

На правах рукописи

Богданов Юрий Игоревич

**Клиническая оценка комбинированной этапной радиочастотной абляции
фибрилляции предсердий при многососудистом поражении коронарного
русла**

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

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

Научный руководитель:

Вечерский Юрий Юрьевич,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Матюшин Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра кардиологии и функциональной диагностики института последиplomного образования, заведующий

Зенин Сергей Анатольевич, д-р мед. наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Защита состоится «___»_____2019 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» <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___»_____2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук



Гракова
Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца, которое характеризуется ухудшением гемодинамики и наличием грозных осложнений (Wu J.T., 2017). Распространенность этой аритмии при ишемической болезни сердца (ИБС) составляет 9% (Wolf P.A., 1991). Хотя доля лиц с ФП, идущих на хирургическую реваскуляризацию, составляет всего 7%, но с учетом большого количества производимых хирургических вмешательств на коронарных артериях в абсолютных цифрах эта проблема касается десятков тысяч пациентов (Amin A., 2016). Кроме того, известно, что изолированная прямая реваскуляризация миокарда сама по себе не устраняет ФП, а напротив, у пациентов, не имевших аритмии до вмешательства, в послеоперационном периоде зачастую возникают пароксизмы ФП (25%) (Mariscalco G., 2008). Сохранение ФП после операции отягощает состояние больных, ухудшает гемодинамику, нарушает работу коронарных шунтов и является причиной эмболических осложнений, снижает качество жизни (Shin H., 2003). Между тем количество рандомизированных исследований по изучению эффективности радиочастотной аблации (РЧА) ФП у больных с коронарной реваскуляризацией, в отличие от митральных пороков, чрезвычайно ограничено (Gaita F., 2008). Кроме того, в литературе отсутствует единое мнение об оптимальной общепринятой методике аблации для больных с коронарным шунтированием. Одной из главных проблем аритмологии остается достижение и сохранение трансмуральности воздействия. В этой связи возможность проведения раннего внутрисердечного электрофизиологического исследования (ВСЭФИ) и дополнительного радиочастотного воздействия приобретает особую ценность (Calkins H., 2017). Большой клинический интерес представляют пациенты с ФП, перенесшие изолированное коронарное шунтирование в анамнезе с последующей катетерной аблацией в различные сроки после прямой реваскуляризации. Результаты эндокардиального лечения ФП этой группы пациентов практически не обсуждаются в литературе. С точки зрения современной теории возникновения ФП актуален вопрос о причинах электрофизиологических изменений в миокарде предсердий у пациентов с ИБС и связи этих изменений с морфологическими свойствами тканей. В литературе большинство описанных морфологических изменений неспецифичны, а наиболее часто встречающимися находками являются включения амилоида и выраженная степень фиброзных изменений (Митрофанова Л.Б., 2011). Следует отметить, что подавляющее большинство морфологических исследований было проведено с участием разнородных групп пациентов. Поэтому оценка морфологических изменений миокарда у пациентов с ИБС и ФП остается актуальной задачей.

Степень разработанности темы исследования

Особенности операции коронарного шунтирования не предполагают широкого вскрытия левых и правых отделов сердца, что диктует необходимость разработки приемлемых эффективных подходов к аблации у данной категории больных. Согласно экспертному консенсусу HRS/EHRA/ECAS по катетерной и хирургической аблации ФП 2017 года рекомендуется выполнять аблацию ФП при

операциях с «закрытым» предсердием, не требующую широкого вскрытия полостей сердца, таких как коронарное шунтирование и протезирование аортального клапана. Востребованность подобных оптимизированных методик РЧА у пациентов с ИБС подтверждается тем фактом, что в настоящее время только 27% больных с ФП, идущих на операцию коронарного шунтирования, получают дополнительно этот вид лечения (Ad N., 2012). Однако сама по себе эпикардальная биполярная абляция не гарантирует полной электрической изоляции легочных вен (ЛВ). В ряде исследований при проведении ВСЭФИ в раннем послеоперационном периоде было выявлено восстановление проведения в ЛВ до 70% (Kurfist V., 2014). Гибридные и миниинвазивные вмешательства последних лет по поводу изолированной ФП показали впечатляющую эффективность комбинированного использования эпикардальной и эндокардиальной абляции при одновременном снижении травматичности и объема воздействия (Gelsomino S., 2014). Сочетание таких преимуществ, как доказанная эффективность эпикардального метода абляции и широкие диагностические и лечебные возможности эндокардиальных технологий, позволяет надеяться на достижение нового качественного уровня лечения ФП у пациентов с ИБС (Jasbir S., 2016). Остается вопрос, насколько приемлемым и эффективным будет использование сочетания эпикардальных и эндокардиальных методов абляции ФП (комбинированная абляция) у пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования?

Цель исследования

Оценить раннюю и отдаленную эффективность эпикардальной биполярной, эндоваскулярной и комбинированной стратегии радиочастотной абляции персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарного русла.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эффективности комбинированной этапной абляции ФП у пациентов с фибрилляцией предсердий и многососудистым поражением коронарного русла в течение 12 месяцев после операции коронарного шунтирования.
2. Оценить сохранение двунаправленного блока проведения по данным электрофизиологического исследования после биполярной эпикардальной абляции в госпитальном периоде.
3. Изучить эффективность катетерной абляции у пациентов с ИБС и изолированным коронарным шунтированием в анамнезе.
4. Изучить морфологическое состояние миокарда ушка левого предсердия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с фибрилляцией предсердий.

Научная новизна исследования

1. Впервые на основе данных, полученных в проспективном рандомизированном исследовании, выполнен анализ ранних и годовых результатов комбинированной абляции персистирующей ФП у больных с коронарным шунтированием по поводу многососудистого атеросклероза коронарных артерий.

2. Показана электрофизиологическая динамика сохранения электрической изоляции ЛВ после эпикардальной аблации ФП у пациентов с ИБС и прямой реваскуляризацией миокарда в госпитальном периоде.

3. Показана возможность индивидуального определения количества аппликаций радиочастотной энергии при эпикардальной биполярной изоляции ЛВ во время коронарного шунтирования.

4. Впервые на гистологическом материале миокарда ушка левого предсердия пациентов с ишемической болезнью сердца выявлены морфологические особенности при фибрилляции предсердий в виде доминирующего перинуклеарного отека и увеличения паренхиматозно-стромального отношения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании эффективности и безопасности применяемой комбинированной эпи- и эндокардиальной аблации ФП у пациентов с ИБС, что позволит увеличить применимость сочетанных операций коронарного шунтирования и радиочастотной аблации.

Практическая значимость состоит в том, что получены доказательства целесообразности использования комбинированной аблации ФП у пациентов с ИБС и коронарным шунтированием для повышения эффективности лечения ФП и снижения объема интраоперационного воздействия.

Получены новые морфологические данные о состоянии миокарда ушка левого предсердия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий.

