopathologic, Immunohistochemical Features and Profile of Viral Antigens in Patients with Myocarditis / Y.V. Rogovskaya, R.E. Batalov, V.V. Rybov // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1084. – P. 447-452.
20. Оценка состояния здоровья пациентов с фибрилляцией предсердий в отдаленном периоде после процедуры радиочастотной эндокардиальной катетерной абляции по схеме "Лабиринт"/ М.Е. Протасов, Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29. – № 4. – С. 27-33.
21. Симпатическая иннервация сердца у пациентов с артериальной гипертонией и персистирующей фибрилляцией предсердий до и после радиочастотной абляции / И.В. Кистенева, Р.Е. Баталов, С.В. Попов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30 – № 1. – С. 36-40.
22. Значение процессов воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.А. Дедкова, И.В. Кологривова, Р.Е. Баталов и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30. – № 1. – С. 40-44.
23. Влияние электрофизиологических механизмов развития фибрилляции предсердий на объем оперативного вмешательства / Р.Б. Татарский, В.А. Родионов, Р.Е. Баталов и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30. – № 1. – С. 49-55.

24. Оценка развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией предсердий в отдаленном периоде после процедуры радиочастотной эндокардиальной катетерной аблации по схеме "Лабиринт" / М.Е. Протасов, Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30. – № 1. – С. 60-66.
25. Отдаленная эффективность и состояние здоровья пациентов с фибрилляцией предсердий после процедуры радиочастотной эндокардиальной катетерной аблации по схеме «Лабиринт» / М.Е. Протасов, Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин и др. // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 38. – С. 18-25.
26. Влияние эндокардиальной процедуры “Лабиринт” у пациентов с фибрилляцией предсердий на динамику показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса и факторов роста / Р.Е. Баталов, М.С. Хлынин, С.Ю. Усенков и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2015. – Т. 30. – № 3. – С. 13-18.
27. Определение эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с лейкоцитами, меченными ⁹⁹МТС-НМРАО, в диагностике миокардитов: сопоставление результатов сцинтиграфии и данных гистологического исследований / С.И. Сазонова, Ю.Н. Ильюшенкова, Р.Е. Баталов и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 4. – С. 29-34.
28. Возможности применения ОЭКТ С ⁹⁹МТС-лейкоцитами для выявления латентных воспалительных процессов в миокарде у больных с фибрилляцией предсердий / С.И. Сазонова, Ю.Б. Лишманов, Р.Е. Баталов и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5. – № 2. – С. 12-19.
29. Результаты хирургического лечения больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / Ю.И. Богданов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов, и др. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2016. – Т. 31. – №2. – С. 75-77.
30. Assessment of radiological techniques application possibility for non-invasive diagnostics of latent inflammatory processes in myocardium in patients with atrial fibrillation / S.I. Sazonova, J.N. Ilyushenkova, R.E. Batalov et al. // Annals of Nuclear Medicine. – 2016. – Vol.30. – №7. – P. 738-748.

Статьи в рецензируемых журналах, не входящих в перечень ВАК:

1. Особенности электрофизиологических процессов у пациентов с пароксизмальной и хронической формами фибрилляции предсердий / В.В. Алеев, С.В. Попов, Р.Е. Баталов и др. // Кардиология СНГ. – 2004. – Т. 2 – № 34. – С. 38-43.
2. Радиочастотная аблация истмус-зависимого трепетания предсердий у пациентов после хирургической коррекции пороков сердца с использованием флюороскопической методики / С.В. Попов, И.В. Антонченко, Р.Е. Баталов и др. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №2. – С.37-42.
3. Качество жизни у пациентов после катетерного лечения фибрилляции предсердий / С.В. Попов, И.В. Антонченко, Р.Е. Баталов и др. // Кардиология Узбекистана. – 2007. – № 3-4. – С. 15- 19.

