

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМЕНИ А.Н. БАКУЛЕВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

Шишкина Надежда Михайловна

**«Структурно-электрофизиологические особенности левого предсердия и
комплексная оценка гериатрического статуса
у пациентов с фибрилляцией предсердий»**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Сергуладзе Сергей Юрьевич

Москва – 2025 г.

Список сокращений

ААТ	– Антиаритмическая терапия
АГ	– Артериальная гипертензия
АД	– Артериальное давление
ДИ	– Доверительный интервал
ИБС	– Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– Индекс массы тела
ЛВ	– Легочные вены
ЛЖ	– Левый желудочек
ЛП	– Левое предсердие
МРТ	– Магнитно-резонансная томография
МСКТ	– Мультиспиральная компьютерная томография
ОНМК	– Острое нарушение мозгового кровообращения
ПП	– Правое предсердие
ПЖ	– Правый желудочек
РЧА	– Радиочастотная абляция
РЧ	– Радиочастотная
СД	– Сахарный диабет
ТП	– Трепетание предсердий
ФВ	– Фракция выброса
ФП	– Фибрилляция предсердий
ХМ ЭКГ	– Холтеровское мониторирование ЭКГ
ХСН	– Хроническая сердечная недостаточность
ЧП ЭХОКГ	– Чреспищеводная эхокардиография
ЧСС	– Частота сердечных сокращений
ЧЖС	– Частота желудочковых сокращений
ЭКГ	– Электрокардиография
ЭХО КГ	– Эхокардиография

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1 Эпидемиология ФП: распространенность, заболеваемость и связь с возрастом	9
1.2. Старение населения и гетерогенность процессов старения	15
1.2.1. Демографические тенденции: глобальное и российское старение населения как ключевой фактор роста числа пациентов с ФП.....	15
1.2.2. Концепция успешного и патологического старения	16
1.2.3. Преастения как донозологическая стадия: важность раннего выявления. ...	17
1.3. Взаимосвязь процессов старения и развития фибрилляции предсердий: патофизиологические аспекты, предсердная миопатия	19
1.4. Современные методы оценки структурно-функционального состояния левого предсердия.....	24
1.4.1. Магнитно-резонансная томография с поздним гадолиниевым усилением: "золотой стандарт" неинвазивной оценки фиброза ЛП	24
1.4.2. Инвазивные электрофизиологические методы: Электроанатомическое картирование: оценка вольтажа и проводимости.	27
1.4.3. Сопоставление данных МРТ сердца с контрастированием и высокоплотного электроанатомического картирования.	33
1.5. Подходы к лечению фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом гериатрического статуса	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Дизайн исследования и критерии включения и исключения	41
2.2. Клиническая характеристика пациентов	42
2.3. Комплексная гериатрическая оценка	44
2.4. Данные лабораторных и инструментальных обследований	49
2.5. Данные проведения МРТ сердца с контрастированием.....	51
2.6. Высокоплотное картирование ЛП	56

2.7. Радиочастотная абляция легочных вен и левого предсердия.....	59
2.8. Статистический анализ данных.	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
3.1. Оценка гериатрического статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет	61
3.2. Структурные изменения левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет по данным МРТ сердца с контрастированием	65
3.3. Электрофизиологические изменения миокарда левого предсердия по данным высокоплотного картирования у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет	71
3.4. Сравнение МРТ с контрастированием и высокоплотного картирования для оценки структурной характеристики левого предсердия	73
3.5. Факторы, влияющие на развитие рецидива фибрилляции предсердий после интервенционного лечения	76
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным типом аритмии сердца. Одним из наиболее значимых факторов риска развития мерцательной аритмии является возраст пациента. Учитывая современные тенденции старения населения, прогнозируется рост заболеваемости ФП, особенно среди пациентов пожилого и старческого возрастов.

Определение гериатрического статуса у пациентов старше 65 лет, страдающих ФП, играет ключевую роль в обеспечении оптимального ухода и лечения. Важно понимать, что у пожилых пациентов с ФП могут существовать сопутствующие заболевания и факторы риска, которые могут существенно влиять на течение болезни и результаты лечения.

Определение гериатрического статуса у пациентов старше 65 лет позволяет оценить общее состояние здоровья пациента, включая физическую активность, функциональное состояние, психологические аспекты, а также наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, оценка гериатрического статуса позволяет определить индивидуальные потребности пациента в лечении, адаптировать стратегии лечения и управления рисками с учетом возрастных особенностей и потребностей. Это может включать в себя выбор антиаритмических препаратов, стратегии антикоагулянтной терапии и хирургических вмешательств.

В свою очередь, для определения успешной хирургической тактики лечения необходимо понимание патофизиологических процессов развития ФП. В настоящий момент ученые выделяют отдельное состояние - миопатия левого предсердия, приводящее к развитию ФП. Так к развитию кардиомиопатии приводит структурное ремоделирование миокарда, а эктопическая и триггерная активность миокарда непосредственно инициируют развитие пароксизма аритмии.

Для лечения ФП существуют консервативные и хирургические методы. Основным направлением хирургического лечения является изоляция легочных вен

методами радиочастотной и криоаблации с целью исключения триггерной активности миокарда левого предсердия. Однако, аритмия может рецидивировать. На количество рецидивов влияет выраженность структурного ремоделирования миокарда, в том числе количество фиброзных изменений миокарда левого предсердия. Фиброз представляет собой процесс замены нормальной миокардиальной ткани волокнами соединительной ткани, что приводит к изменению электрической проводимости сердца.

При наличии фиброза возникают аномалии в распространении электрических импульсов по сердцу. Он создает препятствия для нормальной передачи сигналов, что может привести к образованию дополнительных электрических цепей или путей, нарушению координации сокращений сердечных клеток и увеличению риска возникновения аритмий. Поэтому оценка степени фиброза и его влияния на электрическую активность миокарда является важным аспектом диагностики и лечения сердечных нарушений.

Классической методикой визуализации фиброза миокарда левого предсердия является магнитно-резонансная томография (МРТ) миокарда. В этом методе используется специальное контрастное вещество, как правило, гадолиний, которое позволяет четко различать различные ткани сердца на изображениях МРТ. При распространении фиброза миокарда левого предсердия, эндотелиальный слой сосудов может быть поврежден, что может увеличить проницаемость сосудистой стенки. Это позволяет гадолинию проникнуть в ткань миокарда и накопиться в областях с измененной структурой, таких как фиброзные участки. Фиброзные ткани обычно содержат больше межклеточного пространства и меньше клеток, поэтому они могут удерживать больше контрастного вещества, чем нормальные ткани миокарда. Это приводит к усилению контраста на МРТ-изображениях в областях фиброза, что обеспечивает возможность визуализации и оценки степени фиброза миокарда левого предсердия.

Однако в последнее время набирает популярность альтернативный метод визуализации фиброза левого предсердия — инвазивное высокоплотное

картирование. В этом методе используется специализированный катетер, который вводится в сердце пациента через сосуды. Этот катетер имеет многочисленные электроды, размещенные на его конце, которые могут регистрировать электрическую активность сердца с высокой точностью и пространственным разрешением.

При высокоплотном инвазивном картировании фиброзные участки миокарда определяются на основе их электрической активности. Электрическая активность в здоровых тканях сердца обычно высокая и однородная, в то время как в областях фиброза она может быть изменена и диссоциирована. Фиброзные участки миокарда часто характеризуются низким напряжением электрических сигналов и длительным временем их распространения. Это может проявляться в виде замедленной или аномальной передачи электрических импульсов, а также в виде низкоамплитудных электрических сигналов. Таким образом, фиброзные участки миокарда могут быть идентифицированы на картах электрической активности как области с низким амплитудным и/или длительным электрическим сигналом.

Используя эти методы диагностики, интервенционные хирурги могут определить местоположение и степень развития фиброза в тканях левого предсердия. Это позволяет более точно изучить патофизиологические процессы развития предсердной миопатии и ФП, планировать хирургическое лечение аритмий, и улучшить результаты лечения у пациентов с ФП и другими сердечными аритмиями.

Цель исследования

Выявить предикторы рецидива аритмии после радиочастотной абляции у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий на основе оценки гериатрического статуса и структурно-электрофизиологических характеристик миокарда левого предсердия.

Задачи исследования

1. Провести оценку гериатрического статуса у пациентов с ФП старше 65 лет.
2. Изучить структурные особенности миокарда левого предсердия у пациентов пожилого возраста с ФП по данным МРТ сердца с контрастированием.
3. Изучить электрофизиологические особенности миокарда левого предсердия у пациентов пожилого возраста с ФП по данным инвазивного высокоплотного картирования.
4. Определить предикторы рецидива аритмий после интервенционного лечения.

Гипотеза исследования

Наличие преастиции приводит к изменению структурных и электрофизиологических свойств ЛП и может быть предиктором рецидива ФП после интервенционного лечения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология ФП: распространенность, заболеваемость и связь с возрастом

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее распространенную форму устойчивой сердечной аритмии в клинической практике и является значимой проблемой общественного здравоохранения в глобальном масштабе. Медико-социальная значимость данной патологии определяется не только высокой распространенностью, но и существенным увеличением риска серьезных осложнений, включая ишемический инсульт, сердечную недостаточность и общую смертность.

Согласно данным международных эпидемиологических исследований, фибрилляция предсердий поражает значительную часть мировой популяции. Анализ данных Global Burden of Disease Study 2017 показал, что в 2017 году в мире насчитывалось 37,57 миллиона человек с ФП, при этом было зарегистрировано 3,05 миллиона новых случаев заболевания [25]. Более поздние данные свидетельствуют о продолжающемся росте этих показателей: к 2019 году глобальная распространенность достигла 59,7 миллиона случаев, а к 2021 году – 60 миллионов человек. [22]

Распространенность ФП варьируется в зависимости от географических регионов (рис. 1,1). В Соединенных Штатах Америки эпидемиологическая ситуация характеризуется высокими показателями распространенности. Крупномасштабное ретроспективное когортное исследование, проведенное с 2019 по 2023 гг. и охватившее более 124 миллионов пациентов, выявило общую 5-летнюю распространенность ФП на уровне 3,89%. При этом распространенность у мужчин составила 4,87%, что существенно превышает аналогичный показатель у женщин – 3,11%. Географический анализ показал, что сельские районы демонстрируют более высокую распространенность (5,29%) по сравнению с городскими территориями (3,66%) [55].

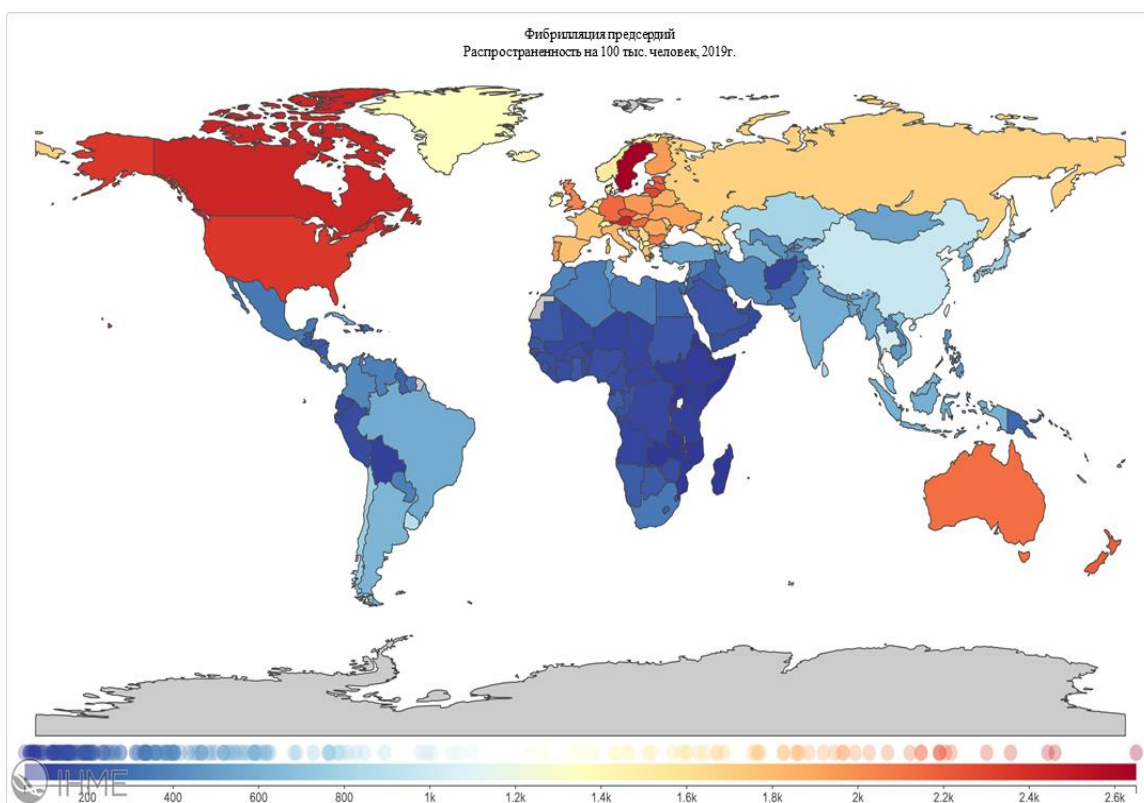


Рис 1.1. Карта мировой распространенности ФП на 100 000 населения обоего пола в 2019 году в различных географических регионах, включая страны Африки к югу от Сахары, Океанию, Ближневосточную и Северную Африку, Южную Азию, Юго-Восточную Азию, Центральную Азию, Восточную Азию, Латинскую Америку и Карибский бассейн, Восточную Европу, Западную Европу и Северную Америку. Каждая страна имеет цветовую маркировку в зависимости от распространенности ФП. (Данные получены и визуализированы из базы данных GBD IHME за 2019 год, доступны по адресу <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>).

Эпидемиологические данные о распространенности ФП в Российской Федерации получены в рамках крупного многоцентрового исследования ЭПОХА. Согласно результатам среза 2017 года, включившего 11 453 респондента из 8 субъектов Европейской части РФ, общая распространенность ФП составила 2,04%. После стандартизации по возрасту распространенность составила 18,95 на 1000 человек среди мужчин и 21,33 на 1000 человек среди женщин. Примечательно, что в российской популяции выявлена более высокая распространенность ФП у женщин – в 1,5 раза выше, чем у мужчин, что контрастирует с данными большинства западных исследований [5].

Важно отметить, что показатели распространенности ФП в России сопоставимы с европейскими данными и находятся в диапазоне, характерном для стран с высоким социально-демографическим индексом. По оценкам различных

исследований, в Европейских странах распространенность варьирует от 1,3% до 3,9%, причем западноевропейские страны демонстрируют стабильно более высокие показатели по сравнению с восточноевропейскими [59].

Особого внимания заслуживает тот факт, что за последние три десятилетия (1990-2019 гг.) абсолютное число новых случаев ФП/трепетания предсердий увеличилось более чем в два раза. По данным различных исследований, прирост числа новых случаев составил от 31% до 104%, что отражает как истинное увеличение заболеваемости, так и улучшение методов диагностики, включая широкое внедрение носимых электрокардиографических устройств [54, 46, 43].

Фундаментальные эпидемиологические исследования, проведенные в рамках Фрамингемского исследования, продемонстрировали экспоненциальную зависимость между возрастом и развитием фибрилляции предсердий. Согласно данным Фрамингемского исследования, заболеваемость ФП увеличивается с 3,1 случаев на 1000 человеко-лет у мужчин в возрасте 55-64 лет до 38,0 случаев на 1000 человеко-лет у мужчин в возрасте 85-94 лет, а у женщин – соответственно с 1,9 до 31,4 случаев на 1000 человеко-лет [44].

Европейские популяции подвергаются существенному сдвигу возрастной структуры. [7] При этом доля населения в возрасте 55 лет и старше ожидается возрасти с 29,5% в 2010 году до 41,0% в 2060 году, что неизбежно приведёт к увеличению числа пациентов с фибрилляцией предсердий (рис 1,2). Число взрослых в возрасте 55 лет и старше с фибрилляцией предсердий в Европейском союзе более чем удвоится со значения 8,8 миллионов человек в 2010 году до 17,9 миллионов человек в 2060 году, при этом доля таких пациентов в общей популяции возрастёт с 1,8% до 3,5%. Наиболее существенный прирост числа пациентов с фибрилляцией предсердий ожидается в группе лиц старше 75 лет, которые увеличатся с 5,6 миллионов в 2010 году до 13,8 миллионов в 2060 году [38].

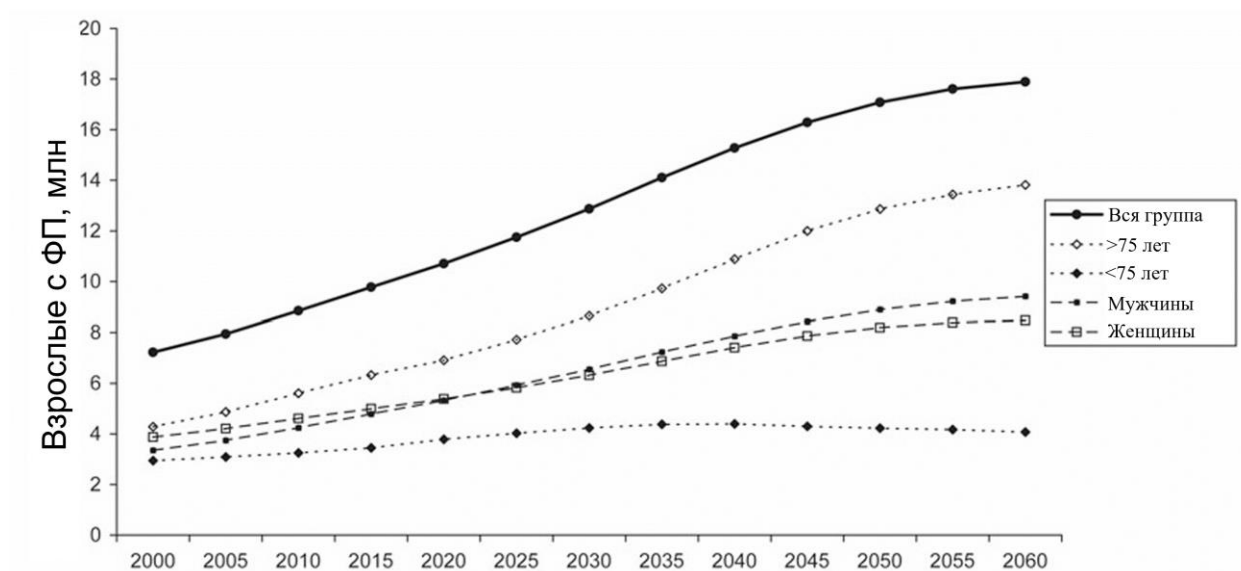


Рисунок 1.2. Прогнозируемая эпидемиология фибрилляции предсердий к 2060 году в Европе.

Пятидесятилетнее Фраменгемское наблюдение показало, что пожилой возраст является самым значимым фактором риска развития ФП по сравнению с полом, курением, приёмом алкоголя, индексом массы тела, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, наличием клапанной патологии, сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. [64]

Пожилой возраст является не только фактором риска развития ФП, он также является фактором риска более частого возникновения инсульта при ФП. Анализ данных мета-регрессии в исследовании Rajati F. et al. (2023) выявил статистически значимую прямую корреляцию ($p < 0,001$) между увеличением среднего возраста и ростом распространённости инсульта, которая в пожилой популяции (≥ 65 лет) достигает 7,4% (95% ДИ: 6,2–8,9%), что существенно превышает показатели общей популяции (например, ~4,6% в конце XX века), что однозначно подтверждает, что возраст один из наиболее мощных независимых факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний. [58] Фибрилляция предсердий увеличивает риск развития ишемического инсульта в 5-6 раз и является причиной 20-30% всех случаев инсульта [26]. Финское исследование FINMONICA продемонстрировало, что пациенты с ФП и перенесенным инсультом имеют значительно более высокую летальность как в острой фазе (19,5% против 14,4% у пациентов без ФП), так и в

течение года после инсульта (30,5% против 21,8%), при этом ФП являлась независимым фактором риска годичной смертности [35].