Методология и методы исследования

В качестве методологической и теоретической основы диссертационного исследования были взяты труды отечественных и зарубежных ученых по интервенционной аритмологии, посвященные проблемам лечения ФП, методам эпикардальной биполярной и катетерной радиочастотной аблации. Между мартом 2014 г. и апрелем 2018 г. 60 пациентам проведено сочетанное вмешательство – коронарное шунтирование и радиочастотная аблация. Показаниями к сочетанной процедуре была симптомная, резистентная к медикаментозной терапии персистирующая ФП в соответствии с рекомендациями АСС/АНА по коронарному шунтированию. Пациентам, включенным в исследование, выполнялась биполярная эпикардальная аблация и катетерная эндокардиальная аблация ФП с использованием электроанатомической навигационной системы картирования. Для решения поставленных задач проводились клинические, морфологические и инструментальные исследования на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ и Сибирского государственного медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сочетание эпикардальной радиочастотной аблации в объеме изоляции ЛВ и фрагментации левого предсердия (ЛП) во время коронарного шунтирования с ранним послеоперационным ВСЭФИ электрической изоляции и устранением резидуальных источников аритмии является безопасным способом лечения персистирующей ФП у пациентов с ИБС и позволяет значительно повысить

эффективность восстановления синусового ритма по сравнению с контрольной группой без эндокардиальной процедуры.

2. Биполярная эпикардиальная абляция устьев ЛВ с подтвержденным блоком проведения во время хирургической операции полностью не устраняет проведение изолированной области в раннем послеоперационном периоде.

3. Особенностью морфологической картины ушка ЛП у пациентов с ИБС и персистирующей формой ФП является внутриклеточный отек и увеличение паренхиматозно-стромального отношения.

Степень достоверности результатов

Достаточное количество клинических наблюдений (91 пациент) морфологического материала (биоптаты 24 пациентов), дизайн исследования (проспективное одноцентровое рандомизированное) и научный анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки позволяют обосновать достоверность выводов и рекомендаций.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации были доложены и обсуждались:

- на XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015);
- XII международном конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2016);
- XVI ежегодном научно-практическом форуме молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной кардиологии» с конкурсом работ молодых ученых (г. Томск, 2016);
- IX научных Мешалкинских чтениях (г. Новосибирск, 2016);
- международном конгрессе «Кардиостим» (г. Ницца, Франция, 2016);
- Национальном конгрессе кардиологов (г. Екатеринбург, 2016);
- XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2016);
- Всероссийской мемориальной конференции памяти академика В.В. Пекарского совместно с XVI ежегодным научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» и конкурсом молодых ученых (г. Томск, 2017);
- XXI ежегодной сессии Национального научно-практического центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2017);
- II Российском форуме по сердечной недостаточности и заболеваниям миокарда (Томск, 2017);
- VIII Всероссийском съезде аритмологов (г. Томск, 2019).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертации внедрены в клиническую практику отделений сердечно-сосудистой хирургии и хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Полученные данные используются в лечении и на практических занятиях учебно-методического отдела НИИ кардиологии Томского НИМЦ и Сибирского государственного медицинского университета.

Публикации

По результатам диссертационной работы опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Автор лично провел отбор пациентов в исследование, занимался ведением больных перед операцией и в послеоперационном периоде, выполнил статистическую обработку данных и интерпретацию полученных результатов, участвовал в интраоперационном ЭФИ. Результаты работы представлены автором в виде статей, устных и стендовых докладов на ведущих российских и международных кардиологических конгрессах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 133 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, включая описание результатов собственного исследования и их обсуждение, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 18 рисунками, содержит 25 таблиц. Список литературы включает 173 источника, из которых 28 отечественных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии» (директор – академик РАН С.В. Попов) с 2014 по 2018 год. Исследование отвечает стандартам Биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при НИИ кардиологии (протокол № 128 от 23 декабря 2014 г.). Включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

В исследование включен 91 пациент с ИБС и коронарным шунтированием. Шестьдесят пациентов с ФП и коронарным шунтированием вошли в одноцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности комбинированной аблации. У 23 пациентов проведен анализ эффективности эндокардиальной аблации в различные сроки после изолированной операции коронарного шунтирования без интраоперационного устранения ФП. В морфологической части работы исследовались интраоперационные биоптаты ушка ЛП, полученные от 24 пациентов. Из них 8 составили группу контроля без ФП и 16 – исследуемую группу из числа пациентов, вошедших в рандомизированную часть исследования.

Критерии включения в исследование:

- 1) ИБС с документированной персистирующей формой ФП;
- 2) показания к реваскуляризации миокарда и радиочастотной аблации;
- 3) согласие пациента на участие в исследовании;
- 4) анамнез аритмии более 6 месяцев.

Критерии исключения:

- 1) аневризма ЛЖ;
- 2) клапанное поражение;
- 3) фракция выброса ЛЖ менее 40%;
- 4) острый коронарный синдром;
- 5) наличие тромба в ушке ЛП;
- 6) противопоказания к приему антикоагулянтов;
- 7) спаечный процесс в перикарде.

Персистирующая форма ФП определена как аритмия, не купирующаяся самостоятельно, продолжительностью более 7 дней, требующая медикаментозной или электрической кардиоверсии.

Первичное обследование включало: клинический осмотр, стандартные лабораторные тесты, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ), чреспищеводную ЭхоКГ и коронарографию.

К первичной конечной точке отнесены успех процедуры и крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события: смерть от всех причин, инфаркт миокарда, тромбоэмболические осложнения.

Вторичные конечные точки: повторные госпитализации, рецидивы ФП, возврат стенокардии в течение 12 месяцев.

Шестьдесят пациентов с ФП и показаниями к коронарному шунтированию случайным образом были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 30 пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование в сочетании с эпикардальной аблацией в объеме изоляции устьев ЛВ, фрагментации задней стенки ЛП и окклюзии ушка ЛП, а через 14–21 день проведено ВСЭФИ и при необходимости радиочастотное воздействие в левом предсердии. У части пациентов этой группы проводился забор биоптатов ушка левого предсердия (8 пациентов).

Во вторую группу вошли 30 пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование и эпикардальная аблация в объеме изоляции устьев ЛВ, фрагментации задней стенки ЛП и окклюзии ушка ЛП без проведения ВСЭФИ. У них также проводился забор биоптатов ушка левого предсердия (8 пациентов).

Отдельную группу составили 23 пациента, которым ранее выполнено коронарное шунтирование без устранения ФП и дальнейшая эндокардиальная катетерная радиочастотная антральная изоляция легочных вен и задней стенки ЛП спустя $27,2 \pm 19,7$ мес (1–48 мес) после операции. Также была сформирована контрольная группа из 8 пациентов с коронарным шунтированием без ФП для морфологического исследования.