4. Фибрилляция предсердий: абляция или нет? / С.В. Попов, И.В. Антонченко, Р.Е. Баталов и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17. – № 18. – С. 1108-1111.
5. Remote results of radio frequency ablation of accessory atrioventricular pathways in patients with atrial fibrillation / R. Batalov, I. Antonchenko, R. Kurbanov et al. // International Journal of Biomedicine. – 2010. – Vol. 1. – P. 24-27. .
6. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на электрофизиологические показатели у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / И.В. Антонченко, В.А. Родионов, Р.Е. Баталов и др. // Кардиология Узбекистана – 2010. - № 1. – С. 4-8.
7. Радиочастотная абляция дополнительных предсердно-желудочковых путей проведения у пациентов с фибрилляцией предсердий / Р.Е. Баталов, С.В. Попов, И.В. Антонченко и др. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2010. – №6. – С. 17-23.
8. Профилактическая терапия фибрилляции предсердий / Р.Е. Баталов, И.В. Антонченко, С.В. Попов и др. // Кардиология Узбекистана. – 2010. – № 2-3. – С.71-75.

Патенты:

1. Пат. 2437688 Российской Федерации, МПК: А61N 1/36 (2006.01) / Способ лечения постоянной формы фибрилляции предсердий трансвенозным эндокардиальным доступом / Р.Е. Баталов, С.В. Попов, И.В. Антонченко, Г.М. Савенкова, В.А. Родионов; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". №2010111195/14, заявл. 23.03.2010; опубл. 27.12.2011, Бюл. № 36. – 1-9 с.
2. Пат. 2581717 Российской Федерации, МПК А61В 5/055 (2006.01), А61К 49/06 (2006.01) / Способ отбора пациентов с фибрилляцией предсердий на проведение процедуры сцинтиграфии миокарда для диагностики хронического латентного миокардита / С.И. Сазонова С.И., Ю.Н. Ильюшенкова, Ю.Б. Лишманов, С.М. Минин, Ю.В. Саушкина, А.В. Мочула, М.О. Гуля, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, И.В. Кистенева, Т.А. Шелковникова, Ю.В. Роговская, О.Н. Насанова; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". №2015103283/14, Заявл. 02.02.2015; опубл. 20.04.2016 Бюл. № 11. – 1-12 с.

Автор выражает искреннюю признательность профессорам С.В. Попову, Р.С. Карпову, д.м.н. С.И. Сазоновой, к.м.н. Т.Е. Сусловой, к.м.н. Ю.В. Роговской, к.ф.н. А.М. Гусаковой, а также близким родственникам, друзьям и коллегам, без поддержки которых выполнение данной работы было бы невозможным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВ	– атриовентрикулярный
АГ	– артериальная гипертензия
БСЖК	– сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты
ВГЧ	– вирус герпеса человека
ВПВ	– верхняя полая вена
ВПГЧ	– вирус простого герпеса человека
ВЭБ	– вирус Эпштейна-Барра
ГС	– ганглионарное сплетение
ГБ	– гипертоническая болезнь
ЗС	– задняя стенка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1 β	– интерлейкин-1 β
ЛВ	– легочная вена(ы)
ЛП	– левое предсердие
МНУП	– мозговой натрийуретический пептид
МПП	– межпредсердная перегородка
ММП	– матриксная металлопротеиназа
НУП	– натрийуретический пептид
ПП	– правое предсердие
ППТ	– площадь поверхности тела
ПНУП	– предсердный натрийуретический пептид
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РЧА	– радиочастотная абляция
СН	– сердечная недостаточность
СР	– синусовый ритм
СРБ	– С-реактивный белок
ТИМП	– тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ
ТП	– трепетание предсердий
ТФР- β 1	– тканевой фактор роста- β 1
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭКС	– электрокардиостимуляция/электрокардиостимулятор
ЭМБ	– эндомиокардиальная биопсия
ЭхоКГ	– эхокардиография
ФВ	– фракция выброса
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ФП	– фибрилляция предсердий
ФРФ	– фактор роста фибробластов
ЭКС	– электрокардиостимулятор

Научное издание

Баталов Роман Ефимович

**Клинико-патогенетические подходы в интервенционном лечении
фибрилляции предсердий**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 18.02.2017. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.
Тираж 150 экз. Заказ № 33.

Название типографии
Контакты типографии:
Адрес
Телефон
Ел почта
Сайт (при наличии)