Увеличение бремени ФП в старших возрастных группах сопровождается значительным утяжелением клинического статуса пациентов, что подтверждается данными госпитальной статистики. Пожилые пациенты с ФП составляют две трети госпитализаций с ФП в Соединенных Штатах; они имеют более длительную среднюю продолжительность пребывания (3,7 дня против 2,9 дней), более высокую госпитальную смертность (1,0% против 0,3%) и имеют другие клинические характеристики по сравнению с более молодыми пациентами. Пожилые пациенты имеют более высокие шансы иметь заболевания почек (14% против 7%), в то время как молодые пациенты, как правило, страдают ожирением (21% против 8%) и употребляют больше алкоголя (8% против 2%) [51].

Утяжеление клинического течения ФП с возрастом во многом опосредовано высокой распространенностью сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Артериальная гипертензия является одним из наиболее важных и модифицируемых факторов развития ФП. Артериальная гипертензия увеличивает риск развития ФП примерно на 50% как у мужчин, так и у женщин, и является независимым причинным фактором для значительной доли новых случаев аритмии. Существует четкая линейная доза-зависимая связь между уровнем артериального давления и риском ФП: на каждое повышение систолического давления на 20 мм рт. ст. риск развития ФП возрастает на 19%, а на каждое повышение диастолического давления на 10 мм рт. ст. – на 7%, причем эта закономерность прослеживается даже в пределах нормальных и пограничных значений артериального давления. Особое значение имеет тот факт, что люди с давлением 180/110 мм рт. ст. имеют в 1,8-2,3 раза более высокий риск развития ФП по сравнению с лицами, у которых артериальное давление составляет 90/60 мм рт. ст. [12]. Фундаментальные исследования электрофизиологии показали, что гипертензия вызывает структурное и электрическое ремоделирование предсердий через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к развитию фиброза и дилатации предсердий, создавая благоприятный субстрат для

возникновения ФП. Более того, неконтролируемая гипертензия значительно затрудняет лечение ФП, снижая эффективность антиаритмических препаратов, катетерной абляции и электрической кардиоверсии.

Коронарная болезнь сердца также значительно увеличивает риск развития и прогрессирования ФП. Более 50% пациентов с неклапанной ФП имеют сопутствующую коронарную болезнь сердца, что значительно выше, чем в общей популяции (12-14%), при этом пациенты с сочетанием ФП и ИБС имели более тяжелую ИБС и более высокие показатели основных неблагоприятных кардиоцеребро-сосудистых событий [13]. Появление ФП у пациентов с ИБС значительно ухудшало прогноз: риск смерти от сердечных причин, инфаркта миокарда или инсульта увеличивался вдвое, а риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности возрастал в 8 раз [27]. Патофизиологическая связь между ИБС и ФП двусторонняя: ишемия миокарда способствует развитию ФП через механизм микроциркуляторной ишемии и электрической неоднородности, тогда как сама ФП ускоряет атеросклероз посредством эндотелиальной дисфункции и воспаления, способствуя формированию тромбоэмболических осложнений.

Не менее значимую роль в ухудшении клинического течения ФП оказывает хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сочетание ФП со сниженной фракцией выброса левого желудочка особенно опасно: смертность в этой группе была на 24% выше, чем у пациентов с ФП и сохраненной фракцией выброса [37]. Развитие ФП значительно усугубляет течение ХСН: потеря координированного сокращения предсердий снижает количество крови, попадающей в желудочки, что ведет к уменьшению объема крови, выбрасываемого в организм. В недавнем анализе среди американского населения с ХСН развитие ФП ассоциировалось с увеличением смертности. Так за 20 лет наблюдения смертность пациентов с ФП и ХСН увеличилась почти в 3 раза. Кроме того, сохраняется достаточно высокий тренд прироста смертности в год (7,5%) от сочетания этих патологий [81]. Таким образом, сочетание этих двух заболеваний представляет собой серьезную угрозу для жизни пациента и требует особого внимания при лечении.

Эпидемиологический тренд старения населения напрямую связан с нарастанием бремени ФП и ассоциированных с ней заболеваний, что делает поиск усовершенствованных методов лечения этой аритмии у пожилых пациентов одной из наиболее актуальных задач современной кардиологии и геронтологии. [7]

1.2. Старение населения и гетерогенность процессов старения

1.2.1. Демографические тенденции: глобальное и российское старение населения как ключевой фактор роста числа пациентов с ФП

Демографическое старение представляет собой один из наиболее значимых глобальных процессов, оказывающих существенное влияние на эпидемиологию и бремя фибрилляции предсердий на популяционном уровне. [7] Согласно Организации объединённых наций, глобальная доля населения в возрасте 65 лет и старше почти удвоилась с 5,5% в 1974 году до 10,3% в 2024 году, и, согласно прогнозам, к 2074 году достигнет 20,7% [72]. К концу 2070-х годов число пожилых людей (65+) достигнет 2,2 миллиарда и превысит число лиц моложе 18 лет, при этом численность людей в возрасте 80 лет и старше более чем утроится [73]. Данное демографическое преобразование имеет особенно важное значение для ФП, учитывая, что распространенность аритмии в возрастной группе 80+ варьирует между 10% и 17% [80].

Региональные различия в темпах старения населения значительны, однако Россия и страны Восточной Европы демонстрируют особенно быстрое и интенсивное демографическое постарение. [6] Средний возраст населения в России увеличился с 32,2 лет в 1990 году до 40,3 лет в 2025 году, а доля граждан старше 65 лет возросла с 10% в 1990 году до 16,6% в 2023 году [9]. По прогнозам Организации объединённых наций, население России должно сократиться с 146 миллионов в 2022 году до 135,8 миллиона к 2050 году [72], что отражает отрицательный естественный прирост и ограниченный положительный миграционный баланс.

Демографическое старение оказывает прямое и значительное влияние на абсолютное число случаев ФП в популяции. Прогнозируется, что число пациентов с ФП увеличится с примерно 52,6 миллиона человек глобально в 2021 году до более чем 100 миллионов человек к 2050 году, если нынешние демографические и эпидемиологические тренды сохранятся [23], при этом более половины этого прироста будет обусловлено именно старением популяции, а не истинным увеличением заболеваемости.

1.2.2. Концепция успешного и патологического старения

Концепция успешного старения была впервые сформулирована Rowe и Kahn в 1997 году и остается центральной в геронтологии для понимания гетерогенности процессов старения. По определению Rowe и Kahn, успешное старение характеризуется тремя компонентами: отсутствием болезней и инвалидности, высокими физическими и когнитивными функциями, а также активным включением в жизнь [63]. Эта модель была направлена на преодоление традиционных представлений об неизбежном упадке функций в пожилом возрасте и подчеркивала потенциал для сохранения активности и функциональности в позднем возрасте [70].

В отличие от модели успешного старения, патологический тип данного процесса сопряжен с формированием полиморбидности, прогрессирующим снижением функциональных резервов организма и манифестацией синдрома старческой астении (хрупкости). Под старческой астенией понимают клинический синдром, в основе которого лежит мультисистемное истощение компенсаторных возможностей, приводящее ряд физиологических систем к функциональному пределу. Данное состояние существенно повышает уязвимость индивида, обуславливая высокий риск наступления инвалидности и летального исхода даже в ответ на незначительные стрессорные воздействия. [19]. Концепция внутренней жизнеспособности (*intrinsic capacity*), предложенная Всемирной организацией здравоохранения, представляет собой комплексную оценку физических и

психических способностей человека, охватывающую состояние опорно-двигательной системы, аэробные резервы организма, когнитивную сферу и неврологический статус, питание, а также сенсорные и психоэмоциональные функции. [14].

Гетерогенность процессов старения подразумевает, что хронологический возраст не всегда предсказывает биологический возраст, функциональное состояние или восприимчивость к хрупкости и патологии. Исследование показало, распространенность хрупкости среди пожилых составляла 7%, когнитивных нарушений – 26,94%, а их одновременного наличия – 7,19%. Практически все пациенты с физической хрупкостью также имели когнитивные нарушения, при этом примерно 26,7% пациентов с когнитивными нарушениями демонстрировали физическую хрупкость, указывая на тесную, но не полную связь между этими состояниями. Пациенты с физической хрупкостью без когнитивных нарушений имели наивысшую распространенность ожирения, курения и мультиморбидности, включая легочные заболевания, тогда как пациенты с сочетанной когнитивной и физической хрупкостью были в среднем старше и имели наивысшую распространенность деменции, депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний и функциональной инвалидности [77].

1.2.3. Преастения как донозологическая стадия: важность раннего выявления

Предхрупкость (преастения) представляет собой промежуточное состояние между нормальным старением и явной хрупкостью, характеризующееся снижением физиологических резервов без явных клинических проявлений. Согласно международному консенсусу Delphi, предхрупкость определяется как потенциально обратимое состояние, при котором целенаправленные интервенции могут предотвратить прогрессирование в явную хрупкость. [66] Распространенность предхрупкости среди пожилых пациентов с фибрилляцией

предсердий чрезвычайно высока. В кросс-секционном исследовании Vallejos и соавторов на среди пожилых пациентов с ФП в Перу, 28,5% демонстрировали явную хрупкость, тогда как 46,5% были классифицированы как предхрупкие [24]

Связь между предхрупкостью и развитием фибрилляции предсердий является двунаправленной. С одной стороны, предхрупкость и хрупкость предрасполагают к развитию новой ФП. В пост-хок анализе исследования SPRINT Hang F. и соавторы продемонстрировали, что наличие хрупкости ассоциировано с двукратным увеличением риска развития новой ФП по сравнению с физически активными пациентами (ОР 2,21, 95% ДИ 1,15–4,27, $p = 0,018$) [32]. Важно, что даже незначительное увеличение индекса хрупкости на 0,01 пункта в год ассоциировано с 14% повышением риска развития новой ФП [16].

С другой стороны, наличие фибрилляции предсердий значительно повышает риск развития хрупкости у пожилых пациентов. Наличие ФП было независимым предиктором хрупкости (ОР 3,02, 95% ДИ 1,32–6,89, $p = 0,009$), при этом у пациентов с ФП распространенность хрупкости и предхрупкости составляла 69% против 36% в группе контроля ($p < 0,001$). Пациенты с ФП демонстрировали значительно более низкую силу хвата у мужчин, скорость ходьбы и худшую функциональную мобильность по тесту «Встань и иди» [79].

Клиническая значимость выявления преастиции у пациентов с ФП заключается в возможности реверсии этого состояния и предотвращения неблагоприятных исходов. Согласно проспективному когортному исследованию UK Biobank Cai L. и соавторов, риск развития ФП снижался на 30% у пациентов с хрупкостью, которые регрессировали до предхрупкого или нехрупкого состояния, по сравнению с пациентами с устойчивой хрупкостью [16]. Таким образом, раннее выявление и активное управление предхрупкостью у пациентов с ФП могут значительно улучшить клинические исходы и качество жизни этих пациентов.

1.3. Взаимосвязь процессов старения и развития фибрилляции предсердий: патофизиологические аспекты, предсердная миопатия

Патофизиологическая основа связи старения и ФП заключается в прогрессирующих структурных, электрофизиологических и метаболических изменениях в миокарде предсердий, которые в совокупности формируют понятие "предсердная миопатия". Именно этот процесс лежит в основе неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, включая ФП и сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса [31]. Старение является первичным драйвером предсердного ремоделирования и дисфункции, вносящим значительный вклад в растущую распространенность предсердной миопатии в стареющей популяции. Возрастное ремоделирование миокарда предсердий характеризуется прогрессирующим интерстициальным фиброзом, в основе которого лежит нарушение баланса процессов синтеза и деградации внеклеточного матрикса. Ключевыми патогенетическими звеньями являются дисрегуляция системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, нарушение ангиогенеза со снижением микрососудистой плотности, а также недостаточность гипоксия-индуцированного фактора, что в совокупности создает профибротический фон. [21].

Предсердный фиброз может быть разделен на два основных типа: репаративный и реактивный фиброз, которые различаются механизмами развития и клиническим значением (рис. 1.3). Согласно систематическому обзору Li CY. и соавторов, репаративный фиброз возникает в результате потери кардиомиоцитов, наиболее часто при инфаркте миокарда и характеризуется формированием плотных рубцов вместо поврежденной миокардиальной ткани. Реактивный фиброз, напротив, является ответом на хроническое воспаление или перегрузку давлением и подразделяется на периваскулярный и интерстициальный фиброз. При старении преобладает реактивный фиброз, обусловленный хронической низкоуровневой воспалительной реакцией. [41]

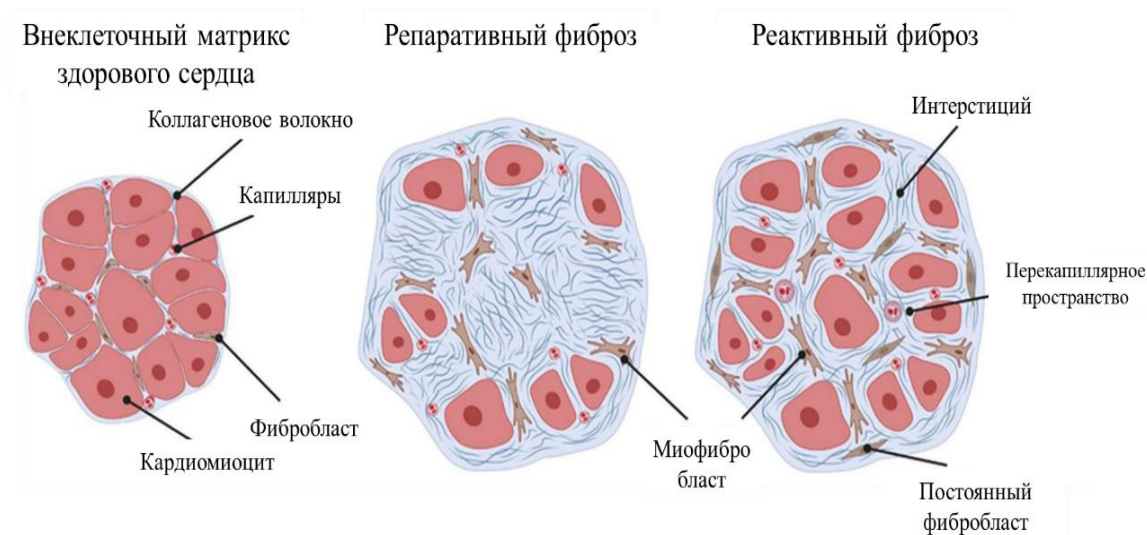


Рисунок 1.3. Виды фиброза сердца. Внеклеточный матрикс в здоровом сердце (слева) представляет собой трехмерную сеть коллагеновых волокон, в которую встроены сердечные клетки, такие как кардиомиоциты, капилляры и фибробласты. «Замещающий/репаративный фиброз» (посередине) проявляется в виде рубца на основе коллагена, который образуется в процессе заживления и заменяет умирающие кардиомиоциты. «Реактивный/диффузный фиброз миокарда» (справа) проявляется в виде диффузного отложения сшитых коллагенов в интерстициальной и периваскулярной областях. [65]

Возрастное ремоделирование миокарда предсердий представляет собой мультифакторный патогенетический процесс, в который вовлечены хроническое системное воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса, электрофизиологические нарушения, клеточное старение (сенесценция), эпигенетические модификации и дисрегуляция некодирующих РНК.

Хроническое субклиническое воспаление, характеризуется персистирующим повышением уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α . Это состояние способствует хемотаксису и инфильтрации иммунокомпетентных клеток в интерстиций предсердий, что стимулирует секрецию профибротических медиаторов, усиливает синтез коллагена и приводит к формированию фиброзных очагов. Ремоделирование внеклеточного матрикса при старении характеризуется нарушением гомеостаза между процессами его синтеза и деградации со смещением равновесия в сторону избыточного отложения матрикса. Данный процесс опосредован активацией ключевого профибротического фактора — трансформирующего фактора роста бета, а также дисрегуляцией системы

матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, что приводит к прогрессирующему интерстициальному фиброзу. [31, 4]

Предсердный фиброз может быть классифицирован в соответствии с консенсусом EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE (EHRAS) по гистопатологическому типу поражения. Согласно экспертному консенсусу Goette A. и соавторов, EHRAS классификация определяет четыре класса предсердной кардиомиопатии по патофизиологическим изменениям (рис. 1.4). [30] Класс I характеризуется морфологическими или молекулярными изменениями, поражающими первично кардиомиоциты в виде гипертрофии и миоцитолита при отсутствии значимого патологического фиброза или других интерстициальных изменений. EHRAS Класс II представлен преимущественно фиброзными изменениями при нормальном внешнем виде кардиомиоцитов, что наиболее характерно для возрастного ремоделирования предсердий и хронических воспалительных состояний. EHRAS Класс III определяется комбинированными изменениями, включающими одновременное поражение как кардиомиоцитов (гипертрофия, миоцитолит), так и развитие фиброза, часто наблюдаемыми при длительно существующей ФП и ХСН. Класс IV объединяет первично неколлагеновые инфильтраты с дополнительными подклассами: IVa (амилоидоз), IVf (жировая инфильтрация), IVi (воспалительные клетки), IVo (другие интерстициальные изменения). Важно отметить, что EHRAS классификация представляет собой чисто описательную систему, и в отличие от других классификаций (NYHA, CCS), не предусматривает прогрессирования по тяжести от класса I к классу IV — переходы между классами могут быть различными у разных пациентов или даже в разных отделах предсердий одного пациента. EHRAS класс может изменяться со временем и различаться в разных участках предсердий, что отражает динамический характер предсердного ремоделирования при старении и развитии ФП.

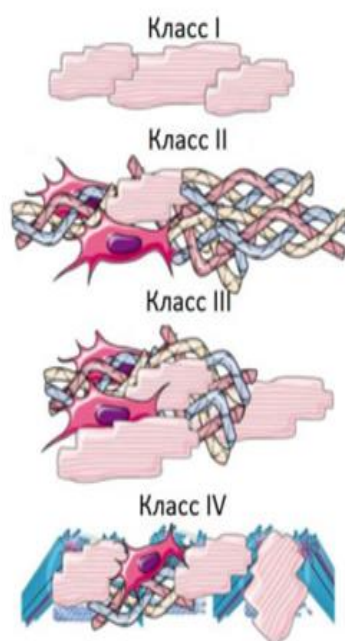


Рисунок 1.4. Гистологическая и патофизиологическая классификация предсердных кардиомиопатий (EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE): классификация EHRA [30].

Предсердный фиброз способствует электрофизиологическим нарушениям, лежащим в основе инициации и поддержания ФП. Фиброз действует как физический барьер для проведения электрических импульсов, разделяя хорошо соединенный синцитий кардиомиоцитов и непосредственно нарушая электрическое проведение. Фибробласты и миофибробласты могут взаимодействовать с кардиомиоцитами через щелевые контакты, образованные коннексинами, создавая условия для электрической диссоциации и ремоделировки проведения [36]. Фиброз способствует как поддержанию механизма re-entry, так и усиленной автоматизму, усугубляя основные механизмы поддержания ФП и обеспечивая субстрат для инициации и поддержания аритмии.

Несмотря на широкое клиническое признание неинвазивной стратификации фиброза по шкале EHRA, основанной на данных МРТ с отсроченным контрастированием, валидация и уточнение этих стадий требуют гистологического подтверждения. Гистологические исследования позволяют не только верифицировать, какие именно изменения лежат в основе зон позднего гадолиниевого усиления (как правило, это очаги интерстициального и

заместительного фиброза), но и критически оценить разрешающую способность метода МРТ, особенно в отношении выявления диффузного и «пятнистого» фиброза, который может быть электрофизиологически значимым, но не достигать порога детекции при визуализации.