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

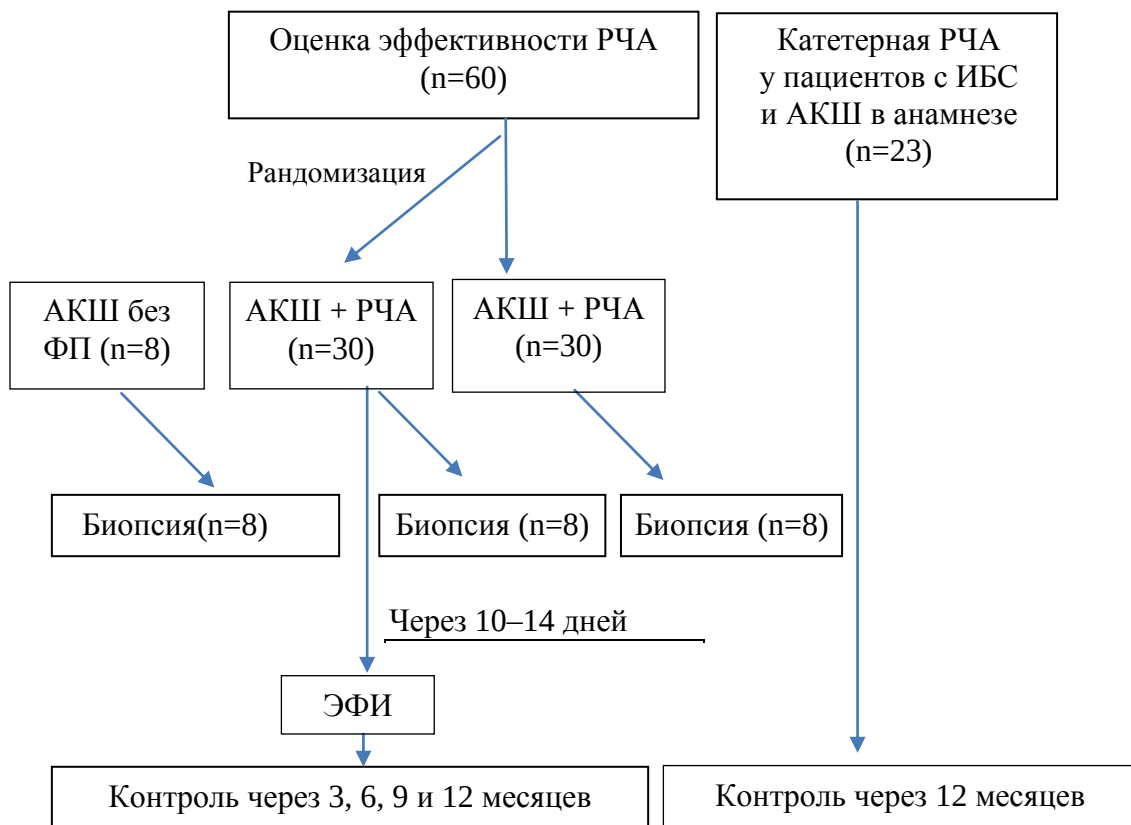


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для изучения морфологических особенностей миокарда была сформирована группа сравнения, в которую вошло 8 пациентов с ИБС без ФП.

Средний возраст пациентов составил $63,5 \pm 7,2$ года. На госпитальном этапе всем пациентам проводилось общеклиническое обследование: ЭКГ в 12 отведениях, клинический и биохимический анализ крови, трансторакальная эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография для исключения тромбов в ушке левого предсердия, коронарография.

Во всех группах пациенты имели различные сопутствующие заболевания. Они получали лечение по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и дислипидемии.

Методы исследования

Всем пациентам после госпитализации проводилось стандартное общеклиническое обследование, выявление жалоб, анамнеза и определение лабораторных показателей (общий анализ мочи, крови, биохимический анализ крови, коагулограмма), коронарография, регистрация ЭКГ в 12 отведениях, рентгенография органов грудной клетки, чреспищеводная и трансторакальная ЭхоКГ (рисунок 2).

После выписки из стационара пациенты приглашались на контрольные осмотры. Во время визита оценивался сердечный ритм, число госпитализаций и обращений за скорой медицинской помощью после операции, связанных с ФП. Оценивался функциональный класс стенокардии по Канадской классификации и

сердечной недостаточности по NYHA. Сердечный ритм оценивался по 24-часовому мониторингованию ЭКГ по методу Холтера через 12 месяцев.

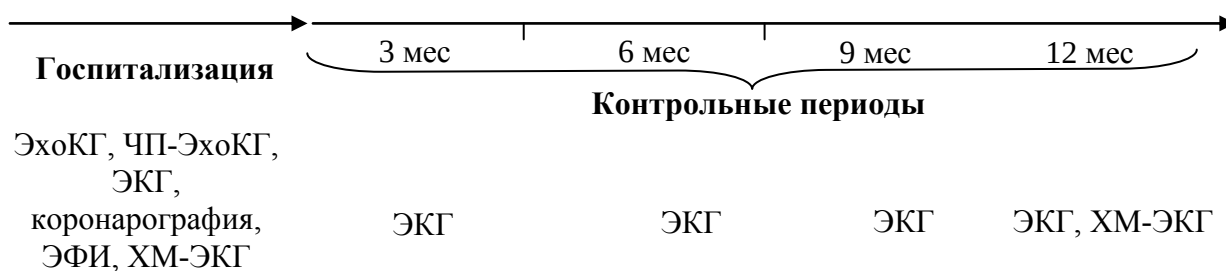


Рисунок 2 – Применяемые методы исследования за период наблюдения

Инструментальные методы исследования

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Philips HD15 из стандартных позиций с определением конечного диастолического объема левого желудочка, конечного систолического объема левого желудочка, фракции выброса, размера межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда левого желудочка и размеров левого предсердия. Фракция выброса оценивалась как отношение ударного объема к конечному диастолическому объему, выраженное в процентах. Фракция выброса измерялась в В-режиме и М-режиме. За референт принималась фракция выброса, рассчитанная в В-режиме. Индекс массы миокарда рассчитывался как отношение массы миокарда к площади поверхности тела, выраженное в г/м^2 . Площадь поверхности тела вычислялась по формуле Мостеллера. У всех больных определялись размеры ЛП из четырехкамерной позиции. Проводилась оценка функции аортального, митрального и трикуспидального клапанов. Среднее давление в легочной артерии измерялось по методу Kitabatake.

Суточное мониторирование ЭКГ по методу Холтера проводилось для выявления пароксизмов ФП и других тахикардий. Для этого применялась система суточного мониторирования ЭКГ MT-100 (Schiller, Швейцария) и Mars (GE, США). Анализ результатов исследования выполнялся по стандартному протоколу.

Гистологические методы исследования

Биоптаты ушка ЛП, полученные интраоперационно, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Затем обезживали в растворе на основе изопропилового спирта IsoPrep (БиоВитрум, Россия). Далее заливали в парафиновую среду HISTOMIX (БиоВитрум, Россия). Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм, полученные на микротоме МЗП-01 ТЕХНОМ, окрашивали: гематоксилином Гарриса и эозином (БиоВитрум, Россия), по Мэллори (Bio-Optica, Италия) для выявления фиброза; конго красным в модификации Хаймана (Bio-Optica, Италия) для обнаружения включений амилоида; Суданом III по О.В. Волковой и Ю.К. Елецкому для выявления липоматоза. Окрашенные препараты заключали в BioMaunt (Bio-Optica, Италия). Препараты изучали в световом микроскопе Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия), а также в поляризованном свете при помощи микроскопа Axio Imager A1 (Carl Zeiss,

Германия). Цифровые изображения препаратов были сделаны с помощью фотокамеры Canon G10 (Япония) и AxioCam 506 (Carl Zeiss, Германия).

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование и радиочастотная абляция аритмий

Эндокардиальное ЭФИ выполнялось на электрофизиологическом комплексе «Элкарт» («Электропульс», Россия). Трехмерное картирование осуществляли с применением электроанатомической навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster, США). Для абляции использовались следующие электроды: Celsius, NAVISTAR 4 mm, NAVISTAR DS 8 mm, NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm (Biosense Webster, США). Источником радиочастотной энергии служил генератор RF100-TZ («Электропульс», Россия). При подаче раствора для орошаемых катетеров применялся ирригационный насос COOLFLOW (Biosense Webster, США).