Современные гистологические исследования, как показала работа Callegari et al. (2020), выделяют четыре прогрессирующие стадии фиброза левого предсердия, отражающие его архитектурную эволюцию (рис. 1,5): от единичных изолированных очагов (Стадия I) и множественных отдельных очагов (Стадия II) к их слиянию в общие зоны (Стадия III) и, наконец, к формированию обширных участков диффузного рубцевания (Стадия IV). Эта классификация наглядно демонстрирует, что фиброз является динамическим процессом, где прогрессирование стадий напрямую коррелирует с длительностью аритмии и дилатацией предсердия, что в конечном итоге создаёт аритмогенный субстрат за счёт электрической изоляции кардиомиоцитов и нарушения проведения импульса [18].

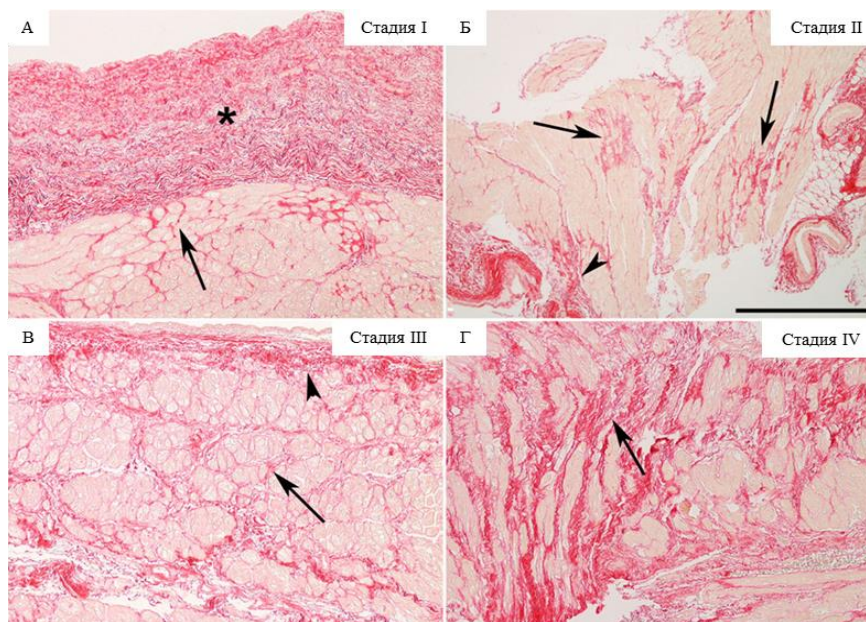


Рисунок 1.5. Стадии фиброза. А - фиброз I стадии с одним миокардиосклеротическим очагом (стрелкой), происходящим из толстого субэндокарда (звездочка). Б - фиброз II стадии с множественными одиночными миокардиосклеротическими очагами, происходящими из периадвентициальных тканей (стрелки) или субэндокарда (стреловидного наконечника). В - фиброз III стадии с созданием сливающихся миокардиосклеротических очагов из периваскулярных центров фиброза (стрелка) или субэндокарда (стрелка) в довольно большие склеротические участки. Г - фиброз IV стадии с образованием участков рубцевидного отложения интеркардиомиоцитов коллагеновых волокон (стрелка) [18].

Взаимосвязь между ФП и предсердной миопатией имеет порочный круг: ФП сама вызывает прогрессирующие структурные и электрофизиологические изменения, которые, в свою очередь, усугубляют течение предсердной миопатии. Согласно исследованию Goette A. и соавторов, ФП выступает значительным катализатором старения миокарда предсердий. При этом хроническое воспаление, являющееся ключевым звеном, связывающим старение и предсердную кардиомиопатию, объясняет общий патогенетический механизм, лежащий в основе взаимосвязи возраста, воспаления, атриальной кардиомиопатии и ФП [29]. Таким образом, ФП у пожилых пациентов следует рассматривать не как изолированное нарушение ритма, а как проявление более общего патологического процесса — предсердной миопатии, которая включает комплекс структурных, электрофизиологических и воспалительных изменений, прогрессирующих с возрастом.

1.4. Современные методы оценки структурно-функционального состояния левого предсердия

1.4.1. Магнитно-резонансная томография с поздним гадолиниевым усилением: "золотой стандарт" неинвазивной оценки фиброза ЛП

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с поздним гадолиниевым усилением стала неинвазивным методом диагностики, позволяющим количественно оценить степень предсердного фиброза и прогнозировать результаты катетерной абляции у пациентов с ФП. МРТ с контрастированием позволяет визуализировать структурные изменения предсердной ткани через механизм накопления контрастного вещества (гадолиния) в областях фиброза, где нарушена целостность клеточной мембраны и увеличено внеклеточное пространство. В здоровой ткани гадолиний практически не накапливается, однако в фиброзных областях происходит интенсивное накопление контраста, что

позволяет визуализировать и количественно оценить распространение фиброза в стенке предсердия. [68]

Существуют две основные методики количественной оценки степени предсердного фиброза по результатам МРТ сердца с контрастированием, каждая из которых имеет свои особенности и ограничения. В исследовании DECAAF использовалась методика, основанная на стандартных отклонениях (SD метод), которая определяла фиброз как пиксели с интенсивностью сигнала, превышающей среднюю интенсивность здоровой предсердной ткани на определенное количество стандартных отклонений, обычно на 2 или 3 SD выше среднего [44]. Альтернативный метод — метод отношения интенсивности изображения (Image Intensity Ratio, IIR) — нормализует интенсивность сигнала каждого пикселя стенки предсердия к средней интенсивности сигнала крови в полости предсердия. В методике IIR фиброз определяется пиксели с коэффициентом IIR больше 1,20 (то есть интенсивность сигнала в 1,2 раза выше средней интенсивности крови), тогда как плотный фиброз определяется при IIR больше 1,32 [33]. Важное различие между этими двумя методами заключается в том, что SD-метод использует интенсивность здоровой ткани как внутренний контроль, в то время как IIR-метод использует интенсивность крови в полости предсердия как эталон, что делает его менее зависимым от качества подавления жира в изображениях [33]. Однако оба метода имеют ограничения: метод IIR может быть более восприимчив к артефактам при плохом качестве изображения, так как интенсивность крови зависит от времени сканирования после введения контраста, скорости клиренса гадолиния, характеристик сканера и параметров последовательности импульсов. При сравнении обоих методов показало хорошую корреляцию между ними ($r = 0,85$, $p < 0,001$), однако метод IIR выявил значительно более высокое процентное содержание фиброза по сравнению с SD-методом, что свидетельствует о том, что выбор методики количественной оценки критически влияет на клиническую интерпретацию выявленного количественного соотношения фиброзной ткани [33]. Для количественной оценки степени фиброза применяется Utah-классификация, которая была разработана и валидирована в исследовании DECAAF. Согласно этой

классификации, степень количества фиброза ЛП делится на четыре стадии в зависимости от процента накопления гадолиния (процента усиления стенки предсердия): Utah стадия 1 (минимальный фиброз) — менее 10% усиления; Utah стадия 2 (мягкий фиброз) — 10-20% усиления; Utah стадия 3 (умеренный фиброз) — 20-30% усиления; Utah стадия 4 (обширный фиброз) — более 30% усиления (рис. 1.6) [48].

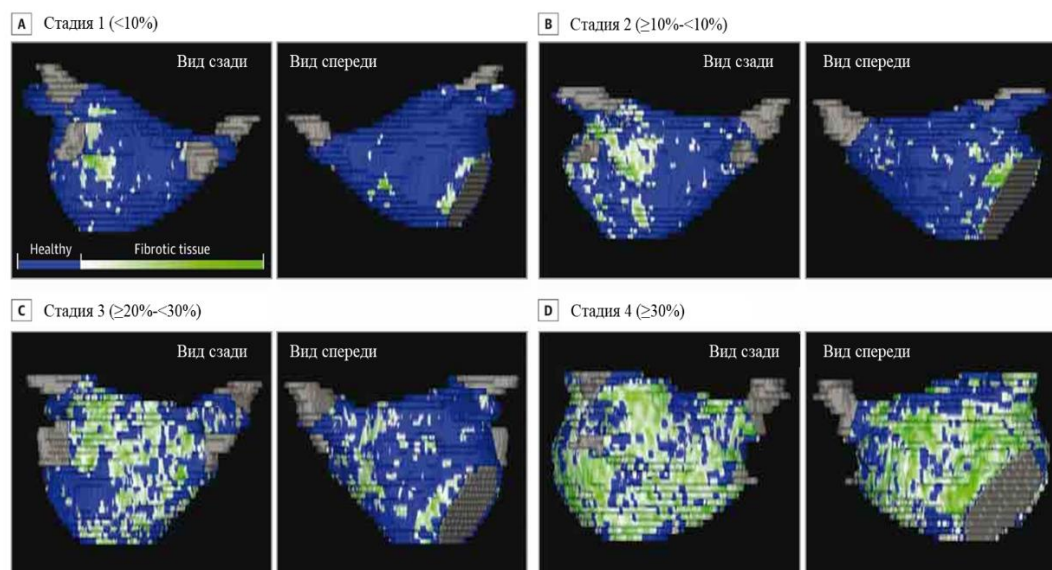


Рис. 1.6. Четыре стадии фиброза миокарда левого предсердия на основе трехмерных МРТ-сканов с отсроченным контрастированием. Типичный пример для каждой стадии фиброза ткани левого предсердия, взятый у 4 разных пациентов. Нормальная стенка левого предсердия показана синим цветом; фиброзные изменения выделены зеленым и белым. С 1-й по 4-ю стадию наблюдается прогрессирующее увеличение объема фиброза в процентах от общего объема стенки левого предсердия. Легочные вены и митральный клапан показаны серым цветом.

В данном исследовании впервые ярко показана прогностическая ценность выявления степени фиброза миокарда ЛП в отношении исходов катетерной абляции. В этом исследовании показано, что степень предсердного фиброза, оцененная по Utah-классификации, была независимо ассоциирована с риском рецидива ФП после катетерной абляции после коррекции на известные демографические и клинические факторы. Кумулятивный риск рецидива аритмии на 475-й день после процедуры (исключая 90-дневный период "blanking period", необходимый для разрешения воспаления, вызванного абляцией) составил: 15,3% для Utah стадии 1, 32,7% для стадии 2, 62,1% для стадии 3 и 69,4% для стадии 4. Таким образом, для каждого увеличения Utah стадии риск рецидива аритмии

увеличивался приблизительно в два раза. Были также выявлены значительные различия в характеристиках пациентов между группами: пациенты с продвинутыми стадиями фиброза (Utah стадии 3 и 4) имели более высокий средний возраст, более высокую распространенность женского пола и более высокую распространенность персистирующей (длительно существующей) ФП) [48]. На основании полученных данных были предложены дифференцированные тактики абляции: пациентам с 1-й и 2-й стадией по классификации Utah могла быть показана только изоляция легочных вен; при 3-й стадии требовалось дополнение процедуры линейными воздействиями на задней стенке предсердия; что же касается пациентов с 4-й стадией, то у них редко достигалось стабильное восстановление синусового ритма после абляции, в связи с чем чаще приходилось прибегать к альтернативным методам, таким как модуляция атриовентрикулярного узла. [68]

1.4.2. Инвазивные электрофизиологические методы: Электроанатомическое картирование: оценка вольтажа и проводимости.

Инвазивные электрофизиологические методы определения фиброза миокарда предсердий, в частности электроанатомическое картирование, представляют собой золотой стандарт в современной аритмологии для детальной оценки структурно-функционального состояния миокарда. Основопологающий принцип электроанатомического картирования заключается в точном пространственно-временном совмещении трехмерной геометрической реконструкции камеры сердца и карты распределения локальных электропотенциалов, регистрируемых с помощью инвазивного катетера. Эта интеграция данных позволяет визуализировать и количественно оценивать зоны здорового миокарда, обширного фиброза (рубца), а также жизнеспособного, но электрически измененного миокарда, который зачастую и формирует субстрат для поддержания ФП. Двумя ключевыми электрофизиологическими параметрами, оцениваемыми при внутрисердечном картировании, являются амплитуда

биполярного электрограммы (вольтаж) и характеристики проведения (скорость и направление), которые напрямую коррелируют с гистологическим состоянием ткани.

История развития и валидации метода электроанатомического картирования неразрывно связана с технологическим прогрессом в катетерной абляции. Клиническое применение метода началось в конце 1990-х годов с появления первой коммерчески доступной магнитной системы навигации CARTO (Biosense Webster). Изначально метод валидировался для оценки миокарда желудочков. Знаковое исследование, выполненное Callans et al. на свиной модели инфаркта миокарда, продемонстрировало, что использование системы магнитного позиционирования для точечного картирования («point-by-point») позволяет точно реконструировать геометрию левого желудочка и идентифицировать зоны постинфарктного рубца [18]. Было установлено, что области с низкой амплитудой биполярного электрограммы (порог $<1,5$ мВ) достоверно коррелируют с участками фиброза, верифицированными гистологически. Этот принцип, первоначально доказанный для желудочков, вскоре был экстраполирован и на предсердия, где фиброз также проявляется снижением локального вольтажа. Пионерские работы Shpun et al. (1997 г.) [68] и Rappone et al. (1999 г.) [58] представили первые успешные случаи использования системы CARTO для навигации и абляции у животных и людей соответственно, заложив фундамент для широкого клинического применения электроанатомического картирования в интервенционной аритмологии.

В пионерском исследовании Rappone et al. (1999), посвященном катетерной абляции пароксизмальной ФП, для навигации и оценки эффективности процедуры была впервые в клинической практике масштабно применена трехмерная нефлуороскопическая электроанатомическая система картирования. Визуализация результатов, представленная в статье, включает серию электроанатомических карт, построенных во время стимуляции из коронарного синуса. На этих картах (Рис. 1,7) трехмерная геометрия предсердий реконструирована на основе множества точек (в среднем 81 ± 14 на камеру), а цветовое кодирование от красного к фиолетовому отражает времена локальной активации.

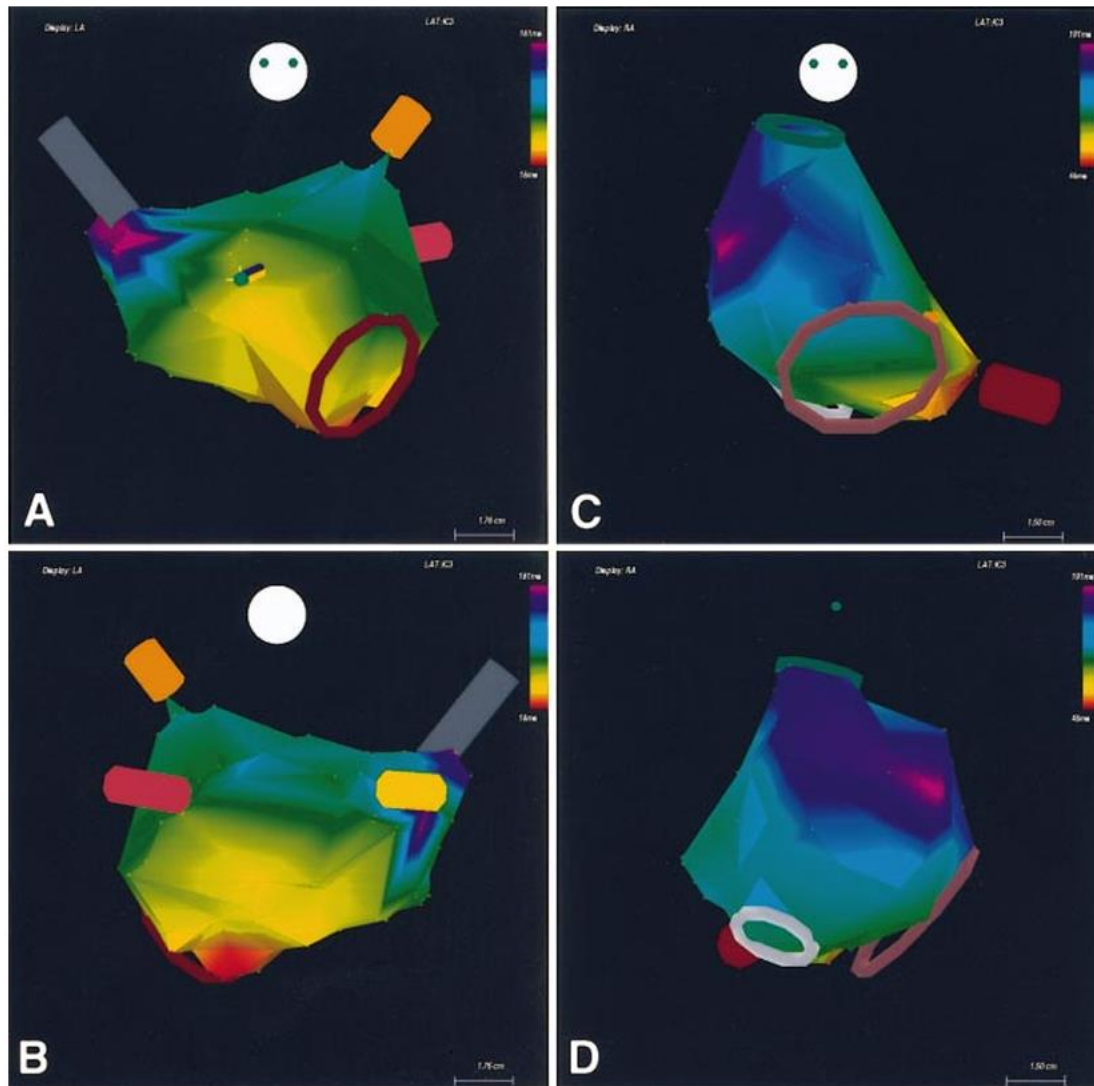


Рис. 1.7. Электроанатомическая карта левого и правого предсердий при стимуляции из коронарного синуса.

А, Б: Вид левого предсердия спереди-назад (А) и сзади-наперед (Б), на которых видны устья легочных вен, отходящие от задней стенки левого предсердия. Обратите внимание на иконку катетера в процессе картирования (А); кончик катетера (темно-зеленый эллипсоид) направлен вниз.

В, Г: Вид правого предсердия спереди-назад (В) и правый боковой вид (Г), показывающие трехстворчатый клапан (коричневое кольцо), верхнюю полую вену (зеленое кольцо), нижнюю полую вену (серое кольцо) и коронарный синус (красная трубка). Цветовая кодировка электроанатомических карт представляет время активации (красный цвет соответствует наиболее раннему времени активации, а фиолетовый — наиболее позднему).

В течение последующего десятилетия клиническая практика основывалась преимущественно на использовании стандартного абляционного катетера с магнитным датчиком в качестве единственного инструмента для точечного картирования. Процедура заключалась в последовательном перемещении катетера

по полости предсердия с ручным или полуручным сбором сотен точек, каждая из которых содержала информацию о трехмерном местоположении и локальном электропотенциале. Этот метод, безусловно, был революционным для своего времени, поскольку впервые позволил создать статическую трехмерную карту электрической активности сердца. Однако он имел существенные ограничения: был крайне трудоемким и продолжительным (процедура картирования могла занимать значительную часть времени всей операции), что ограничивало его временное разрешение и возможность оценки динамических изменений субстрата, а также не позволяло адекватно картировать нестабильные или короткоживущие аритмии. Кроме того, относительно низкая плотность точек могла привести к пропуску мелких, но критически важных зон фиброза или медленного проведения, особенно в условиях гетерогенного и сложно организованного предсердного субстрата при персистирующей ФП.

Качественный скачок в инвазивной диагностике фиброза предсердий произошел с внедрением в рутинную клиническую практику в конце 2000-х – начале 2010-х годов катетеров для высокоплотного картирования. Эти специализированные катетеры, оснащенные множеством (от 16 до 64 и более) близко расположенных электродов (например, PentaRay, Biosense Webster; Advisor™ HD Grid, Abbott), совершили настоящую революцию. Их конструкция позволяет одновременно и практически мгновенно регистрировать тысячи (а в некоторых случаях десятки тысяч) точек электрограмм в течение всего нескольких сердечных циклов, обеспечивая беспрецедентно высокую плотность данных. Этот переход от точечного к высокоплотному картированию имел фундаментальное значение для углубления понимания природы фибрилляции предсердий и персонализации абляции по нескольким ключевым направлениям. [69]

В современное время существует целый арсенал специализированных многополюсных катетеров, каждый из которых решает определенные клинические задачи. Катетеры с конфигурацией "корзина" (например, Constellation) с 64 электродами обеспечивают одновременное панорамное картирование всей полости предсердия; катетеры типа PentaRay и OctaRay с несколькими гибкими лучами

демонстрируют непревзойденную плотность и скорость сбора данных при картировании обширных зон; катетеры HD Grid с ортогональным расположением электродов устраняют проблему направленной зависимости регистрации сигналов, что критически важно для выявления поперечных проводящих каналов в фиброзной ткани (рис. 1.8).

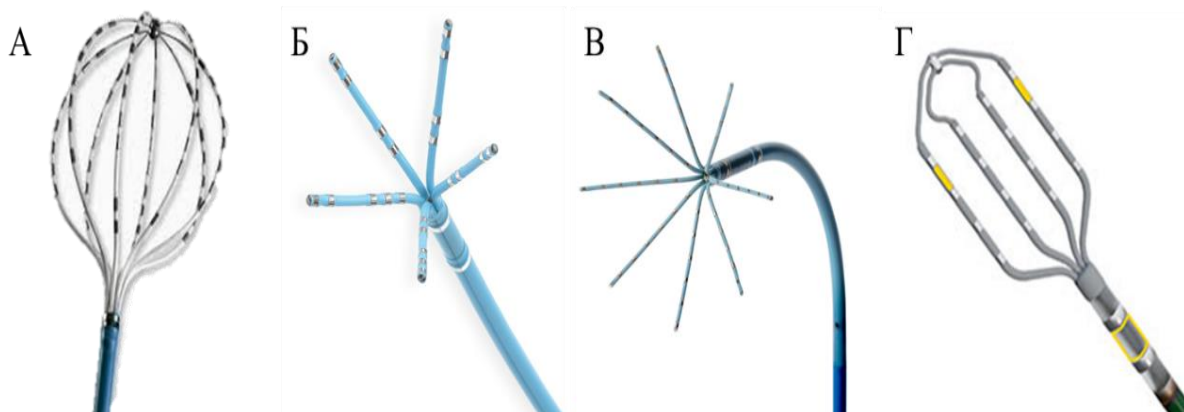


Рисунок 1.8. Типы современных диагностических катетеров для высокоплотного электроанатомического картирования: А - Катетер "Constellation" (Boston Scientific) с конфигурацией "корзина" и 64 электродами для панорамного картирования полостей сердца. Б - Катетер PentaRay (Biosense Webster) с конфигурацией "звезда" и 20 электродами на пяти гибких лучах для высокоскоростного картирования. В - Катетер OctaRay (Biosense Webster) с восемью лучами и 48 электродами для расширенного покрытия зон картирования. Г - Катетер HD Grid (Abbott) с сетчатой конструкцией и ортогональным расположением 16 электродов для преодоления направленной зависимости регистрации сигналов.

Высокоплотное картирование обеспечило беспрецедентно высокое пространственное разрешение, необходимое для детальной визуализации сложной и зачастую хаотичной архитектуры фиброза предсердий. Поскольку фиброз при ФП часто имеет гетерогенный, «пятнистый» характер, с чередованием здоровых и фиброзированных пучков миокарда, методы с низким разрешением были неспособны адекватно отобразить эту мозаичную структуру. Высокоплотное картирование позволяет с высочайшей точностью стратифицировать зоны по амплитуде сигнала, выявляя не только обширные рубцы (вольтаж $<0,1-0,2$ мВ), но и зоны промежуточного, потенциально модифицируемого фиброза (например, $0,2-0,5$ мВ), которые могут быть мишенями для абляции. [74, 60] Более того, оно с исключительной чувствительностью выявляет фракционированные, продолжительные и низкоамплитудные потенциалы, которые являются электрофизиологическим проявлением замедленного и неоднородного проведения

в условиях фиброза и считаются ключевыми элементами в поддержании re-entry и роторной активности. [49, 61]

Обзор современных исследований демонстрирует тенденцию к использованию более строгих пороговых значений напряжения для идентификации фиброза при высокоплотном картировании предсердий. В ряде работ предлагается дифференцированный подход, при котором зонами плотного рубца считаются участки с биполярным напряжением менее 0,05 Мв. [45, 56] Эти области, как правило, соответствуют плотному, электрически немому фиброзу и часто исключаются из целевых для абляции зон из-за отсутствия жизнеспособного миокарда. При этом окружающая «переходная зона, критически важная для формирования аритмогенного субстрата, определяется в диапазоне примерно от 0,05 до 0,3 мВ. [45] Именно в этой переходной зоне, характеризующейся гетерогенным смешением фиброза и жизнеспособных мышечных волокон, наиболее часто регистрируются фракционированные и продолжительные потенциалы, а также наблюдается замедление проведения, что поддерживает механизм re-entry. [71] Таким образом, применение уточненных порогов позволяет более точно стратифицировать аритмогенный субстрат и проводить таргетную абляцию в областях медленного проведения, потенциально повышая эффективность процедуры при персистирующей форме фибрилляции предсердий.

Помимо статической оценки амплитуды сигнала (вольтажа), высокоплотное картирование открыло возможность для прямой и динамической оценки проводимости. С помощью активационного картирования и специальных алгоритмов, рассчитывающих векторы скорости распространения волны возбуждения, стало возможным напрямую визуализировать зоны замедленного и хаотичного проведения. Эти зоны являются прямыми функциональными коррелятами как макроскопического фиброза, так и интерстициального фиброза, изменяющего анизотропию ткани. Анализ проводимости позволяет идентифицировать не просто анатомический рубец, а его электрофизиологически значимые границы, каналы проведения, критические перешейки и области локализованного блок проведения, которые часто являются аритмогенными. [75]

Кроме того, технология высокоплотного картирования кардинально сократила время, необходимое для создания комплексной и точной электроанатомической модели. [62] Процесс, который ранее занимал десятки минут, теперь может быть выполнен за несколько минут, что делает метод высокоплотного картирования более практичным, воспроизводимым и применимым даже в условиях нестабильной гемодинамики или неустойчивых аритмий. [40] Это сокращение времени также минимизирует потенциальные ошибки, связанные с изменением положения пациента, дыхательными артефактами или смещением катетера.

Таким образом, высокоплотное электроанатомическое картирование представляет собой инвазивную технологию, позволяющую в режиме реального времени во время электрофизиологического исследования или процедуры абляции визуализировать трехмерную анатомию предсердий и одновременно оценивать их электрические характеристики, включая амплитуду локальных биполярных электрограмм, скорость проведения и продолжительность фрагментированной активности.

1.4.3. Сопоставление данных МРТ сердца с контрастированием и высокоплотного электроанатомического картирования

Сопоставление данных неинвазивной визуализации фиброза левого предсердия с помощью МРТ и интраоперационной оценки электрофизиологического субстрата методом высокоплотного картирования является критически важным для разработки персонализированных подходов к абляции ФП.

Пионерская работа Oakes et al. заложила фундамент для неинвазивной визуализации фиброза ЛП, продемонстрировав принципиальную возможность и клиническую значимость метода МРТ [53]. Авторы показали статистически значимую обратную корреляцию между зонами низкого напряжения при электроанатомическом картировании и участками позднего усиления гадолиния на

МРТ. Это исследование сформировало первоначальную парадигму, согласно которой МРТ является неинвазивным эквивалентом инвазивного картирования низковольтного субстрата, и установило, что объем фиброза по МРТ является мощным предиктором рецидива ФП после абляции (рис. 1.9).

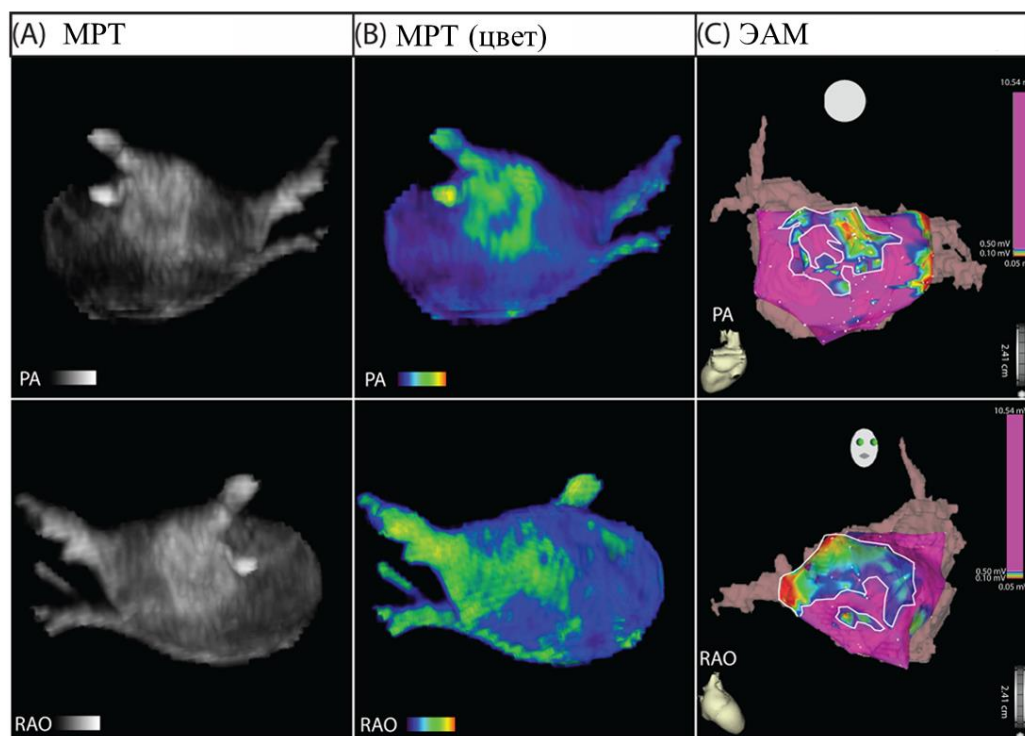


Рис 1.9. Соотношение данных МРТ и электроанатомической карты в задней (РА) и правой передней косой (РАО) проекциях. (А) Сегментированное МРТ с поздним усилением выявляет дискретные зоны усиления сигнала в области задней стенки и межпредсердной перегородки. (В) Цветные 3D-модели улучшают динамический диапазон и лучше визуализируют паттерны усиления. (С) Электроанатомическая карта (ЭАМ), полученная во время инвазивного электрофизиологического исследования. Дискретные зоны низкого напряжения (в пределах белых линий), обнаруженные у данного пациента в задней стенке левого предсердия и перегородке, коррелируют с регионами усиления сигнала на МРТ.

Однако более поздние и методически усовершенствованные исследования, такие как работа Nairn et al., существенно скорректировали эту точку зрения [52]. Используя единую анатомическую систему координат для точного попиксельного сопоставления данных высокоплотного картирования и МРТ, авторы выявили существенные расхождения в локализации патологического субстрата, особенно на задней стенке ЛП. Было установлено, что разные методы (МРТ, картирование напряжения и скорости проведения) выявляют различные, лишь частично перекрывающиеся участки аритмогенного субстрата. Это указывает на

то, что они отражают разные патофизиологические аспекты ремоделирования ЛП (например, диффузный фиброз или функциональные нарушения проведения), а не являются взаимозаменяемыми (рис 1.10).

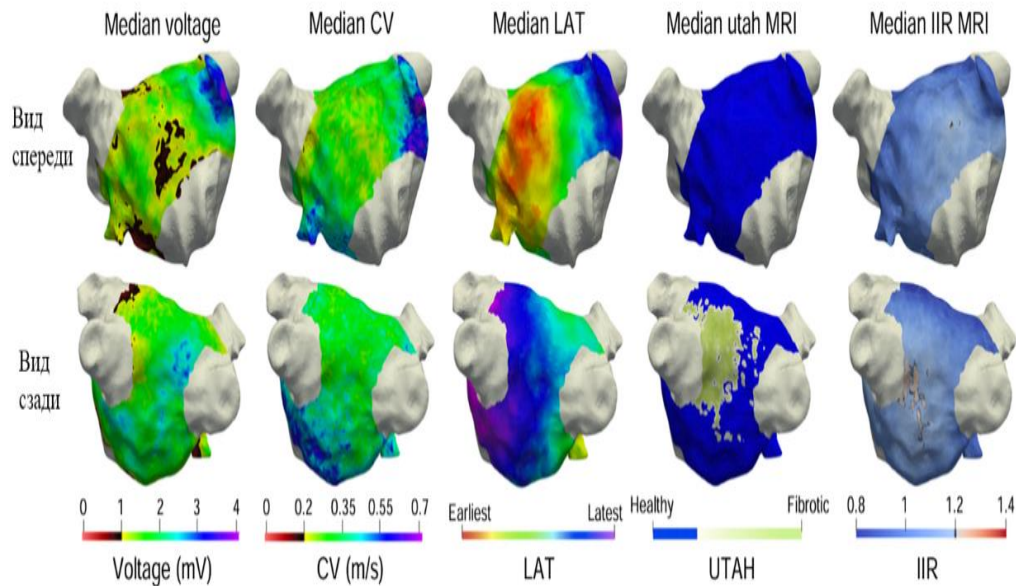


Рисунок 1.10. Пространственное распределение патологического субстрата, выявленного с помощью различных методов картирования. Median voltage — Медианное напряжение. Median CV — Медианная скорость проведения. Median LAT — Медианное время локальной активации. Median utah MRI — Медианное значение фиброза по MPT по методу Utah. Median IIR MRI — Медианное значение фиброза по MPT по методу коэффициента интенсивности сигнала (IIR).

Таким образом, парадигма сместилась от представления о MPT как о прямом неинвазивном заместителе электроанатомического картирования к пониманию того, что эти методы являются в значительной степени взаимодополняющими, но не идентичными. Современный подход предполагает, что для полной характеристики сложного аритмогенного субстрата при ФП необходима интеграция данных, полученных разными методами, а не замена одного другим.

1.5. Подходы к лечению фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста с учетом гериатрического статуса

Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с ФП представляет собой сложную многокомпонентную задачу, требующую не просто кардиологического, а комплексного гериатрического подхода. Это обусловлено

наличием множественных сопутствующих заболеваний (полиморбидности), возраст-ассоциированного синдрома старческой астении, высокого риска ятрогенных осложнений, а также особенностей социального и когнитивного статуса. Современная стратегия лечения ФП у данной категории больных должна быть строго персонализированной, ориентированной не только на контроль ритма и профилактику тромбоэмболий, но и на сохранение функциональной независимости, качества жизни и когнитивных функций. [2]

Профилактика инсульта с помощью антикоагулянтной терапии - краеугольный камень ведения пациентов с ФП. С возрастом риск инсульта, ассоциированного с ФП, неуклонно растет, что делает назначение антикоагулянтов у пожилых пациентов высокоэффективной мерой. Однако именно в этой популяции наиболее остро стоит проблема баланса между пользой и риском, в первую очередь, риска больших кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения из желудочно-кишечного тракта. [78]

Стандартом является использование валидированных шкал для оценки риска тромбоэмболий (CHA₂DS₂-VASc) и риска кровотечений (HAS-BLED). У пациентов старше 75 лет сам возраст является весомым баллом в обеих шкалах, что отражает его двойственную роль как фактора риска. Высокий балл по HAS-BLED не должен быть причиной для отказа от антикоагулянтной терапии, но служит сигналом для активного корригируемого факторов риска кровотечения (например, контроль артериальной гипертензии, коррекция дозировок других препаратов, лечение заболеваний печени).

Многочисленные исследования и мета-анализы убедительно доказали преимущества прямых оральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К у пациентов пожилого возраста. Прямые оральные антикоагулянты ассоциированы с сопоставимой эффективностью в профилактике инсульта, но с более низким, особенно критически важным, риском внутричерепных кровотечений. Этот профиль безопасности делает их предпочтительным выбором у гериатрических пациентов. [42, 20.] Однако при выборе конкретного антикоагулянта необходимо учитывать функцию почек, которая с возрастом часто

снижена. Требуется регулярный расчет скорости клубочковой фильтрации с коррекцией дозы в соответствии с инструкцией. Для пациентов с выраженной почечной недостаточностью (СКФ $<15-30$ мл/мин/1.73м²) антагонисты могут оставаться единственным вариантом.

При назначении антикоагулянтной терапии у пациентов пожилого возраста с ФП критически важен учет специфических гериатрических синдромов. Наличие когнитивных нарушений или деменции диктует необходимость привлечения родственников или сиделок для организации контроля приема препаратов, в то время как вопрос о назначении антикоагулянтов при тяжелой деменции решается строго индивидуально с учетом прогноза и качества жизни. У пациентов со старческой астенией распространенный страх падений и связанных с ними кровотечений не должен служить причиной для необоснованного отказа от антикоагулянтов, поскольку риск инсульта при ФП, как правило, значительно превышает риск фатального кровотечения в результате падения, для возникновения которого требуется совпадение ряда специфических обстоятельств. Кроме того, повсеместная полипрагмазия в данной популяции требует проведения тщательного аудита лекарственных назначений для исключения опасных взаимодействий с другими препаратами, потенциально повышающими риск геморрагических осложнений.

Катетерная абляция в настоящее время утвердилась в качестве основного метода лечения пациентов с ФП, демонстрируя превосходство над антиаритмической терапией в поддержании синусового ритма и улучшении качества жизни. Особое значение этот метод приобретает у пациентов с коморбидной патологией, в том числе с сердечной недостаточностью, где синусовый ритм критически важен для оптимизации гемодинамики. Восстановление и поддержание синусового ритма посредством КА способствует улучшению диастолического наполнения, снижению давления заполнения левого желудочка и обратному ремоделированию миокарда. [7]

Долгое время существовало скептическое отношение к инвазивным методам лечения ФП у пожилых пациентов в силу предполагаемых более высоких перипроцедурных рисков, более сложного анатомического субстрата и сомнений в эффективности. Однако накопленные за последнее десятилетие данные крупных регистров и рандомизированных исследований существенно изменили эту парадигму.

Исследования и данные из крупных регистров, продемонстрировали, что катетерная абляция у тщательно отобранных пациентов старше 75 лет является эффективной и достаточно безопасной процедурой. [50, 11] Хотя общий успех в поддержании синусового ритма может быть несколько ниже, чем у молодых пациентов (что связано с большей длительностью ФП и распространенностью фиброза), абсолютная польза в плане улучшения симптомов, качества жизни и, что особенно важно, сохранения когнитивных функций может быть даже выше. Что касается безопасности, то риск серьезных осложнений (тампонада сердца, атрио-пищеводные фистулы, инсульт) у опытных операторов хотя и несколько повышен, но остается приемлемо низким (около 2-4%). [15, 8, 11]

Для оптимизации ведения пациентов с ФП был предложен комплексный подход, акроним которого — AF-CARE — отражает его ключевые компоненты (рис. 1.11). [28] Этот подход выходит далеко за рамки простого назначения антикоагулянтов или выбора между контролем ритма и частоты. Он включает: **A** - строгое следование принципам антикоагуляции и отказ от необоснованной комбинации с антиагрегантами; **F** - регулярный мониторинг контроля частоты или ритма, включая рассмотрение катетерной абляции; **C** - активное управление сердечно-сосудистыми факторами риска и коморбидностью; **A** - сокращение полипрагмазии через регулярный аудит лекарств; **R** - модификацию образа жизни; и **E** - обучение и вовлечение пациента в процесс лечения. Этот интегрированный подход направлен на улучшение клинических исходов и безопасности терапии у больных.