Антральная анатомическая изоляция легочных вен с использованием диагностического циркулярного электрода Lasso и системы CARTO 3

После пункции МПП в полость ЛП проводился абляционный картирующий электрод NAVISTAR. Применялись электроды различных типов: NAVISTAR 4 mm, NAVISTAR DS 8 mm, NAVISTAR THERMOCOOL 3,5 mm (Biosense Webster, США). С использованием системы электроанатомического картирования CARTO 3 выполнялась трехмерная реконструкция ЛП с определением анатомии ЛВ.

Используемые параметры радиочастотной энергии

При проведении РЧА использовались электроды 3,5 мм (NAVISTAR COOLFLOW), электроды с внешним орошением насосом COOLFLOW (Biosense Webster, США) со скоростью подачи раствора 2 мл/мин при картировании и 17 мл/мин при нанесении РЧ-воздействия. Насос, соединенный с генератором, запускался автоматически при включении последнего. На генераторе выставлялись следующие параметры: температура 50 °С, мощность 30–45 Вт. Воздействие проводилось под контролем мощности.

Биполярная эпикардиальная абляция фибрилляции предсердий во время коронарного шунтирования

Биполярная эпикардиальная радиочастотная абляция выполнялась с использованием радиочастотного компьютеризированного электродеструктора проводящих путей сердца ЭД-50-01-Биоток, регистрационное свидетельство № ФСР 2010/08597 от 17.08.2010, и биполярных эпикардиальных электродов Atricure Isolator Synergy OLL2.

Послеоперационное наблюдение за пациентами

Данные всех пациентов заносились в электронную базу. Все пациенты были оповещены о необходимости сообщать о возникновении пароксизмов аритмии или о других жалобах, а также осложнениях. Проводился контроль антикоагулянтной и антиаритмической терапии. В случае необходимости повторного вмешательства часть пациентов госпитализировали. Интервью пациентов проводилось очно или по телефону, данные суточного мониторинга или ЭКГ высылались по электронной почте. Эффективность лечения оценивалась также по субъективным критериям: общее самочувствие, жалобы. На протяжении всего периода

наблюдения регистрировались сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин.

Статистическая обработка материалов исследования

Количественные показатели представляли как среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$) или в виде $Me (Q_1; Q_3)$, где Me – медиана, $Q_1; Q_3$ – нижний и верхний квартили соответственно. Для доказательства не меньшей эффективности комбинированной радиочастотной аблации по сравнению с хирургической аблацией произведен расчет объема выборки. Для определения объема выборки были взяты результаты исследований, упомянутых в литературном обзоре. При статистической мощности 0,8 и уровне значимости 5% исследование должно включать не менее 29 пациентов в каждой группе. Для проверки данных на соответствие нормальному закону распределения использовался критерий Шапиро – Уилка. Большинство показателей не имело нормального распределения, поэтому использовались непараметрические методы. Для сравнения трех выборок между собой применялся критерий Краскела – Уоллиса с последующим множественным сравнением средних рангов в группах. Для оценки различий по качественным признакам применялся метод «хи-квадрат». Для установления связи между качественными признаками использовался анализ соответствий. Эффективность оценивали методом Каплана – Мейера. Для определения предикторов неэффективности лечения применялся регрессионный анализ Кокса. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости p меньше 0,05. Все статистические расчеты проводились с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВСЭФИ в послеоперационном периоде у пациентов первой группы

Всем пациентам первой группы выполнено внутрисердечное электрофизиологическое исследование с трехмерной реконструкцией ЛП. ВСЭФИ проводилось в среднем через $16,8 \pm 4,5$ суток после операции коронарного шунтирования и эпикардальной биполярной радиочастотной антральной изоляции ЛВ едиными коллекторами, изоляции ушка ЛП и фрагментации левого предсердия по схеме box lesion.

Послеоперационное ЭФИ в первой группе пациентов выявило отсутствие двунаправленного блока проведения в ЛВ у 19 (63,4%) пациентов.

У 3 (10%) пациентов в ходе картирования была обнаружена предсердная тахикардия вокруг кольца митрального клапана. На рисунке 3 представлена электрограмма (ЭГ) левопредсердной тахикардии в области митрального истмуса. Тахикардия была устранена аппликациями радиочастотной энергии мощностью 45 Вт с температурой 50 °С.

По результатам картирования ЛП выявлено восстановление проведения в ЛВ: у 5 (26,3%) пациентов восстановление проводимости выявлено в одну ЛВ; у 4 (21%) пациентов – во все ЛВ; у 6 (31,5%) пациентов – в 2 ЛВ и еще у 4 (21%) – в 3 ЛВ. Из 4 пациентов с восстановленным проведением во все ЛВ только у одного за период наблюдения в течение 12 мес была выявлена ФП. Наиболее

часто восстановление проведения регистрировалось в нижнюю правую ЛВ – у 15 (78,9%) пациентов.

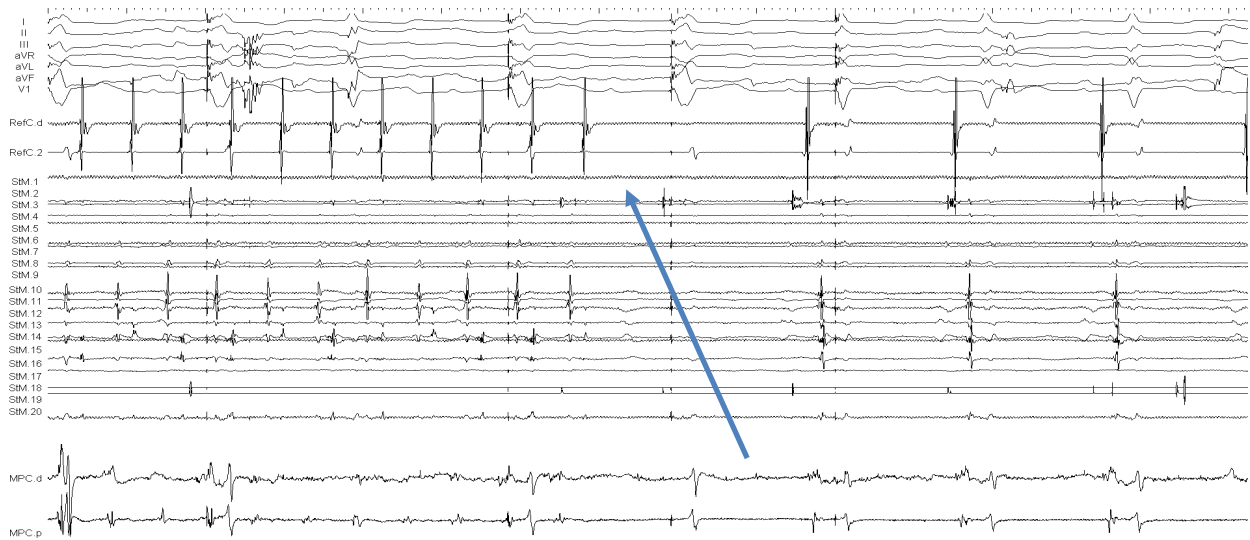


Рисунок 3 – Фрагмент ВСЭФИ. Левопредсердная тахикардия с наиболее ранней активацией в области митрального истмуса и ее устранение (указано стрелкой, обозначения сохранены)

На рисунке 4 представлен фрагмент ВСЭФИ у пациента после эпикардиальной биполярной радиочастотной абляции. При картировании ЛП была обнаружена предсердная тахикардия из правой нижней ЛВ с местом «выхода» на нижнем полюсе правой нижней ЛВ. Предсердная тахикардия устранена тремя аппликациями радиочастотной энергии мощностью 45 Вт с температурой 50 °С.