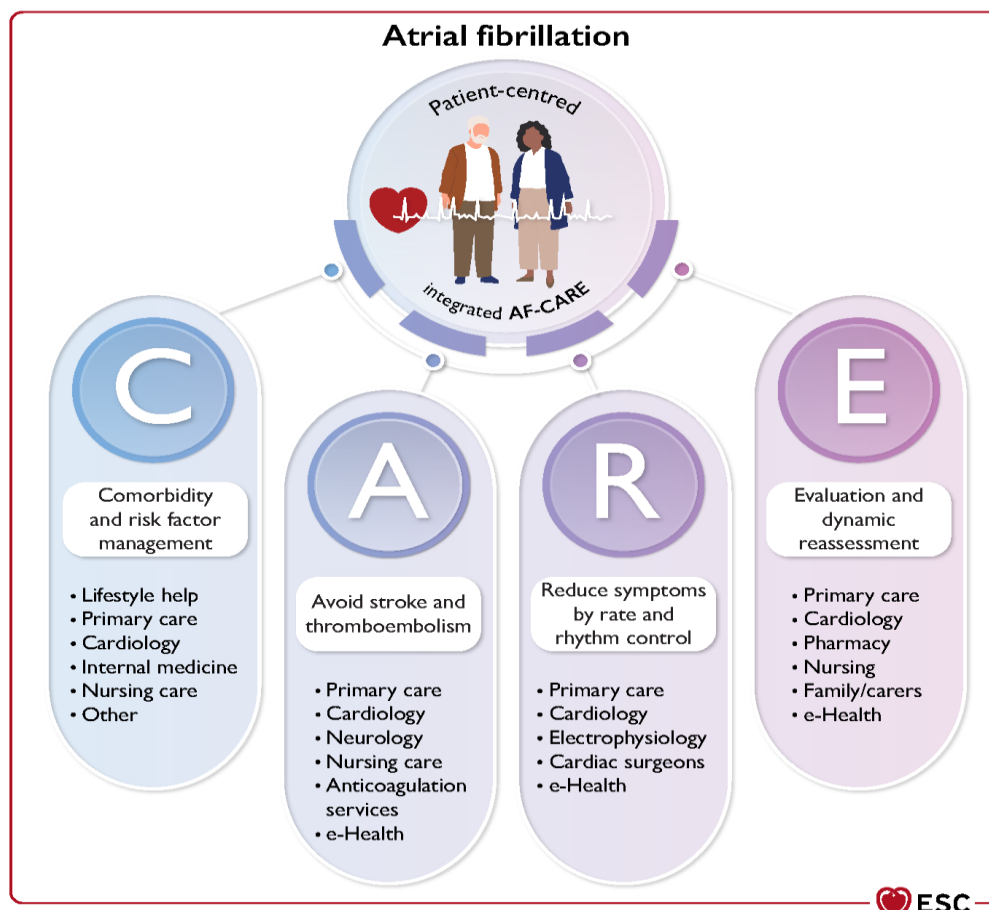


Рисунок 1.11. Алгоритм интегрированного ведения пациентов с фибрилляцией предсердий по стратегии AF-CARE. Схема демонстрирует пациент-ориентированный подход, включающий четыре ключевых компонента: C - ведение коморбидности и факторов риска, A - профилактика инсульта и тромбозов, R - контроль симптомов путем регуляции частоты сердечных сокращений и ритма, E - динамическое наблюдение и оценка эффективности лечения. Модель предусматривает распределение функций между различными специалистами и использование телемедицинских технологий.

Катетерная абляция, и в частности, изоляция легочных вен, утвердилась как высокоэффективный метод лечения ФП, получив высший класс рекомендаций в международных и отечественных руководствах. Однако на фоне старения популяции и увеличения числа интервенционных процедур возникает необходимость в разработке адресного подхода к лечению пациентов пожилого и старческого возраста, у которых структурное ремоделирование предсердий может иметь особенности.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют комплексные исследования, направленные на изучение структурных изменений миокарда левого предсердия у пожилых пациентов с ФП с применением современных методов - МРТ с контрастированием и высокоплотного картирования. Проведение таких исследований позволило бы выявить специфические паттерны фиброза и электрического ремоделирования в этой растущей группе пациентов, что является необходимым условием для разработки оптимальных персонализированных стратегий катетерной абляции, учитывающих возрастные особенности аритмогенного субстрата.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и критерии включения и исключения

В отделение хирургического лечения тахикардитий ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России с 2020 по 2022 годы проведено обследование и хирургическое лечение нарушений ритма сердца 56 пациентам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий старше 65 лет. Данные пациенты включены в проспективное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

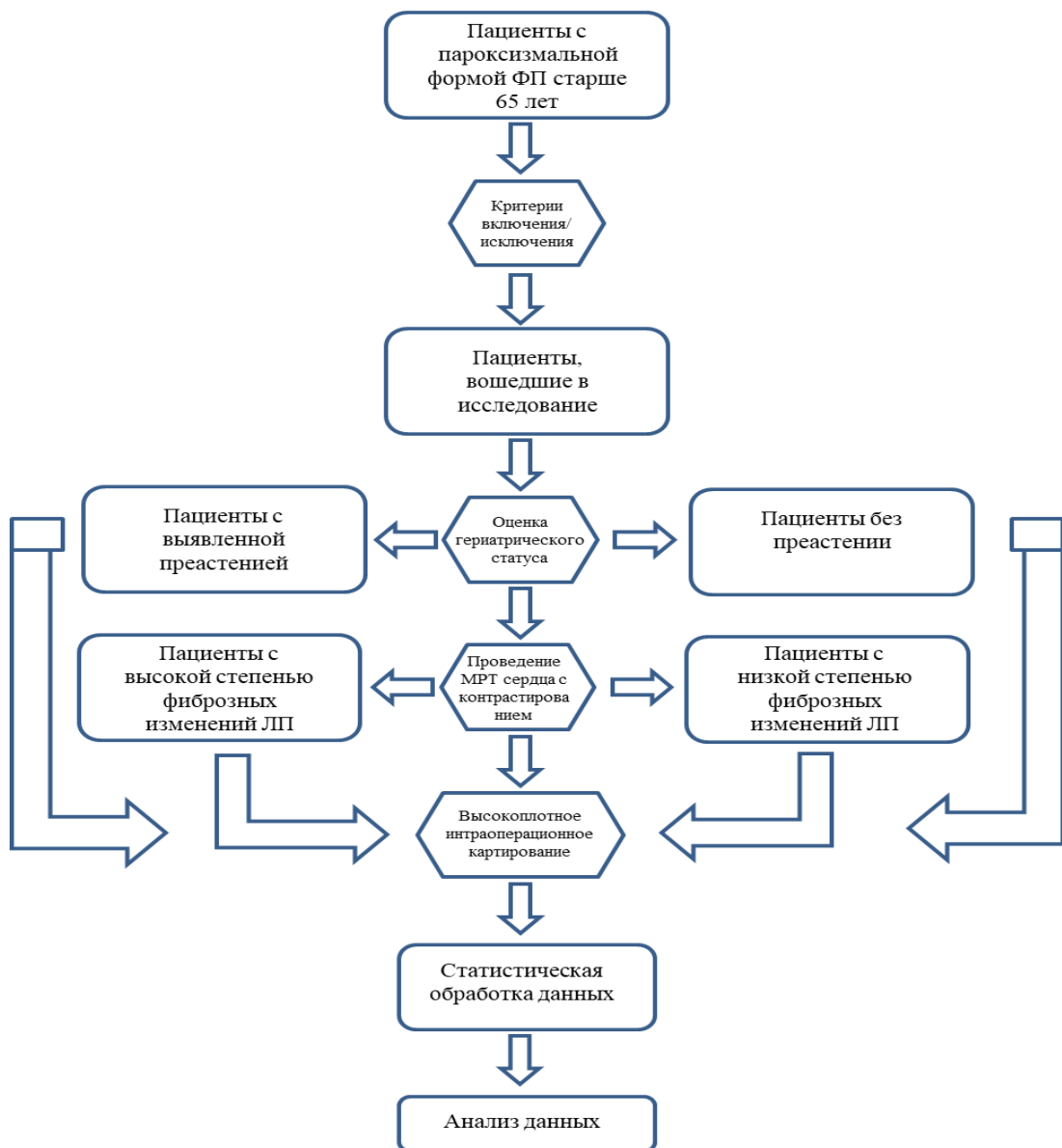


Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

В соответствие с клиническими рекомендациями по хирургическому лечению нарушений ритма сердца разработаны критерии включения/ исключения.

Критерии включения в исследование:

- Возраст старше 65 лет;
- Документированная фибрилляция предсердий (пароксизмальная форма);
- Симптомная пароксизмальная форма ФП резистентная к антиаритмической терапии;
- Необходимость выполнения операции радиочастотной абляции по поводу ФП в плановом порядке.

Критерии не включения в исследование:

- Клинически значимая ишемическая болезнь сердца и/или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе;
- Наличие перенесенных операций на сердце с использованием искусственного кровообращения;
- Клапанная патология сердца, требующая хирургической коррекции;
- Неконтролируемая функция щитовидной железы;
- Системные инфекционные или воспалительные заболевания;
- Хроническая почечная или печеночная недостаточность;
- РЧА по поводу ФП в анамнезе;
- Наличие тромба ушка ЛП;
- Наличием постоянного кардиостимулятора или имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора.

2.2 Клиническая характеристика пациентов

В исследование включено 56 пациентов старше 65 лет с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, которым проведен скрининг гериатрического статуса, МРТ сердца с контрастированием, инвазивное высокоплотное картирование левого предсердия.

Клиническая характеристик пациентов представлена в Таблице 2.1.

Показатель		M±SD, Me [Q25%;Q75%]
Возраст, лет		72,00 [69,00; 75,00]
Мужской пол, n (%)		29 (51,8)
Индекс массы тела, кг/м ²		28,00 [25,35; 30,20]
Длительность аритмологического анамнеза, лет		6,5±4,8
Длительность гипертонической болезни, лет		8,5±5,6
Стадия гипертонической болезни, n (%)	I	1 (1,8)
	II	54 (96,4)
	III	1 (1,8)
Степень артериальной гипертензии, n (%)	1	4 (7,1)
	2	31 (55,4)
	3	21 (37,5)
Количество баллов по CHA2DS2-VASC, баллы		3,2±1,02
Количество баллов по HAS-BLED, баллы		1,8±0,68
Сопутствующее трепетание предсердий, n (%)		8 (14,3)
Сахарный диабет, n (%)		4 (7,1)

Медиана возраста составила 72 года [69,00; 75,00]. Пациенты сопоставимы по клиническим и анамнестическим данным, 29 (51,8%) исследуемых мужского пола. Медиана индекса массы тела составила 28,00 кг/м² [25,35; 30,20]. В среднем аритмологический анамнез наблюдался 6,5±4,8 лет, анамнез гипертонической болезни 8,5±5,6 лет.

Основная часть пациентов - 54 исследуемых (96,4%) страдала гипертонической болезнью 2 стадии и имело поражение органов мишеней, а именно гипертрофию миокарда левого желудочка по данным эхокардиографического исследования. У всех пациентов наблюдалась медикаментозно достигнутая нормотензия, однако анамнестически у 31 (55,4%) пациента отмечалось повышение уровня артериального давления до 179/109 мм рт ст, а у 21 (37,5%) пациента выше 180/110 мм рт ст.

В среднем все пациенты имели высокий риск инсульта $3,2 \pm 1,02$ баллов по шкале CHA2DS2-VASC и невысокий риск кровотечений $1,8 \pm 0,68$ баллов по шкале HAS-BLED. Все пациенты принимали антикоагулянтную терапию согласно клиническим рекомендациям.

2.3 Комплексная гериатрическая оценка

На амбулаторном этапе все пациенты прошли обследование с целью выявления признаков преастении, согласно клиническим рекомендациям, «Старческая астения» российской ассоциации геронтологов и гериатров от 2020г. Алгоритм проведения комплексной гериатрической оценки представлен на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2. Алгоритм комплексной гериатрической оценки.

Первым этапом всем пациентам было предложено ответить на 7 закрытых вопросов опросника «Возраст не помеха» (Таблица 2.2).

Вопрос	Ответ
1. Похудели ли Вы на 5кг и более за последние 6 месяцев? (вес)	да/нет
2. Испытываете ли Вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения зрения или слуха?	да/нет
3. Были ли у Вас в течение последнего года травмы, связанные с падением?	да/нет
4. Чувствуете ли Вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (настроение)	да/нет
5. Есть ли у Вас проблемы с памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	да/нет
6. Страдаете ли Вы недержанием мочи?	да/нет
7. Испытываете ли Вы трудности в перемещении по дому или на улице? (ходьба да/нет до 100м/ подъем на 1 лестничный пролет)	да/нет
Ответ «да» - 1 балл, «нет» - 0 баллов	

Таблица 2.2. Опросник «Возраст не помеха»

Распределение баллов опросника «Возраст не помеха» представлено в Таблице 2.3. В группе исследования не выявлено пациентов с наличием синдрома Старческой астении. Максимальное количество баллов по опроснику – 4 балла выявлено у 5 (8,9%) пациентов. 3 балла набрали 17 (30,4%) исследуемых, 2 балла – 18 (32,1%), 1 балл – 13 (23,2%). Для пациентов старше 75 лет характерно увеличение количества баллов по опроснику «Возраст не помеха». Большинство пациентов в группе 65-74 года имели 2 балла, в группе старше 75 лет имели 3 балла.

Количество баллов	Общее количество пациентов, 56 (100%)	Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%)	Из них старше 75 лет, 16 (28,6%)
0	3 (5,4%)	3 (7,5%)	0
1	13 (23,2%)	10 (25%)	3 (18,75%)
2	18 (32,1%)	13 (32,5%)	5 (31,25%)
3	17 (30,4%)	10 (25%)	7 (43,75%)
4	5 (8,9%)	4 (10%)	1 (6,25%)

Таблица 2.3 Распределение количества баллов опросника «Возраст не помеха» среди пациентов разных возрастных групп

Далее всем пациентам проведена краткая батарея тестов физической активности (рисунок 2.3).

Комплекс состоит из оценки равновесия, определения скорости ходьбы и времени подъема со стула. Оценка равновесия производилась из трех частей, задача исследуемого удерживать равновесие в трех различных положениях: стопы вместе, полутандемное положение и тандемное положение. Исследование считалось выполненным при условии проведения теста пациентом самостоятельно без поддержки или дополнительных касаний не менее 10 секунд. Для оценки используется шкала баллов, где пациент получает 1 балл при полноценном выполнении одного задания. Таким образом, при оценке равновесия возможна сумма баллов от 0 до 3.

Для определения скорости ходьбы исследуемому предлагалось пройти 4 метра в привычном темпе, при необходимости с использованием привычным вспомогательным устройств (например, трость). Исследование проводилось трижды, учитывался лучший результат. Интерпретация результатов проводилась по следующим параметрам: менее 4,82 секунд – 4 балла; от 4,83 до 6,2 секунд – 3 балла; от 6,21 до 8,7 секунд – 2 балла; более 8,7 секунд – 1 балл; неспособность выполнить тест – 0 баллов.

Время подъема со стула определялось временным промежутком, в течение которого исследуемый встает со стула без использования подлокотников и без помощи рук (скрещены на груди или животе) 5 раз. Интерпретация результатов проводилась по следующим параметрам: менее 11,19 секунд – 4 балла; от 11,2 до 13,69 секунд – 3 балла; от 13,7 до 16,69 секунд – 2 балла; от 16,7 до 60 секунд – 1 балл; более 60 секунд или неспособность выполнить тест – 0 баллов.

Краткая батарея тестов физической активности

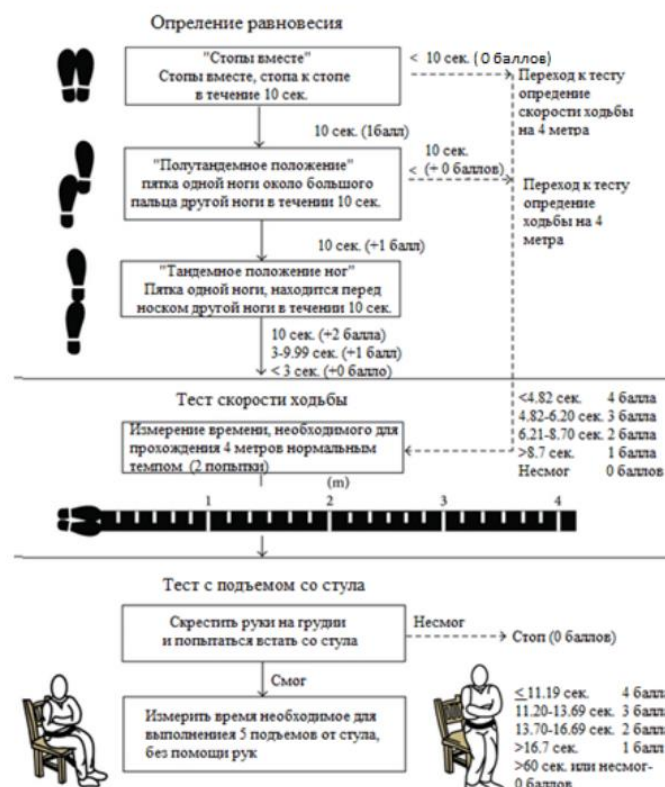


Рисунок 2.3. Алгоритм проведения краткой батареи тестов физического функционирования.

Результаты тестирования приведены в таблице 2.4. После прохождения тестов физического функционирования 12 (21,4%) исследуемых набрали в сумме 9 баллов, что может свидетельствовать о наличии преастиции. Среди 40 пациентов в возрасте 65-74 года преастиция выявлена у 6 (15%), среди 16 пациентов старше 75 лет преастиция также выявлена у 6 (37,5%).

Количество баллов	Общее количество пациентов, 56 (100%)	Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%)	Из них старше 75 лет, 16 (28,6%)
Определение равновесия, средний балл	3,94	4	3,8
Скорость ходьбы, м/с	0,9±1,1	0,9±0,6	0,7±0,5
Скорость ходьбы, средний, балл	3,55	3,7	3,2
Среднее время теста с подъемом со стула, сек	12,8±2,2	12,2±2,4	13,6±1,8
Тест с подъемом со стула, средний балл	3,6	3,8	3,2
Среднее количество баллов по результатам всего тестирования	11,09	11,5	10,2

Таблица 2.4. Результаты проведения краткой батареи тестов физического функционирования у пациентов разной возрастной группы

Для скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменции, всем исследуемым проведен тест «Мини-Ког» (Mini-Coq). Тестирование включает в себя оценку кратковременной памяти и зрительно-пространственной координации. Первоначально пациенту называют и предлагают запомнить 3 слова. Затем просят нарисовать циферблат часов и указать конкретное время, на усмотрение оператора тестирования. Правильно нарисованные часы, содержащие все необходимые цифры в правильной последовательности и правильно указанное время указывает

о полноценном выполнении первой части теста с начислением 2-х баллов. После завершения пациента просят вспомнить и назвать 3 слова, которые запоминали в начале тестирования. За каждое слово начисляют 1 балл. Итого максимальная сумма возможных баллов – 5. Если пациент набирает менее 3-х баллов, то вероятность деменции высока и состояние требует дальнейшего дообследования. Распределение баллов тестирования «Мини-Ког» представлено в Таблице 2.5.

Количество баллов	Общее количество пациентов, 56 (100%)	Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%)	Из них старше 75 лет, 16 (28,6%)
Тестирование «Мини-Ког», средний балл	4,8	5,0	4,6

Таблица 2.5. Распределение баллов тестирования «Мини-Ког»

2.4 Данные лабораторных и инструментальных обследований

При госпитализации всем пациентам проведена стандартная лабораторная диагностика, требуемая перед проведение радиочастотной аблации по поводу фибрилляции предсердий. Полные результаты лабораторной диагностики приведены в таблице 2.6. Среди всех пациентов отмечена тенденция к общему снижению гемоглобина ($116 \pm 7,6$ г/л), повышению скорости оседания эритроцитов ($8,2 \pm 2,2$ мм/ч) и креатинина ($102,2 \pm 18$ мкмоль/л). У пациентов старше 75 лет выявлено более низкие значения гемоглобина ($106 \pm 5,2$ г/л), в сравнении с пациентами в возрасте от 65 до 74 лет ($122 \pm 6,2$ г/л), однако не имеющие статистического значения ($p=0,058$). При этом уровень лейкоцитов, тромбоцитов так же статистически не отличался. Однако, выявлены более высокие значения креатинина (112 ± 14 мкмоль/л, $p=0,03$) и общего холестерина ($5,1 \pm 0,8$ ммоль/л, $p=0,04$) у пациентов старше 75 лет.

Показатель	Общее количество пациентов, 56 (100%) M±SD	(1) Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%) M±SD	(2) Из них старше 75 лет, 16 (28,6%) M±SD	p (1-2)
Гемоглобин, г/л	116±7,6	122±6,2	106±5,2	0,058
Гематокрит, %	42,4±2,6	44±2,2	38±1,9	0,33
Эритроциты, *10 ¹²	4,1±0,5	4,4±0,4	4,0±0,3	0,42
Лейкоциты, *10 ⁹	7,2±1,6	6,8±1,8	7,3±2,4	0,14
Тромбоциты, *10 ⁹	206±11	211±24	204±18	0,12
СОЭ, мм/ч	8,2±2,2	8,0±2,6	8,5±1,6	0,09
Глюкоза, ммоль/л	4,2±1,2	4,2±1,3	5,2±0,6	0,06
Общий белок, г/л	56,7±5,8	58±4,4	54±2,8	0,42
Креатинин, мкмоль/л	102,2±18	92±16	112±14	0,03
Мочевина, мкмоль/л	6,4±2,0	6,2±2,2	6,8±1,2	0,38
Общий холестерин, ммоль/л	4,5±1,4	4,2±0,9	5,1±0,8	0,04
Калий, ммоль/л	4,5±0,7	4,4±0,8	4,6±0,6	0,86
Натрий, ммоль/л	142,5±7,5	144±8	141±7,5	0,73

Таблица 2.6. Таблица результатов лабораторной диагностики всех исследуемых пациентов. СОЭ – скорость оседания эритроцитов

Электрокардиографическое исследование проводилось с применением стандартного метода, включающего 12 каналов. Регистрация электрокардиограммы выполнялась с скоростью 25 мм/с. Анализ проводился в дооперационном, госпитальном (ежедневно) и отдаленном периодах наблюдений. В ходе оценки уделялось внимание следующим параметрам: интервалы PQ, QRS, QT, продолжительность Р-волны; характер ритма сердца; расположение электрической оси сердца.

Результаты электрокардиографического исследования на догоспитальном этапе представлены в Таблице 2.7. При наблюдении групп различных возрастов достоверно более высокие значения интервала PQ выявлены у пациентов старческого возраста - $177,6 \pm 28,6$ мсек, $p=0,025$, в то время как длительность интервала Р не имела значимой разницы при сравнении обеих групп ($p=0,23$).

Показатель	Общее количество пациентов, 56 (100%) M±SD, Me [Q25%;Q75%]	(1) Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%) M±SD, Me [Q25%;Q75%]	(2) Из них старше 75 лет, 16 (28,6%) M±SD, Me [Q25%;Q75%]	p (1-2)
Частоты сердечных сокращений, ударов в минуту	67,8±9,7	65,9±8,8	70,7±10,5	0,15
Длительность зубца Р, мсек	142±21,3	139,3±18,7	145,2±24,8	0,23
Длительность интервала PQ, мсек	176,2±24,4	171,6±21,2	177,6±28,6	0,025
Длительность комплекса QRS, мсек	91 [82,5;103]	90 [82;101]	98 [85,5;106]	0,3
Длительность интервала QT, мсек	399,9±23,8	396,9±23,2	407,4±24,4	0,14

Таблица 2.7. Результаты электрокардиографического исследования на синусовом ритме до операции

2.5 Данные проведения МРТ сердца с контрастированием

В ходе исследования была использована магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастным усилением гадолинием для всех пациентов. Процедура проводилась на стационарном томографе Siemens "Magnetom Avanto FIT" с магнитным полем 1,5 Тесла, снабженном 18-канальной катушкой для тела. С целью детальной визуализации фиброза в стенке левого предсердия применялись специальные импульсные последовательности, такие как 3D-градиентная последовательность. Эти последовательности активировались примерно через 20 минут после внутривенного введения контрастного вещества, содержащего гадолиний.

Постпроцессорная обработка полученных МР-изображений, состоящая из построения трехмерных моделей и цветной кодировки для дифференциации здоровой ткани и визуализации фиброза ЛП осуществлялась при помощи двух различных методик и программ. Такой комплексный подход обеспечивает детальное изучение структурного состояния сердца.

Для последующей обработки полученных данных использовалась программа ADAS 3D LA (Galgo Medical, Барселона, Испания) и некоммерческая версия рабочей станции Segment, фирмы Medviso.

В процессе постпроцессорной обработки в программе ADAS 3D создавались трехмерные модели, применялась цветная кодировка для выделения здоровой ткани и визуализации областей фиброза (Рисунок 2.4). Эта обработка также включала в себя расчет объема левого предсердия в миллилитрах и определение его сферичности в безразмерных единицах.

В процессе постпроцессорной обработки в программе Segment, фирмы Medviso, так же создавались трехмерные модели и применялась цветная кодировка для визуализации области фиброза миокарда ЛП (рисунок 2.5) без расчета объема ЛП.

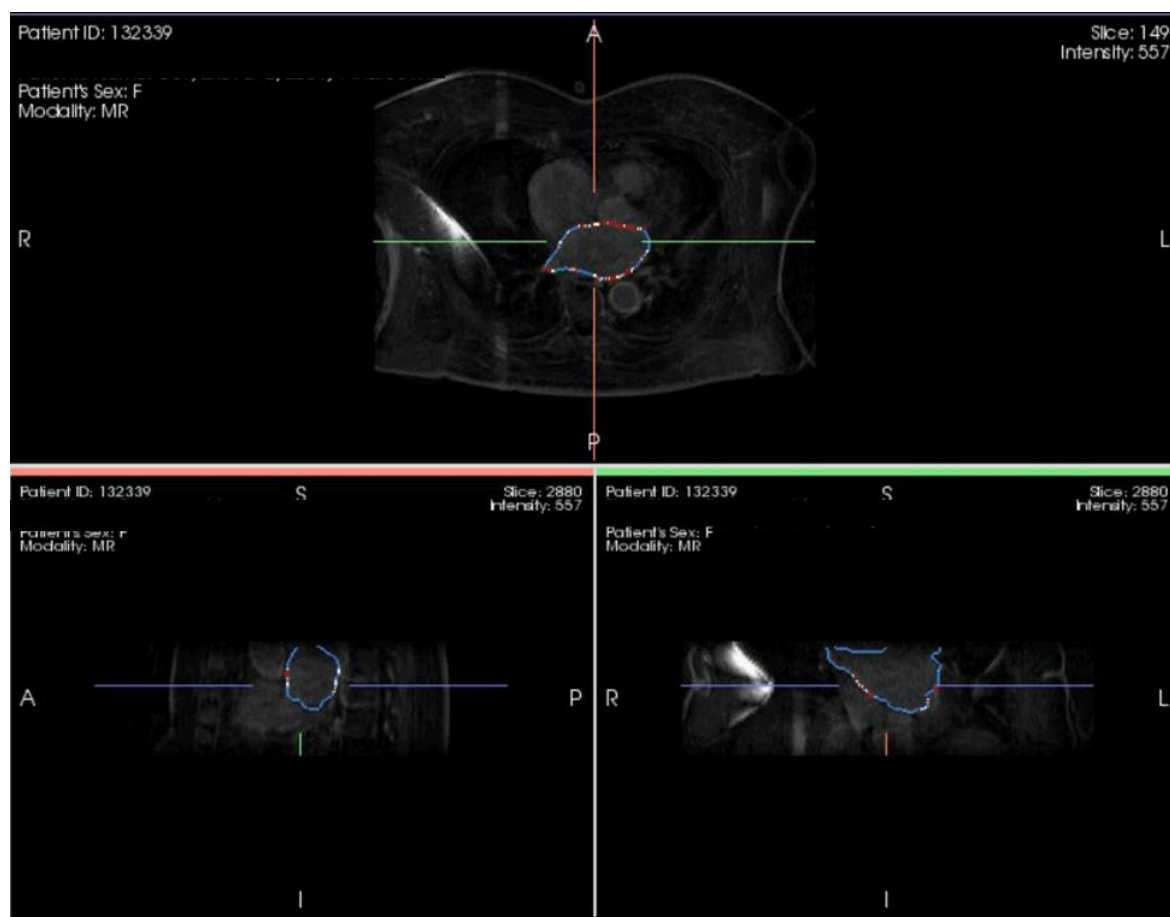


Рисунок 2.4. Построение трехмерной модели левого предсердия в процессе постанализа в программе ADAS 3D. Синим контуром вручную выделены границы левого предсердия, красным выделены зоны фиброза миокарда.

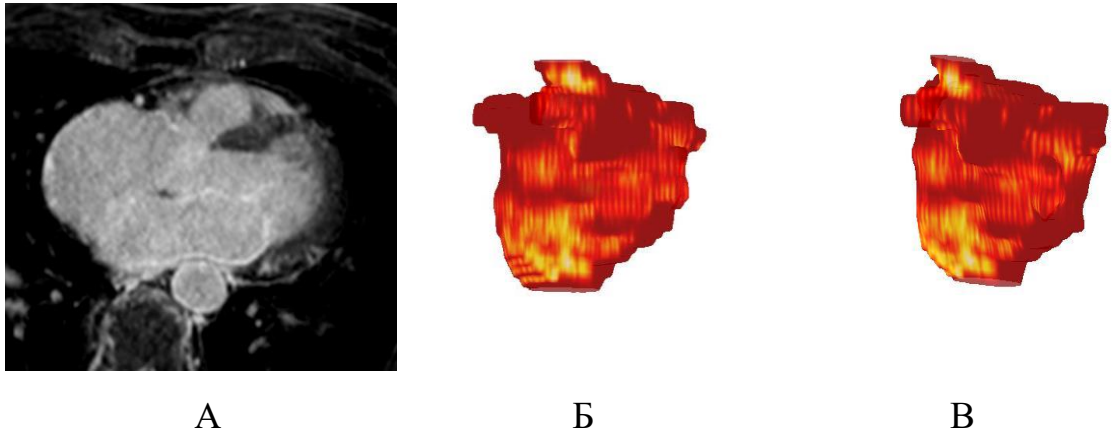


Рисунок 2.5. Постанализ МРТ с отсроченным контрастированием левого предсердия и устьев легочных вен в программе Segment фирмы Medviso, а – аксиальный срез, б и в – 3D – модель ЛП, желтым цветом визуализируются очаги фиброзной ткани, максимальная интенсивность которой локализуется в устье левой верхней легочной вены и по передне-нижним отделах ЛП.

В процессе постобработки в программе ADAS 3D стенка левого предсердия с легочными венами была сегментирована вручную в нескольких осевых плоскостях путем рисования контуров стенки среднего предсердия. Программное обеспечение автоматически интерполировало контуры на промежуточные срезы, и, при необходимости, корректировка выполнялась вручную. Впоследствии автоматически была сгенерирована 3D-реконструкция левого предсердия, ушка левого предсердия и легочных вен. Для отделения левого предсердия от полости левого желудочка использовали кольцо митрального клапана, а для анализа фиброза исключали кольцо митрального клапана и легочные вены на уровне устьев. Интенсивность сигнала нормировали до средней интенсивности пула крови по IIR-методу. Наличие и количество фиброза левого предсердия рассчитывали с использованием порога IIR по умолчанию равного 1,2, то есть в 1,2 раза больше средней интенсивности сигнала пула крови (Рисунок 2.6).

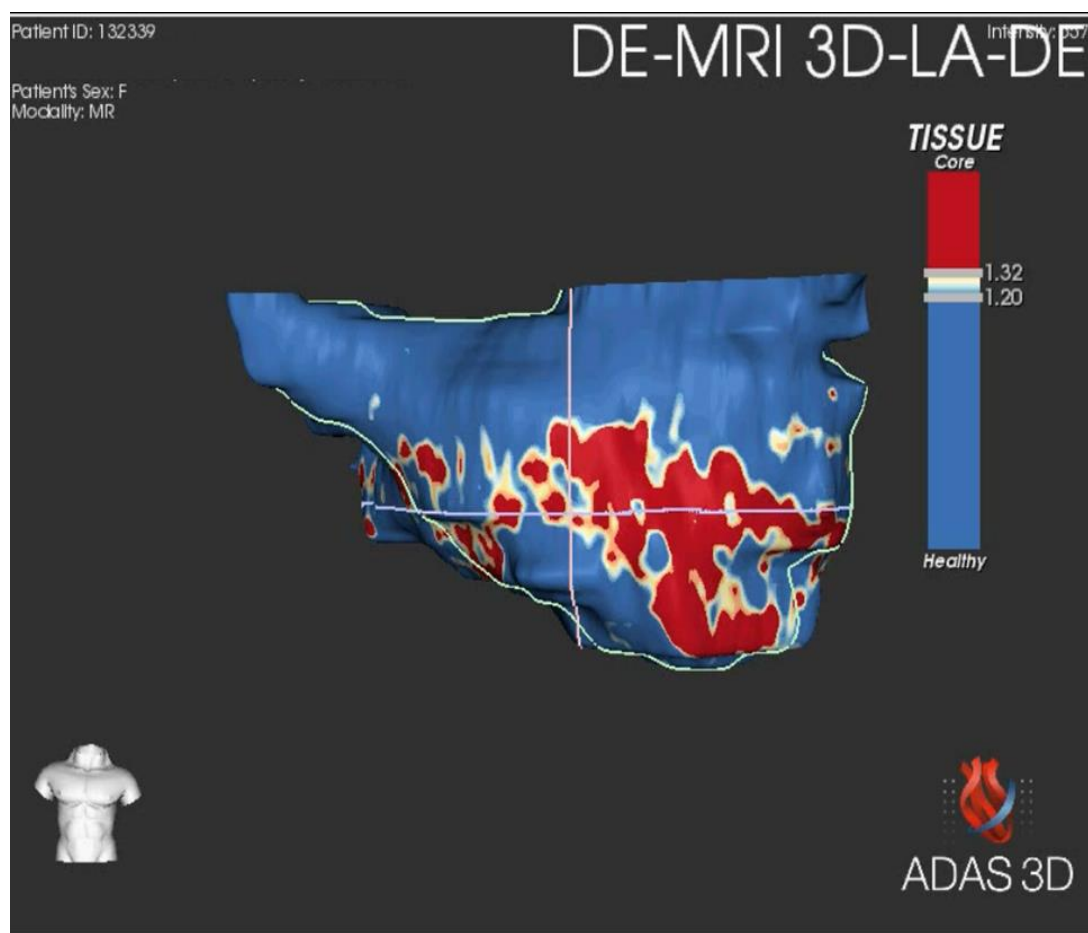


Рисунок 2.6. Трехмерное изображение левого предсердия с анализом фиброза, рассчитанного с использованием порога IIR равного 1,2. Красным цветом выделен участок фиброза на передней стенке левого предсердия.

В процессе постанализа в программе ADAS 3D проведен расчёт индекса сферичности левого предсердия на основе полученных данных от магнитно-резонансной томографии. Индекс сферичности представляет собой безразмерную переменную, которая оценивает степень приближенности формы ЛП к форме сферы. При этом значение 100 указывает на идеальную сферическую форму, а значения, отклоняющиеся от 100, указывают на более вытянутые или сплюсненные формы. Пример процесса наложения 3D объемной формы левого предсердия на ровную сферу указан на Рисунке 2.7.

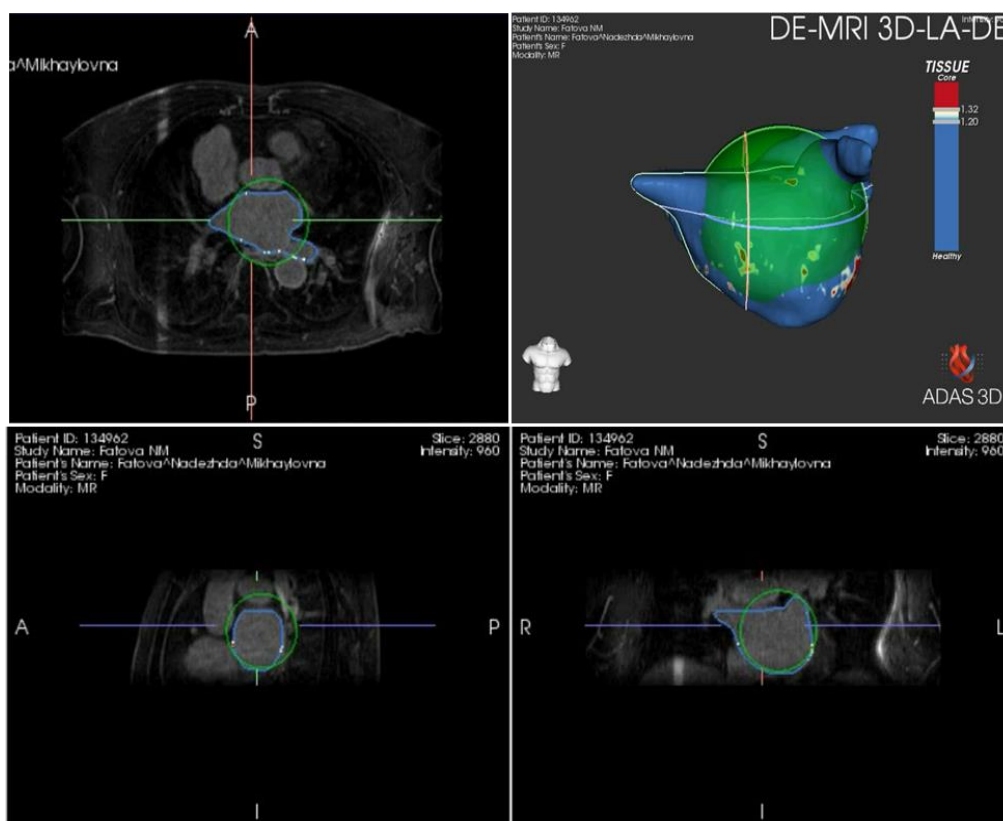


Рисунок 2.7. Построение и 3D визуализация левого предсердия и сферы с целью вычисления индекса сферичности.

При сравнении результатов МРТ сердца с гадолинием явных различий объемных значений, клапанной патологии, сократительной функции и изменениям миокарда левого предсердия между пожилыми и старческими пациентами не выявлено (Таблица 2.8). Индексированный объем левого предсердия составил $62,21 \pm 11,2$ мл/м² в общей выборке пациентов и достоверно не отличался между исследуемыми пожилыми и старческого возраста. Объем фиброзных изменений миокарда левого предсердия вычислялся как процент от общей площади миокарда. В общей группе пациентов процент фиброзных изменений (Segment) варьировался $10,2 \pm 5,8\%$ и не был различен между пациентами пожилого и старческого возрастов. Однако, у старческих людей выявлена склонность к снижению минутного объема левого желудочка ($3,8$ [$3,3; 4,5$] у старческих, $4,4$ [$3,5; 5,4$] у пожилых, $p=0,13$) и статистически различная масса миокарда левого желудочка (90 [$78; 96$] у старческих, 108 [$89; 124,5$] у пожилых, $p=0,008$).