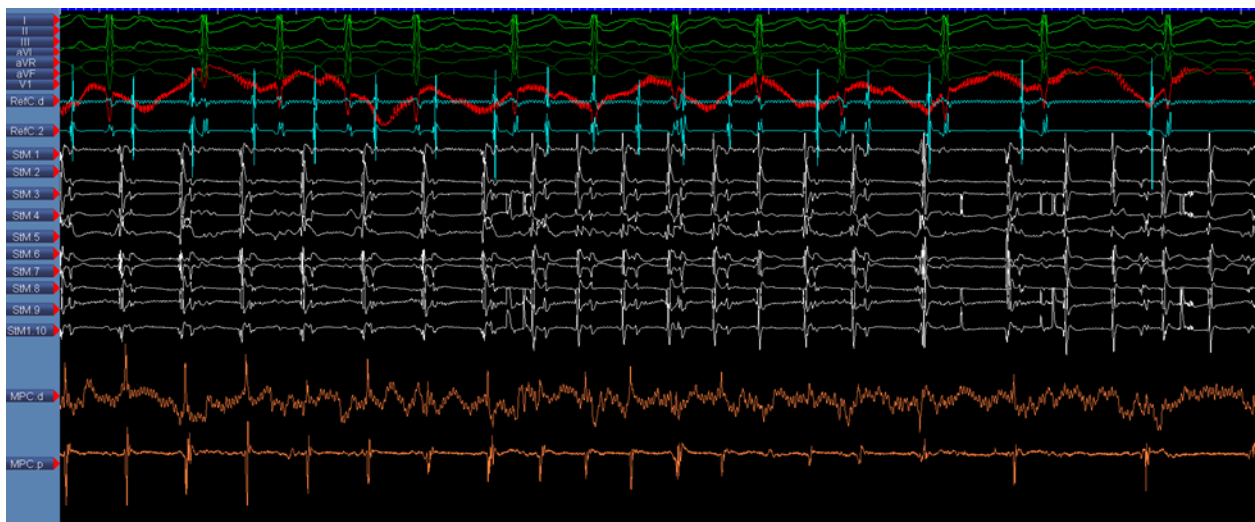


Рисунок 4 – Фрагмент ВСЭФИ. Предсердная тахикардия из области нижнего полюса правой нижней ЛВ. (Обозначения сохранены)

У 11 (36,6%) пациентов документирована полная изоляция ЛВ.

Из 19 пациентов с неполной изоляцией ЛВ рецидивы ФП перед проведением ЭФИ зарегистрированы у 8 (42,1%). У 11 пациентов с полной изоляцией ЛВ рецидивы ФП перед ВСЭФИ не возникали.

Все 11 пациентов с полной изоляцией легочных вен на госпитальном этапе не имели рецидивов ФП после ВСЭФИ. При дальнейшем наблюдении в течение 12 мес за этими пациентами у одного (9%) зарегистрирован рецидив ФП.

Во всех случаях при обнаружении зон с восстановлением проведения в ЛВ осуществляли поиск мест «входа» и «выхода» в ЛВ, куда наносились аппликации до достижения блокады проведения (рисунок 5), а также дополнительно выполнялась изоляция ЛВ.

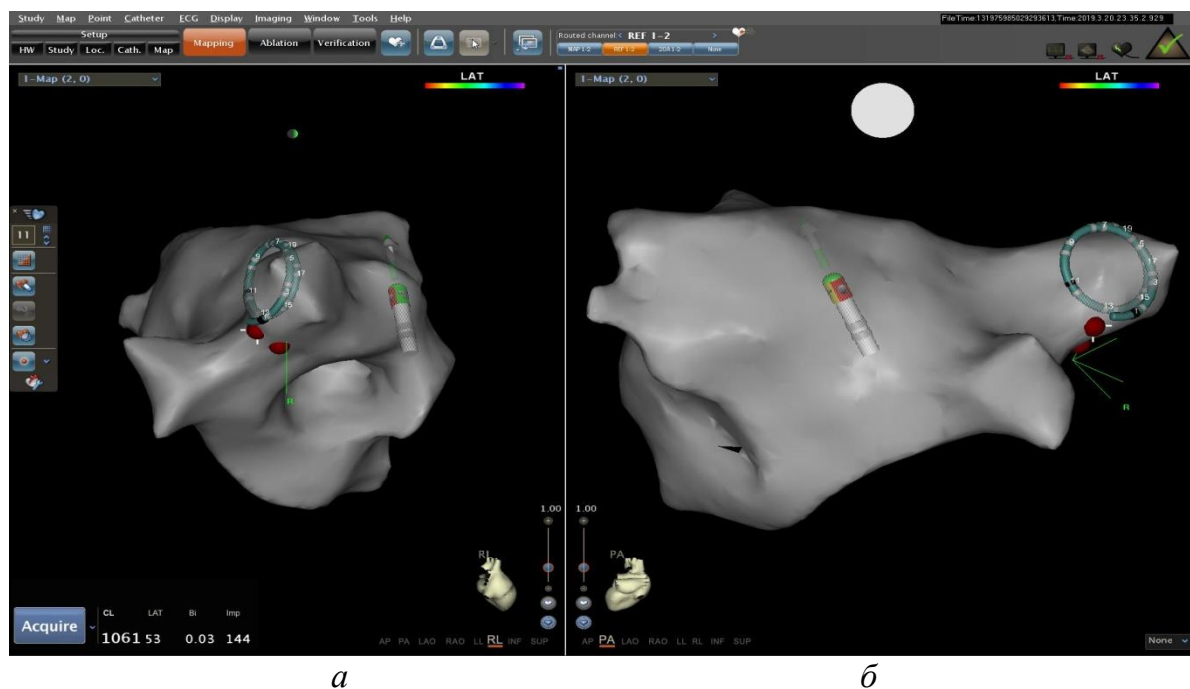


Рисунок 5 – Трехмерная реконструкция ЛП: а – вид справа; б – вид сзади.
Две РЧ-аппликации в области восстановленного проведения в правой верхней ЛВ

Время рентгеноскопии составило $7,2 \pm 3,4$ мин. Общая продолжительность процедуры ВСЭФИ и РЧА составила $54,2 \pm 10,7$ мин.

Таким образом, выполнение ВСЭФИ в раннем послеоперационном периоде позволило выявить отсутствие двунаправленного блока проведения в ЛВ у части пациентов. Именно ВСЭФИ с возможностью нанесения точечных аппликаций радиочастотной энергии позволяет обнаружить проблемные зоны после эпикардиальной биполярной радиочастотной абляции, а также устранить их путем нескольких аппликаций.

По результатам проведенного исследования через 12 мес наблюдения эффективность комбинированной этапной абляции в первой группе составила 93,3 %, что выше, чем при эпикардиальной биполярной абляции (рисунок 6). При сравнении групп между собой была получена статистически значимая разница в эффективности лечения ($p=0,019$).

Наименьшая частота развития рецидивов ФП на госпитальном этапе была в группе комбинированной этапной абляции и составила 26,6% (8 пациентов) по сравнению со второй группой (10 пациентов – 33,3%) ($p>0,05$).

Анализ конечных точек исследования не показал статистически значимых различий между группой комбинированной абляции и контрольной группой по летальности, инфаркту миокарда и неврологическим осложнениям. В группе

комбинированной аблации частота повторных госпитализаций оказалась выше, однако статистически значимых различий по этому показателю не выявлено. Частота возврата стенокардии была выше во второй группе пациентов ($p>0,05$).

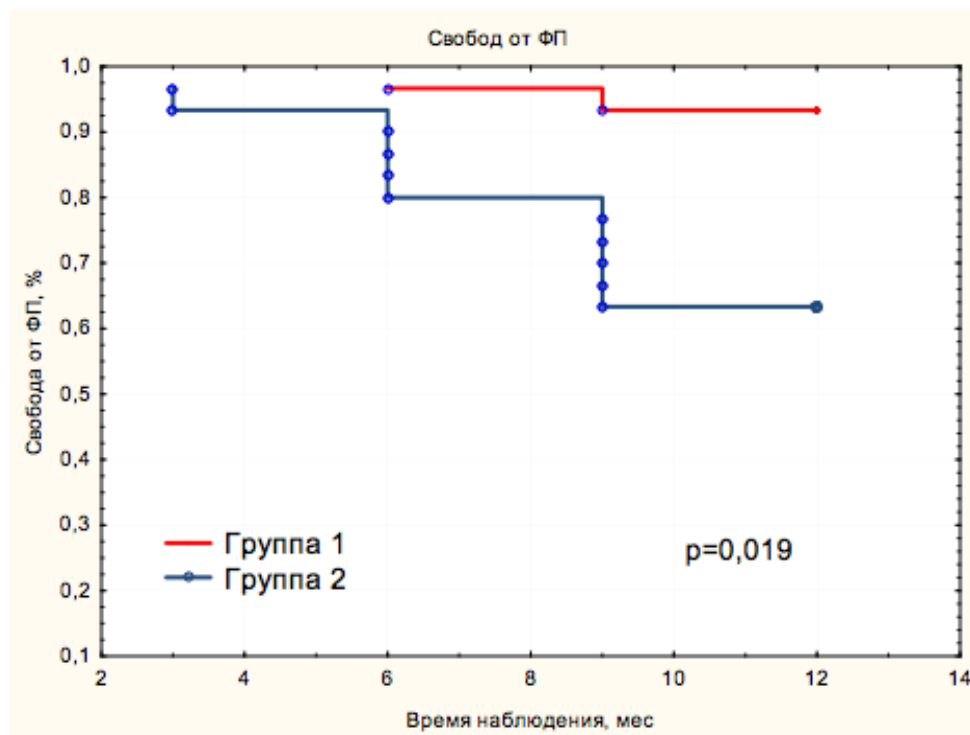


Рисунок 6 – Годовые результаты эффективности радиочастотной аблации в 1-й и 2-й группе (график Каплана – Мейера)

Предикторы рецидивов ФП

Для оценки предикторов рецидивов ФП использовались следующие показатели: возраст, ПИКС, СД, ФК стенокардии, ФК СН, анамнез ФП, ФВ, количество шунтов, анамнез ИБС, Syntax score, время ИК, время окклюзии аорты, размер ЛП.

При помощи регрессионного анализа Кокса выявлено, что время окклюзии аорты более 63 мин (отношение шансов [ОШ]=1,05; 95% доверительный интервал [ДИ]=1,007–1,098; уровень достоверности $p=0,02$) и размер ЛП более 48,5 мм (ОШ=1,10; ДИ=95% 1,007–1,202; уровень достоверности $p=0,03$) являются независимыми предикторами рецидивов ФП. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Предикторы рецидивов ФП

Показатели	ОШ	95% дов. интервал для ОШ		р
		Нижняя	Верхняя	
Возраст	0,965	0,900	1,034	0,31
Возраст > 55 лет	1,058	0,132	8,465	0,95
Возраст > 60 лет	1,060	0,187	6,022	0,94
ПИКС	1,347	0,526	3,446	0,53
СД	0,588	0,207	1,672	0,31
Функциональный класс стенокардии	0,583	0,230	1,479	0,25
Функциональный класс СН	0,553	0,176	1,734	0,31

Показатели	ОШ	95% дов. интервал для ОШ		p
		Нижняя	Верхняя	
Анамнез ФП	1,063	0,817	1,382	0,64
Фракция выброса	1,028	0,955	1,107	0,46
Количество шунтов	0,953	0,409	2,222	0,91
Анамнез ИБС	0,991	0,884	1,110	0,87
Syntax score	0,971	0,605	1,560	0,90
Время искусственного кровообращения	0,991	0,964	1,018	0,49
Время окклюзии аорты	1,051	1,007	1,098	0,02
Размер ЛП	1,100	1,007	1,202	0,03

Таким образом, из всех включенных в анализ показателей только время окклюзии аорты более 63 мин и размер ЛП более 48,5 мм являются независимыми предикторами рецидивов ФП в отдаленном периоде.

Эндокардиальная абляция у больных с изолированным коронарным шунтированием в анамнезе

Как известно, только у 27% пациентов с ФП во время коронарного шунтирования выполняется одномоментная коррекция аритмии. Именно у этой когорты пациентов катетерная абляция остается единственно возможным вариантом немедикаментозного лечения ФП. Поэтому мы поставили задачу оценить эффективность катетерной абляции в лечении пациентов с ФП после операции изолированного коронарного шунтирования.

В группу исследования вошли 23 пациента с персистирующей ФП.

Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 7,5$ года. Всем пациентам выполнена прямая реваскуляризация миокарда. Из них I ФК был у 20 (86,9%) пациентов, II ФК – у 3 (13,1%) пациентов. Среднее время с момента появления первых симптомов ИБС составляло $8,6 \pm 3,9$ года. Среднее количество пораженных артерий – $2,8 \pm 0,8$. Средний балл по шкале Syntax составлял $27,1 \pm 2,3$. У 3 пациентов имелось поражение ствола левой коронарной артерии. Инфаркт миокарда ранее перенесли 6 (26,0 %) пациентов.

Пациентам выполнялась прямая реваскуляризация миокарда в разные сроки в анамнезе. Среднее количество шунтируемых сосудов составило $2,7 \pm 0,7$. Спустя $27,2 \pm 19,7$ мес (1–48 мес) после реваскуляризации миокарда выполнялась катетерная РЧА в условиях рентгеноперационной.

С использованием системы электроанатомического картирования CARTO 3 выполнялась трехмерная реконструкция ЛП с определением анатомии ЛВ. Абляционным электродом NAVISTAR THERMOCOOL последовательно наносились РЧ-аппликации с отступом 5–10 мм от устьев ЛВ до достижения полной электрической изоляции. Также наносились аппликации по задней стенке ЛП до её полной изоляции.

У всех больных на момент окончания процедуры был восстановлен синусовый ритм. У 2 пациентов, помимо ФП, имелось трепетание предсердий 1-го типа. Этим пациентам выполнялась абляция кавотрикуспидального истмуса сердца с документированной блокадой проведения (рисунок 7).