Показатель	Общее количество пациентов, 56 (100%) M±SD, Me [Q25%;Q75%]	(1) Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%) M±SD, Me [Q25%;Q75%]	(2) Из них старше 75 лет, 16 (28,6%) M±SD, Me [Q25%;Q75%]	p (1-2)
КДО ЛЖ, мл	120,8±120,8	100 [84;117]	105 [88;118]	0,95
ФВ ЛЖ, %	64,5[61;73]	66 [59; 73,5]	64 [62;72,5]	0,86
ММ ЛЖ, г	95,5[80;112]	108 [89; 124,5]	90 [78; 96]	0,008
МО ЛЖ, л/мин	4,2[3,3;4,8]	4,4 [3,5;5,4]	3,8 [3,3;4,5]	0,13
НМК, %	17[13;24]	16 [13;23]	18 [11,5; 24]	0,84
КДО ПЖ, мл	92[50;101]	95 [85; 102]	91,5 [72,3; 96,5]	0,16
ФВ ПЖ, %	55[50;59]	50,5 [48; 59]	56 [54; 59,5]	0,18
Объем ЛП, мл ADAS 3D	112,5 [95,0; 139,14]	108,6 [96,5; 132]	116,8 [96,1; 148]	0,41
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	62,2 [46,5; 70,0]	56,5 [42; 68]	64,5 [52,5; 72,5]	0,6
Фиброз ЛП, % Segment	8,0 [4,75; 8,0]	8 [6;12]	9 [7,5;15]	0,41
Фиброз ЛП, % ADAS 3D	4,62 [3,43; 10,32]	5,5 [3,0; 8,0]	4,0 [3,4; 10,5]	0,09
Индекс сферичности ADAS 3D	75,6[74,3;77,5]	75,9 [73,9;78,1]	75,2 [74,5;76,6]	0,54

Таблица 2.8. Параметры сердца по результатам проведения МРТ сердца с контрастированием. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МО ЛЖ – минутный объем левого желудочка, НМК – конечный диастолический объем правого желудочка, КДО ПЖ – конечный диастолический объем правого желудочка, ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка, ЛП – левое предсердие.

2.6. Высокоплотное картирование ЛП

Всем пациентам во время планового проведения радиочастотной абляции проведено электрофизиологическое исследование с использованием инвазивной нефлюороскопической системы Carto 3 (Biosense Webster, США). Непрерывный точечный захват с моделированием анатомической и электроанатомической карт проводились с использованием многоэлектродного картирования с помощью катетера PENTARAY™ с помощью модуля CARTO 3 System V6 CONFIDENSE (Biosense Webster, США). Катетер содержит 20 электродов, расположенных вдоль пяти ветвей размерами 3F, которые расходятся от отклоняемого наконечника (Рисунок 2.8). Контакт катетера с поверхностью эндокарда атравматичен и

обеспечивает построение карты высокой плотности. Катетер имеет 20 платиновых электродов размером 1мм, небольшое межэлектродное расстояние для возможности точного анализа линии блока при предсердных тахикардиях и фракционированных потенциалов при фибрилляции предсердий.



Рисунок 2.8. Многополюсный катетер, используемый для высокоплотного картирования.

Была проведена электроанатомическая реконструкция левого предсердия, в рамках которой создавалась высокоплотная вольтажная карта с более 10000 точек картирования. В процессе моделирования охватывались все анатомические структуры левого предсердия, включая ушко, крышу левого предсердий, устья всех легочных вен, фиброзное кольцо митрального клапана (рисунок 2.9). Минимальный порог амплитуды и максимальный порог амплитуды были установлены на $\pm 0,05$ милливольт (мВ) и $\pm 0,3$ мВ соответственно, а минимальный интервал и максимальный интервал между 2 последовательными пиками были установлены на уровне от 50 до 120 м/сек. Запись и фильтрация сигналов проходила в диапазоне 30-400 Гц.

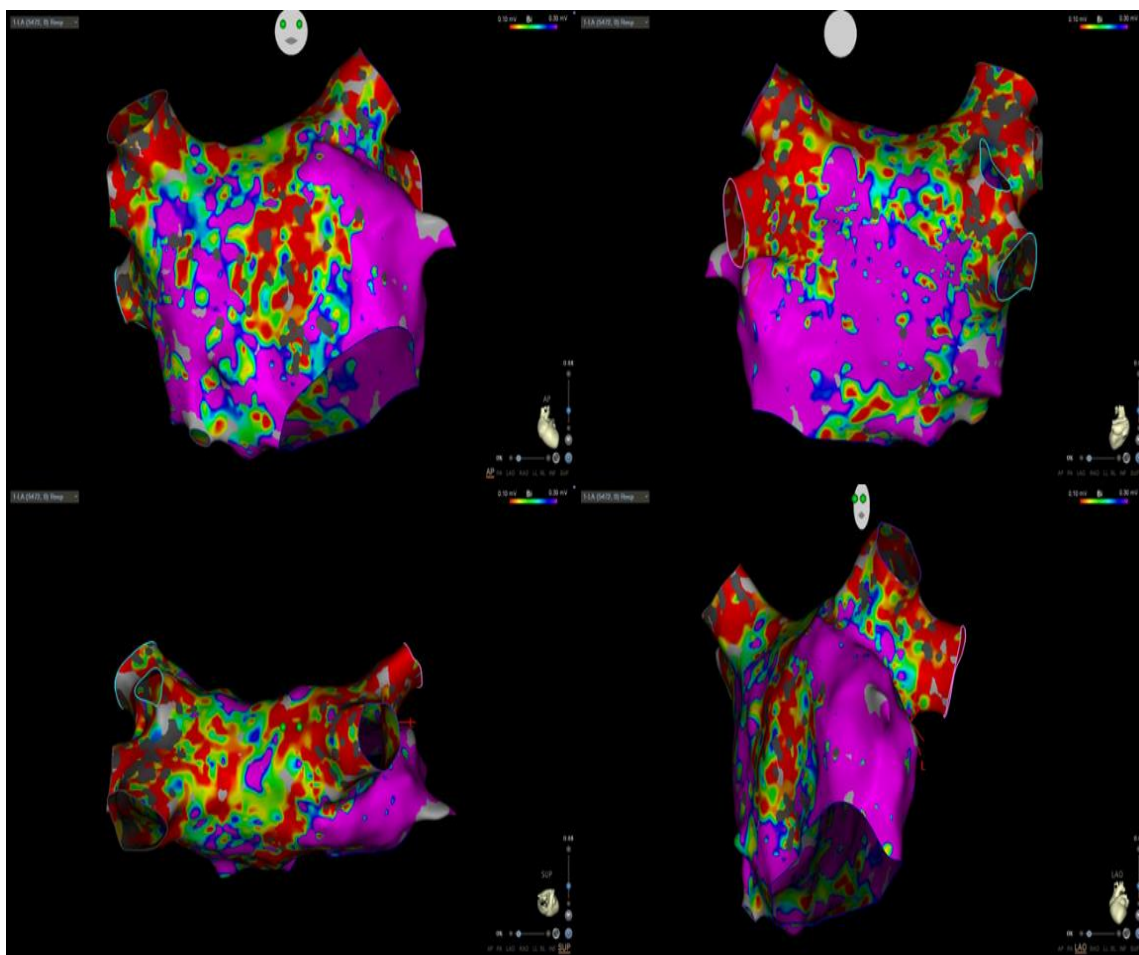


Рисунок 2.9. Построение высокоплотной вольтажной карты левого предсердия. Красным цветом визуализированы зоны низкой вольтажности.

Анатомическая и электроанатомическая карта создавались одновременно, путем помещения катетера PENTARAY глубоко в левую верхнюю легочную вену и медленного его втягивания при одновременном вращении катетера по часовой стрелке и обеспечении в последующем контакта с задней частью левой легочной вены. В процессе картирования делались паузы для сбора очков. В местах, где были обнаружены низковольтные сигналы ($<0,3$ мВ), были собраны плотные точки и обеспечена их воспроизводимость.

Оценка низкоамплитудных зон проводилась вручную с измерением их площади. Далее проводилось суммирование всех областей низкоамплитудной активности, затем полученную площадь низковольтных полей выражали как процент от общей площади поверхности ЛП. Результаты оценки представлены в Таблице 2.9.

Показатель	Общее количество пациентов, 56 (100%) M±SD	(1) Из них возраст 65-74 года, 40 (71,4%) M±SD	(2) Из них старше 75 лет, 16 (28,6%) M±SD	p (1-2)
Объём ЛП, мл	152±34,8	154,6±32,1	145,8±41,6	0,58
Площадь ЛП, см ²	172,4±25,1	176,3±21,7	165,1±30,9	0,32
Зона миокарда, где вольтажность менее 0,05 мВ, %	5,2±3,3	5,1±3,8	5,4±2,4	0,86
Зона миокарда, где вольтажность от 0,05 до 0,3 мВ, %	30,3±17	28±17,1	34,7±17,0	0,37
Зона миокарда, где вольтажность более 0,3 мВ, %	64,4±19,9	66,9±20,6	59,9±19,0	0,44

Таблица 2.9. Результаты электроанатомического анализа ЛП, полученные в ходе постанализа высокоплотных навигационных карт. ЛП – левое предсердие.

2.7. Радиочастотная абляция легочных вен и левого предсердия

Абляцию проводили точно с помощью орошаемого катетера THERMOCOOL SMARTTOUCH (Biosense Webster) с использованием CARTO VISITAG для маркировки точек абляции. Расстояние между точками абляции не более 6 мм. Орошение электрода проводилось физиологическим раствором со скоростью 30 мл в минуту во время абляции. Максимальная мощность воздействия 32 Вт с максимальной температурой стенки ЛП до 42-44°C.

Катетерная абляция проводилась последовательно во всех устьях легочных вен с максимальной длительностью воздействия в одной точке 10 секунд. По усмотрению оперирующего хирурга 17,9% (n=10) выполнена процедура «Box», включающие дополнительную линию абляции, соединяющие левые и правые верхние, левые и правые нижние легочные вены между собой. Абляция проводилась до электрической изоляции миокарда ЛП, при условии отсутствия регистрации потенциалов на картирующем электроде.

Если при завершении аблации сохранялась фибрилляция или трепетание предсердий выполнялась электрическая кардилверсия с мощностью от 150 до 320 Дж. После завершения процедуры все пациенты переведены в отделение, где осуществлялся постельный режим 10 часов, мониторинг АД, ЧСС и сатурации в течение 4-х часов после операции. Выписка пациентов проводилась через 2 ± 2 суток на усмотрение лечащего врача.

Рецидивом ФП считалось возникновение пароксизма ФП через 3 и более месяцев после хирургического лечения. Сбор данных проводился дистанционно.

2.8. Статистический анализ данных

Анализ статистических данных выполнялся с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27. Корректность распределения выборки определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении выборки данные представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При распределении выборки, отличной от нормального данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха – $Me [25\%; 75\%]$. Качественные переменные представлены абсолютными частотами и процентным отношением к общему.

При сравнении двух независимых групп использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни при нормальном и ненормальном распределении выборки соответственно. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Классификацию исследуемых объектов по принадлежности к одному из двух классов оценивали с помощью ROC-анализа. Построение прогностических моделей выполнялось методом парной и множественной линейной регрессии. Результаты всех анализов оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка гериатрического статуса у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет

Результаты скринингового тестирования на выявление наличия преастиции, включающего в себя опросник «Возраст не помеха», КБТФФ и тестирование «Мини-Ког», представлены в таблице 3.1.

По результатам тестирования выявлена разница физического и когнитивного статуса пациентов с наличием или отсутствием преастиции. Эта разница подтверждается статистически при использовании t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$), кроме показателя оценки равновесия. Данный показатель статистически не зависел от наличия преастиции.

	Общее количество пациентов, 56 (100%)	Без преастиции, 44 (78,6%)	С преастицией 12 (21,4%)	p
Скрининг «Возраст не помеха», баллы	2,14±1,05	1,86±1,0	3,17±0,39	<0,01
КБТФФ, баллы	10,62±1,05	11,07±0,69	9,0±0,5	<0,01
Определение равновесия, баллы	3,94	4,0	3,86	0,067
Скорость ходьбы, м/с	0,9±1,1	0,92±0,4	0,73±0,6	<0,01
Среднее время теста с подъемом со стула, сек	12,8±2,2	12,0±1,8	13,6±1,0	<0,01
Тестирование «Мини-Ког», баллы	4,8	5,0	4,6	0,05

Таблица 3.1 Результаты комплексного тестирования пожилых пациентов для оценки гериатрического статуса. КБТФФ – краткая батарея тестов физического функционирования.

По результатам комплексной гериатрической оценки, выявлена группа пациентов с преастицией (n-12). В данную группу вошли пациенты, набравшие 3-4 балла по опроснику «Возраст не помеха», 8-9 баллов при проведении краткой батареи тестов физического функционирования, 3 и более баллов при тестировании Мини-Ког. При анализе анамнестических и физикальных пациенты с преастицией были достоверно старше и имели медиану возраста 74,5 [73,0;76,5] года (p=0,005) (рисунок 3.1). Кроме того, у данной группы чаще определялось наличие, сопутствующего с фибрилляцией, трепетания предсердий. Сравнительная характеристика пациентов представлена в Таблице 3.2.

Показатель		Пациенты без преастиции (n-44) Me [Q25%;Q75%]	Пациенты с преастицией (n-12) Me [Q25%;Q75%]	p
Возраст, лет		72,0 [69,0;74,0]	74,5 [73,0;76,5]	0,005
Пол, мужчины (%)		20 (45,5)	9 (75)	0,1
Анамнез ФП, лет		5,0 [3,0;7,0]	6,5 [3,5;13]	0,360
Анамнез ГБ, лет		6,0 [5,0;10,0]	7,5 [6,0;20,0]	0,482
Рост, см		168,5 [163,5;175,5]	174,0 [171,0;175,0]	0,11
Вес, кг		80,5 [74,0;80,5]	84,5 [71,5;95,5]	0,59
ИМТ, кг/м ²		28,05 [25,95;30,15]	27,00 [24,35;30,60]	0,569
Стадия гипертонической болезни, n (%)	I	0	1 (8,3)	0,38
	II	43 (99,75)	11 (91,7)	0,09
	III	1 (0,25)	0	0,76
Степень артериальной гипертензии, n (%)	1	2 (4,5)	2 (16,7)	0,06
	2	28 (63,7)	3 (25)	0,42
	3	14 (31,8)	7 (58,3)	0,033
Количество баллов по CHA2DS2-VASC, баллы		3,18±1,04	3,33±0,99	0,49
Количество баллов по HAS-BLED, баллы		1,82±0,66	1,67±0,78	0,46
Сопутствующее трепетание предсердий, n (%)		4 (9)	4 (33)	0,05
Сахарный диабет, n (%)		4 (9)	2 (16,6)	0,07

Таблица 3.2. Сравнение групп пациентов в зависимости от наличия преастиции. ФП – фибрилляция предсердий. ГБ – гипертоническая болезнь, ИМТ – индекс массы тела.

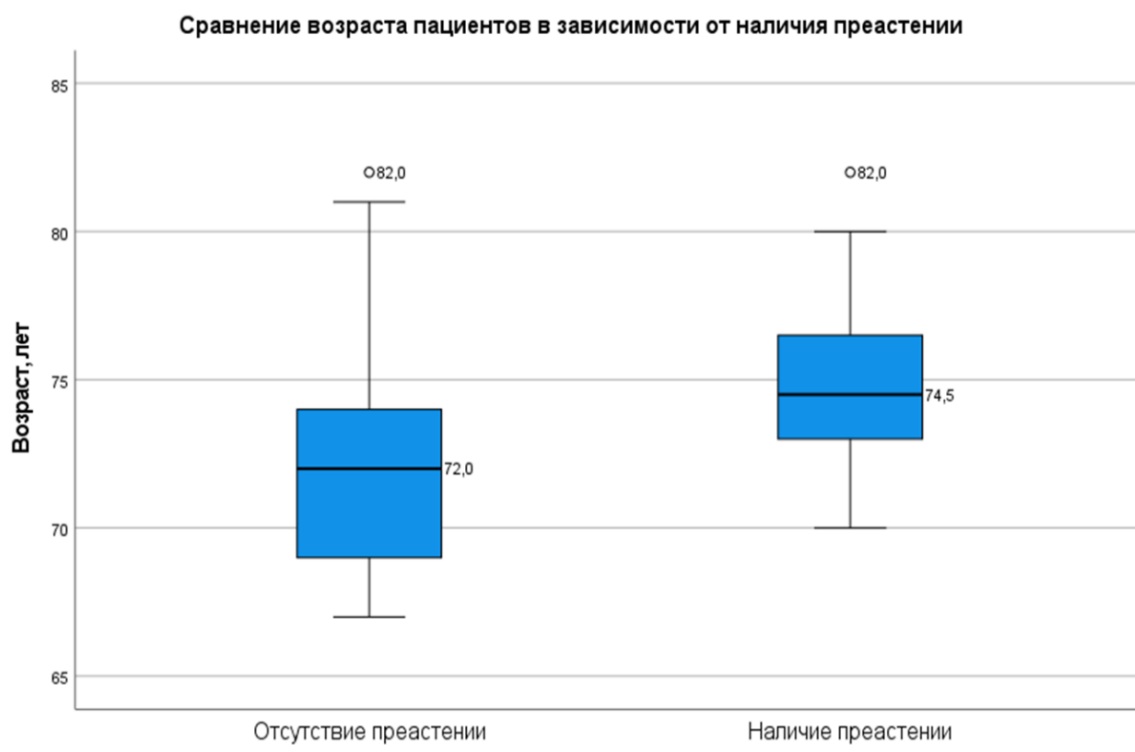


Рисунок 3.1. Диаграмма распределения возраста пациентов в зависимости от наличия преастиении.

При сравнении частоты сопутствующего трепетания предсердий в зависимости от наличия преастиении методом анализа четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера были получены статистически значимые различия ($p=0,01$). Относительные шансы развития сопутствующего трепетания предсердий увеличивались у пациентов с преастиенией в 5 раз (95% ДИ: 1,05-24,28). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь (V Крамера = 0,284).

Проведен анализ многопольной таблицы сопряженности для определения частоты выявления преастиении в зависимости от стадии гипертонической болезни и степени артериальной гипертензии. Для оценки статистически значимых различий использовали точный критерий Фишера-Фримена-Холтона. Стадии гипертонической болезни в группах пациентов с преастиенией и без статистически не различались ($p=0,38$). В то же время высокие степени артериальной гипертензии среди пациентов с наличием и без преастиении имели статистически значимые различия ($p=0,033$) и имели среднюю связь (V Крамера = 0,334). Проведен Post-hoc

анализ для выявленных различий многопольных таблиц с использованием поправки Бенджамини-Хохберга. Статистически значимые различия между степенями артериальной гипертонии внутри обеих групп не выявлено. Однако, стоит отметить тенденцию увеличения степени артерии гипертонии у пациентов с преастиениями (табл. 3.3)

При анализе электрокардиографических данных среди пациентов с преастиениями в сравнении с пациентами без преастиении выявлено достоверно более высокие значения интервала PQ 197,0 [192,0;210,0] и 167,5 [156,0;184,0] мсек соответственно ($p=0,001$) и представлены на рис. 3.2. Так же выявлены достоверные различия в длительности зубца Р - 132,5 [116,0;140,0] и 151,0 [136,0;162,5] мсек ($p=0,003$) для пациентов с преастиениями в сравнении с ее отсутствием.