Абляция митрального истмуса (рисунок 8) выполнена у 5 (21,7%) пациентов.

Сердечный ритм оценивался через 12 мес с привлечением стандартных диагностических методов ЭКГ и суточного холтеровского мониторингирования.



Рисунок 7 – Фрагмент ВСЭФИ. Тестирование блока проведения в области правого истмуса. Стимуляция с коронарного синуса. (Обозначения сохранены)

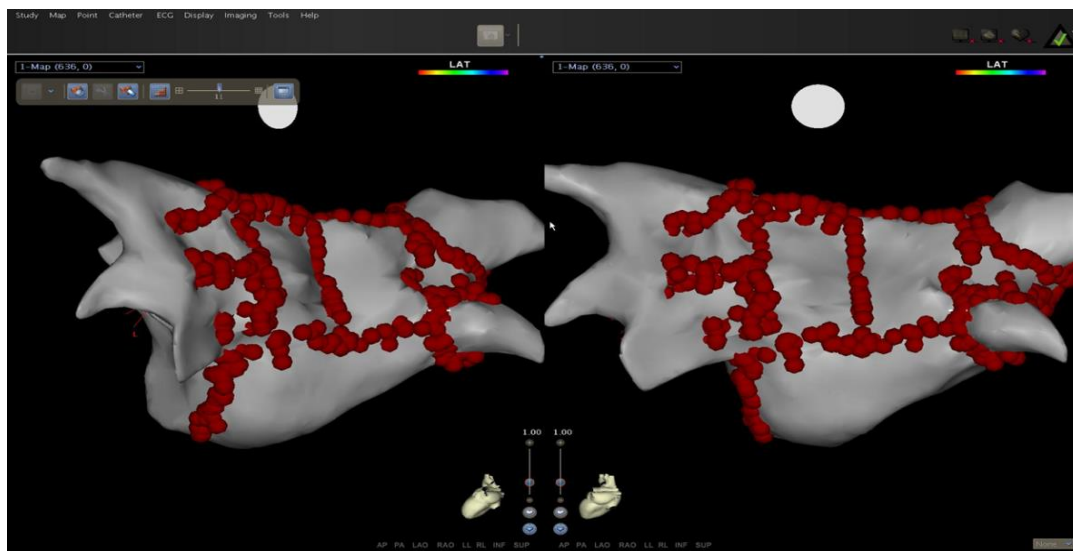


Рисунок 8 – Трехмерная реконструкция ЛП (вид сзади). Изоляция задней стенки ЛП и митрального истмуса

За 12 мес наблюдения синусовый ритм сохранился у 11 из 23 пациентов (47,8%). За весь период случаев возвратной стенокардии выше II ФК и крупных сердечно-сосудистых событий не выявлено. У одного пациента по причине частых, трудно курируемых пароксизмов ФП потребовалась госпитализация и повторная катетерная абляция.

Морфологические изменения миокарда ушка левого предсердия у пациентов с ИБС и фибрилляцией предсердий

В данный раздел исследования включены 24 пациента с ишемической болезнью сердца, из них 8 составили группу сравнения без ФП. Всем пациентам проводилась операция коронарного шунтирования в условиях искусственного

кровообращения и забор биоптатов ушка ЛП. Во всех случаях биопсийный материал забирался до начала кардиоплегии, тем самым исключалось воздействие аноксии на морфологические изменения. Пациентам с ФП выполнялась хирургическая коррекция аритмии в объеме эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен, задней стенки и ушка левого предсердия.

При микроскопическом исследовании препаратов ушка ЛП в группе больных без ФП наблюдали участки утолщений и истончений в эндокарде на протяжении всего среза.

В миокарде ушка ЛП пациентов с фибрилляцией регистрировали изменения, аналогичные изменениям миокарда ушка ЛП пациентов без фибрилляции предсердий, однако эти изменения были более выражены. В единичных случаях наблюдались двоядерные кардиомиоциты (КМЦ), очаги деструкции КМЦ (2 из 16), вакуолизация ядер КМЦ и в 1 случае из 16 – липофусциноз. Также отмечали выраженный перинуклеарный отек в КМЦ. Изменения в сократительном аппарате КМЦ также были аналогичны в обеих группах, но при наличии ФП более выражены. При микроскопии в поляризованном свете наблюдались как сегментарные контрактурные изменения I–III степени, выраженные во всем миокарде, так и субсегментарные контрактуры, наблюдаемые в основном субэндокардиально. В строме миокарда присутствовали жировые клетки вокруг сосудов (9 из 16) и между пучками КМЦ (9 из 16). Мелкие сосуды были расширены, часть из них полнокровна и деформирована. Капилляры сильно извиты и полнокровны. Также наблюдалось увеличение доли коллагеновых волокон вокруг сосудов и интерстициальный отек. Окраска Конго красным не выявила наличия амилоида в сосудах или паренхиме, что было подтверждено при микроскопии в поляризованном свете. При окраске Суданом III установили отсутствие жировой дистрофии в КМЦ. При окраске по Мэллори обнаружен единичный фокус мелкоочагового фиброза (1 из 16).

Эпикард также различался на всем протяжении среза за счет большого количества жировой ткани. Сосуды среднего диаметра расширены, запустевшие. Капилляры и мелкие артериолы полнокровны.

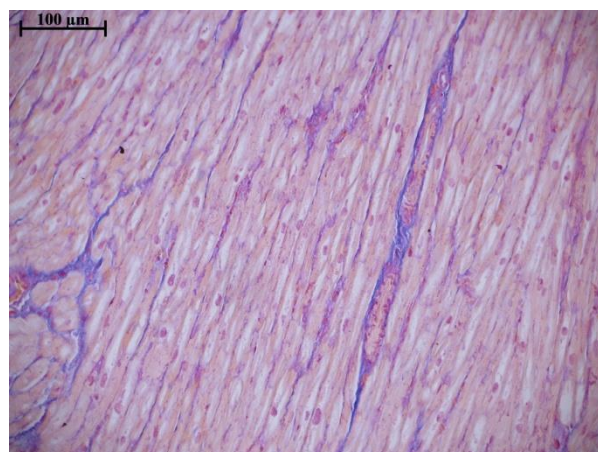
При статистической обработке численных данных морфометрии были рассчитаны медиана и межквартильные интервалы удельных объемов (УО) структурных элементов стенки ушка ЛП, паренхиматозно-стромальное отношение (ПСО) (таблица 2).

Из приведенных в таблице данных видно, что между группами сравнения более значимые различия наблюдаются в таких параметрах, как перинуклеарный и интерстициальный отек, что показано на рисунке 9. Эти изменения, вероятно, связаны с перераспределением жидкости.

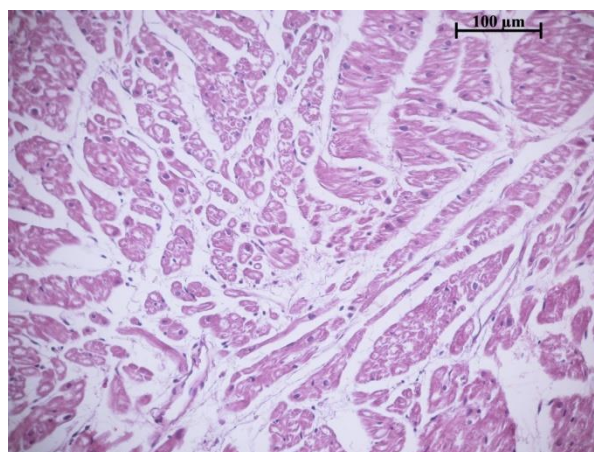
Таким образом, в группе без фибрилляции предсердий наиболее выражено внеклеточное накопление жидкости. В группе с фибрилляцией предсердий жидкость накапливалась преимущественно внутри клеток. Несмотря на небольшие различия параметров сравнения, ПСО в группе с фибрилляцией предсердий был больше. Увеличение ПСО в 1,6 раза, по нашему мнению, обусловлено тенденцией к росту УО паренхимы и уменьшению УО стромы, тогда как в группе без фибрилляции предсердий наблюдалось уменьшение УО паренхимы и увеличение УО стромы.

Таблица 2 – Показатель удельного объема компонентов стромы и паренхимы миокарда ушка ЛП и ПСО

Показатель		Группа с ФП	Группа без ФП	p
Удельный объем, мкм ³	Цитоплазма КМЦ	0,69 (0,634; 0,750)	0,66 (0,583; 0,736)	0,47
	Ядра КМЦ	0,05 (0,031; 0,061)	0,04 (0,020; 0,056)	0,22
	Перинуклеарный отек в КМЦ	0,11 (0,065; 0,148)	0,08 (0,046; 0,120)	0,01
	Коллагеновые волокна	0,03 (0,021; 0,042)	0,04 (0,028; 0,058)	0,01
	Сосуды	0,05 (0,031; 0,066)	0,06 (0,037; 0,080)	0,05
	Интерстициальный отек	0,03 (0,000; 0,124)	0,08 (0,025; 0,174)	0,012
ПСО		8,4	5,2	0,001
Примечание – Использовался непараметрический критерий Манна – Уитни				



а



б

Рисунок 9 – Выраженный внутриклеточный отек и гипертрофия КМЦ ушка левого предсердия у пациента с ФП, окраска по Мэллори, увеличение 200 (а); выраженный интерстициальный отек КМЦ ушка левого предсердия пациента без ФП, окраска гематоксилин-эозином, увеличение 200 (б)

Обнаруженный при ФП внутриклеточный отек, вероятнее всего, связан с повышением проницаемости клеточной мембраны и ее частичным разрушением, что может затруднять проведение электрического импульса при ФП. В проведенном исследовании изучено состояние сократительного аппарата КМЦ в поляризационном свете, что подтвердило наличие миоцитолита, но нельзя исключить и вакуолизацию саркоплазматического ретикулума.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированная этапная аблация является более эффективным методом лечения фибрилляции предсердий у больных с многососудистым поражением коронарного русла, подвергающихся операции коронарного шунтирования, по сравнению с эпикардальной аблацией: эффективность 93,3 % и 63,3 % соответственно ($p=0,019$).

2. Наличие проведения в легочные вены после эпикардальной биполярной радиочастотной изоляции регистрируется у 63,4 % пациентов в раннем послеоперационном периоде.

3. Эффективность катетерной аблации у пациентов после прямой реваскуляризации составляет 47,8 % через 12 месяцев.

4. Гистологическими особенностями миокарда левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца являются внутриклеточный отек, гипертрофия кардиомиоцитов и увеличение паренхиматозно-стромального отношения в миокарде. Показатель паренхиматозно-стромального отношения в группе пациентов с фибрилляцией предсердий и группе без аритмии составляет 8,4 и 5,2 соответственно ($p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинированный этапный подход, заключающийся в эпикардальной биполярной аблации во время операции коронарного шунтирования, обязательном электрофизиологическом контроле и катетерной аблации в раннем послеоперационном периоде, является методом выбора у пациентов с фибрилляцией предсердий и многососудистым поражением коронарного русла.

2. Для определения оптимального количества аппликаций и длительности экспозиции биполярной эпикардальной радиочастотной аблации в каждом отдельном случае следует оценивать блок выхода в момент проведения аблации.

3. При вмешательствах, не требующих вскрытия полостей сердца, таких как коронарное шунтирование, следует применять изоляцию ЛВ и задней стенки по схеме box lesion.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов кандидатских диссертаций

1. Результаты хирургического лечения больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий / Ю.И. Богданов, С.В. Попов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов, В.В. Затолокин // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 75–77.

2. Хирургическая аблация фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным шунтированием: современные направления / Ю.И. Богданов, С.В. Попов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов,

В.В. Затолокин // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2016. – Т. 31, № 3. – С. 23–26.

3. Отдаленные результаты комбинированного этапного подхода в лечении больных с фибрилляцией предсердий и коронарным шунтированием / Ю.И. Богданов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов, В.В. Затолокин, С.В. Попов // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 54–57.

Тезисы в сборниках и материалах конференций

1. Сравнительная оценка эпи- и эндокардиальной аблации и их комбинации у больных с фибрилляцией предсердий и коронарным шунтированием / Ю.И. Богданов, Ю.Ю. Вечерский, С.В. Попов, Р.Е. Баталов, В.В. Затолокин // Материалы двадцать первого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. – М., 2015. – Т. 16.

2. Two step ablation of atrial fibrillation in patients with coronary artery bypass grafting surgery / Y. Bogdanov, S. Popov, Y. Vechersky, R. Batalov, V. Zatolokin // Europace. – Nice, 2016. – Vol. 18.

3. Сравнительная оценка результативности различных методик аблации фибрилляции предсердий у больных с ишемической болезнью сердца и аортокоронарным шунтированием / Ю.И. Богданов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов, В.В. Затолокин, С.В. Попов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. Двадцать второй всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – М., 2016. – Т. 17.

4. Сравнение последовательной гибридной радиочастотной аблации фибрилляции предсердий и хирургической эпикардиальной аблации у пациентов с реваскуляризацией миокарда / Ю.И. Богданов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». Приложение. Двадцать первая ежегодная сессия ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых. – М., 2017. – Т. 18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВС –	активированное время свертывания
ВГА –	внутренняя грудная артерия
ВСЭФИ –	внутрисердечное электрофизиологическое исследование
ЖЭ –	желудочковая экстрасистолия
ИБС –	ишемическая болезнь сердца
ИК –	искусственное кровообращение
ИММ –	индекс массы миокарда
КДО –	конечно-диастолический объем
КМЦ –	кардиомиоцит
КСО –	конечно-систолический объем
ЛВ –	легочные вены
ЛП –	левое предсердие
ПСО –	паренхиматозно-стромальное отношение
РЧА –	радиочастотная аблация
ТП –	трепетание предсердий

УО –	удельный объем
ФВ –	фракция выброса
ФК –	функциональный класс
ФП –	фибрилляция предсердий
ХМ –	Холтера метод
ХОБЛ –	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН –	хроническая сердечная недостаточность
ЭГ –	электрограмма
ЭИТ –	электроимпульсная терапия
ЭКГ –	электрокардиография
ЭКС –	электрокардиостимуляция
ЭхоКГ –	эхокардиография

Научное издание

Богданов Юрий Игоревич

Клиническая оценка комбинированной этапной радиочастотной аблации
фибрилляции предсердий при многососудистом поражении
коронарного русла

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 05.09.2019. Формат 60×84/16.

Усл. печ. л. 1,0. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № _____

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.