Показатель	Пациенты без преастиении Me [Q25%;Q75%]	Пациенты с преастиениями Me [Q25%;Q75%]	p
Интервал PQ, мсек	167,5 [156,0;184,0]	197,0 [192,0;210,0]	0,001
Длительность зубца Р, мсек	132,5 [116,0;140,0]	151,0 [136,0;162,5]	0,003
Комплекс QRS, мсек	91,0 [82,5;104,0]	93,0 [85,0;100,0]	0,984
Интервал QT, мсек	393,0 [381,0;420,0]	401,0 [388,0;410,0]	0,645

Таблица 3.3. Сравнение электрокардиограммы пациентов в зависимости от наличия преастиении.

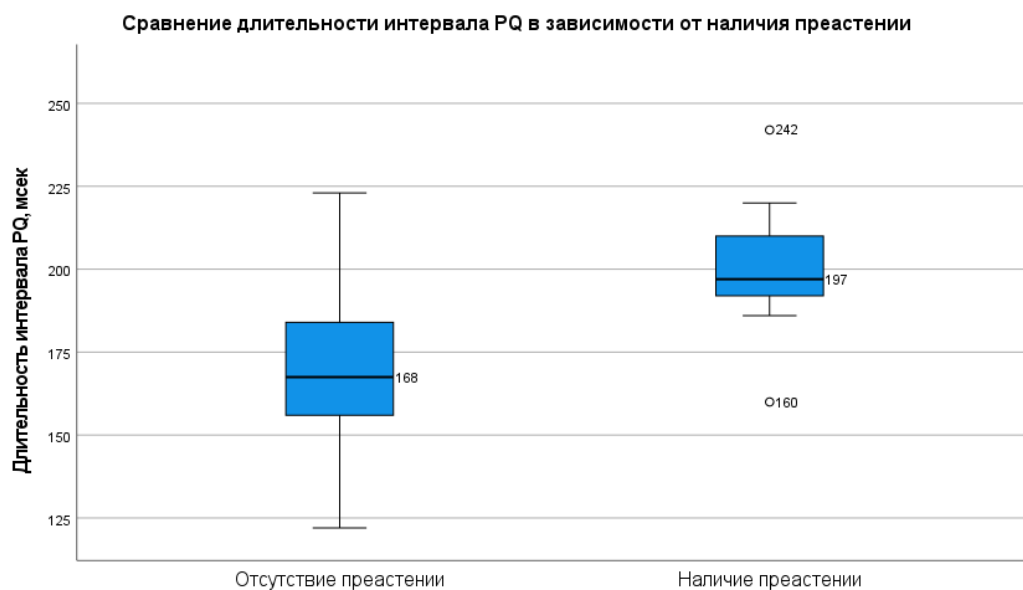


Рисунок 3.2. Сравнение длительности интервала PQ между пациентами с наличием преаестении и без преаестении.

3.2 Структурные изменения левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет по данным МРТ сердца с контрастированием

Все пациенты перенесли исследование удовлетворительно, пациенты, не выполнившие исследование по различным причинам заведомо не включены в исследование. Аллергических реакций на введение контрастного вещества не выявлено, осложнений процедуры не выявлено. Постпроцессорная обработка проведена для всех пациентов одним исследователем для статистической достоверности сравниваемых результатов.

Обращает внимание значительное увеличение объема левого предсердия, индексированного на площадь поверхности тела у пациентов старше 65 лет. При принятой норме от 20 до 34 мл/м² у взрослых пациентов в нашем исследовании этот показатель составил 56,4 мл/м², что в 1,5 раза выше нормальных значений. В то же время показатели массы миокарда, фракции выброса и минутного объема левого желудочка определялись в пределах референсных значений.

Подробные данные МРТ сердца с контрастированием представлены в таблице 3.4. Результаты представлены как для всей группы пациентов, так и в зависимости от наличия преастиции. Исходя из результатов сравнения конечный диастолический объем, масса миокарда левого желудочка, минутный объем левого желудочка, недостаточность митрального клапана между группами не различались значимо.

Показатель	Всего, n-56	Пациенты без преастиции, n-44 Me [Q25%;Q75%]	Пациенты с преастицией, n-12 Me [Q25%;Q75%]	p
КДО ЛЖ, мл	104,0 [85,25;118,25]	98,0 [79,0; 108,0]	114,0 [98,0;128,1]	0,102
ФВ ЛЖ, %	64,5 [60,85;73,0]	69,5 [63,0;74,0]	60,2 [55,5;62,1]	0,001
ММ ЛЖ, г	95,5 [79,97;112,25]	91,0 [79,9;118,0]	100,3 [88,6;108,0]	0,753
МО ЛЖ, л/мин	4,24 [3,33;4,85]	4,36 [3,5;5,2]	3,75 [3,25;4,58]	0,203
НМК, %	17,0 [11,5;24]	17,5 [13,0;24,0]	14,0 [8,0;22,5]	0,574
КДО ПЖ, мл	92,0 [77,0;101,5]	91,0 [77,0;101,0]	95,5 [86,5;101,5]	0,665
ФВ ПЖ, %	55,0 [50,0;59,5]	56,0 [51,0;61,0]	50,0 [48,5;55,0]	0,026
Объем ЛП, мл ADAS 3D	112,5 [95,0;139,14]	104,0 [94,5;118,7]	152,7 [137,0;165,5]	0,001
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	62,6 [46,5;70,0]	52,5 [46,0;58,2]	64,5 [52,5;72,0]	0,003
Фиброз ЛП, % Segment	8,0 [4,75;8,0]	8,0 [5,0;10,0]	16,5 [13,0;20,5]	0,026
Фиброз ЛП, % ADAS 3D	4,62 [3,43;10,32]	4,17 [2,88;10,88]	5,76 [4,81;9,37]	0,064
Индекс сферичности ADAS 3D	75,62 [74,11;77,54]	75,1 [73,66;76,74]	77,1 [75,73;78,78]	0,064

Таблица 3.4. Сравнение результатов МРТ сердца с контрастированием пациентов в зависимости от наличия преастиции. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка, МО ЛЖ – минутный объем левого желудочка, НМК – конечный диастолический объем правого желудочка, КДО ПЖ – конечный диастолический объем правого желудочка, ФВ ПЖ – фракция выброса правого желудочка, ЛП – левое предсердие.

Фракция выброса левого и правого желудочков у пациентов с преастией значительно различались в сравнении с пациентами без преастией. Медиана фракции выброса левого желудочка у пациентов с преастией составила 60,2 [55,5;62,1] %, без преастией 69,5 [63,0;74,0] % при $p=0,001$. Медиана фракции выброса правого желудочка у пациентов с преастией составила 50,0 [48,5;55,0] %, без преастией 56,0 [51,0;61,0] % при $p=0,026$.

При анализе структурных особенностей левого предсердий у обеих групп в программе ADAS 3D выявлено значительное увеличение объема левого предсердия, который составил в группе пациентов с преастией 152,7 [137,0;165,5] мл в сравнении 104,0 [94,5;118,7] мл у пациентов без преастией ($p=0,001$). После коррекции объема левого предсердия на площадь поверхности тела выявлены подобные результаты. Индекс объема левого предсердия у обеих групп был значительно увеличен от общепринятых значений и составил 52,5 [46,0;58,2] мл/м² у пациентов без преастией и 64,5 [52,5;72,0] мл/м² с преастией ($p=0,003$). Индекс сферичности достоверно не различался в обеих группах и медианы наблюдения составили 75,1 [73,66;76,74] у пациентов без преастией и 77,1 [75,73;78,78] у пациентов с преастией ($p=0,064$).

Фиброзные изменения миокарда левого предсердия вычислялись двумя методиками в обеих группах пациентов. Статистически значимые различия степени фиброза миокарда между группами выявлены при определении в программе Segment: 16,5 [13,0;20,5] % фиброзной ткани в миокарде левого предсердия у пациентов с преастией в сравнении 8,0 [5,0;10,0] % у пациентов без преастией ($p=0,026$). При анализе количества фиброзоизмененного миокарда в программе ADAS 3D также выявлены более высокие значения в группе пациентов с преастией 5,76 [4,81;9,37] % в сравнении с 4,17 [2,88;10,88] % у пациентов без преастией, однако не имеющие статистически достоверных различий ($p=0,064$).

Значимо различающиеся диагностические показатели представлены на рисунке 3.3.

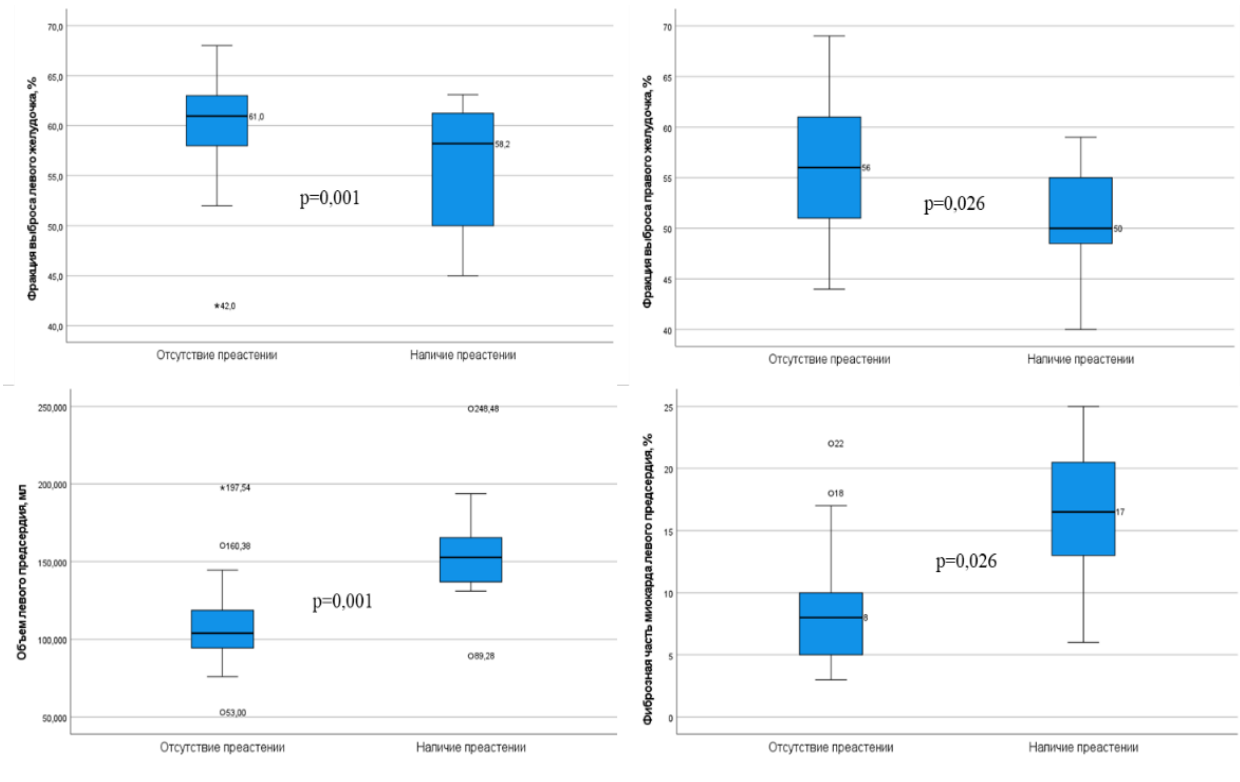


Рисунок 3.3. Сравнительный анализ результатов МРТ сердца с контрастированием у пациентов в зависимости от наличия преастиении.

При поиске предикторов увеличения фиброза миокарда ЛП методом парной линейной регрессии мы выявили зависимость процентного количества фиброза ЛП (Segment) от объема ЛП, рассчитанного по данным МРТ сердца с контрастированием (ADAS 3D). Наблюдаемая зависимость представлена уравнением:

$$Y_{\% \text{ фибр}} = 2,52 + 0,065 * X_{V \text{ ЛП}}$$

При увеличении объема ЛП на 1 мл следует ожидать увеличения процентного содержания фиброзной ткани на 0,065%. Корреляционная связь между процентным соотношением фиброза и объемом ЛП прямая, умеренная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($R = 0,345$; $R^2 = 0,148$; $p = 0,04$). Зависимость представлена диаграммой рассеивания на рисунке 3.4.

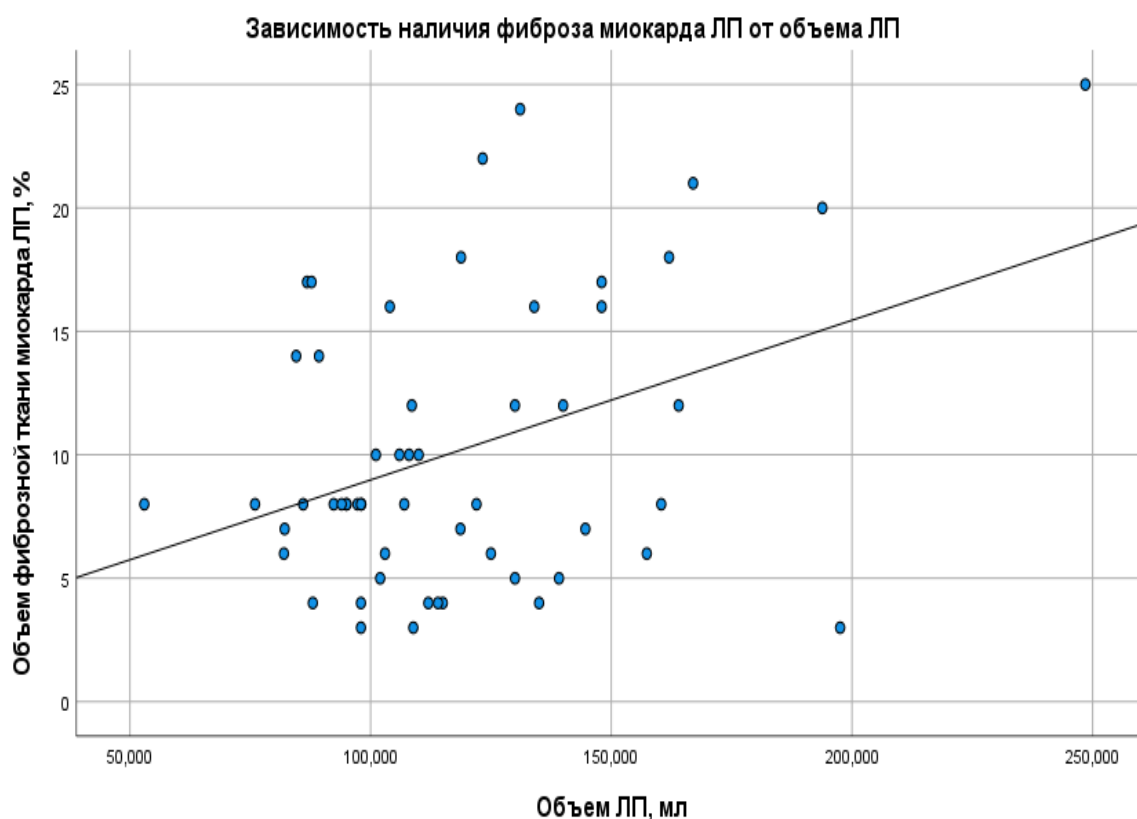


Рисунок 3.4. Диаграмма зависимости наличия фиброза миокарда ЛП (Segment) от объема ЛП (ADAS 3D).

Так же выявлена зависимость процентного количества фиброза ЛП от возраста исследуемых. Наблюдаемая зависимость представлена уравнением:

$$Y_{\% \text{ фибр}} = -23 + 0,46 * X_{\text{возраст}}$$

При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличения процентного содержания фиброзной ткани на 0,46%. Корреляционная связь между процентным соотношением фиброза и объемом ЛП прямая, умеренная (по шкале Чеддока), статистически значимая ($R = 0,311$; $R^2 = 0,097$; $p = 0,02$). Зависимость представлена диаграммой рассеивания на рисунке 3.5.

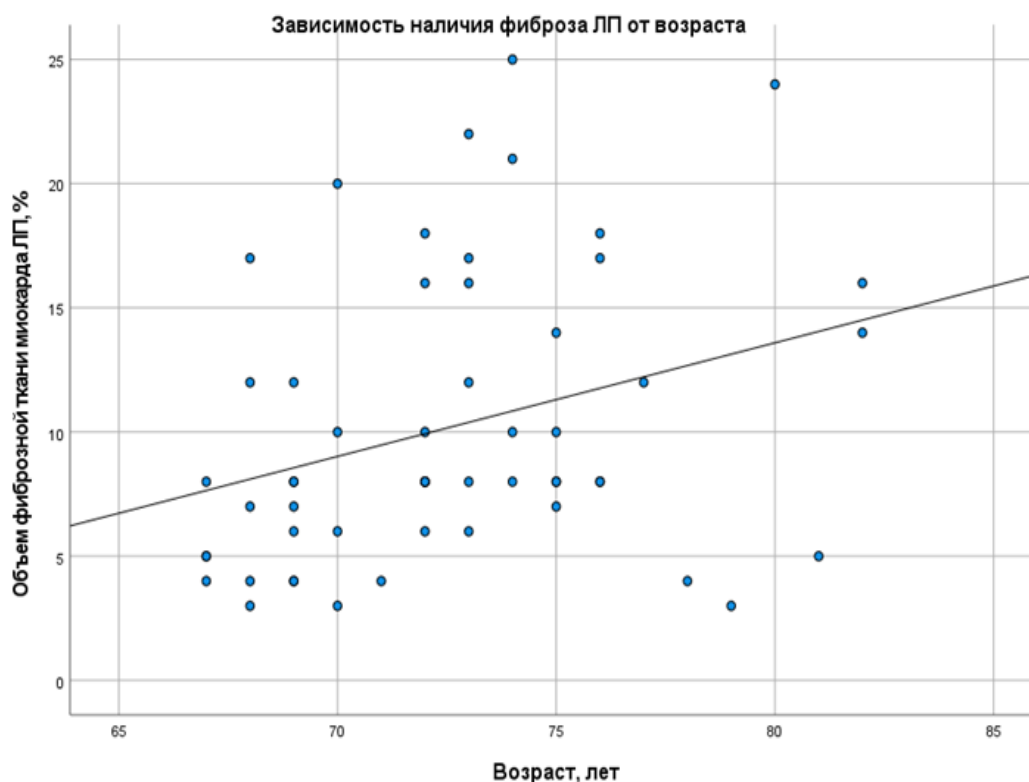


Рисунок 3.5. Диаграмма зависимости наличия фиброза миокарда ЛП (Segment) от возраста.

Проанализированы корреляционные связи объема ЛП, рассчитанного в программе ADAS 3D. Выявлены прямые корреляционные связи с преастицией ($r_{xy}=0,557$; $p=0,01$; заметная теснота по шкале Чеддока), фракцией выброса левого желудочка ($r_{xy}=0,587$; $p=0,01$; заметная теснота по шкале Чеддока), фракцией выброса правого желудочка ($r_{xy}=0,480$; $p=0,03$; умеренная теснота по шкале Чеддока), выполнением процедуры «Вох» ($r_{xy}=0,463$; $p=0,026$; умеренная теснота по шкале Чеддока), временем радиочастотной абляции ($r_{xy}=0,313$; $p=0,02$; умеренная теснота по шкале Чеддока), обратной связью со значением интервала QT на электрокардиограмме ($r_{xy}=-0,346$; $p=0,01$; умеренная теснота по шкале Чеддока). Корреляционные связи с возрастом, длительностью фибрилляции предсердий, интервалом PQ, длительностью зубца P, количеством фиброза в миокарде левого предсердия (Segment, ADAS 3D), зон низкоамплитудной активности не выявлены.

Выявлена прямая корреляционная связь процентного количества фиброза по данным МРТ сердца с контрастированием (Segment) с преастицией ($r_{xy}=0,541$; $p=0,01$; заметная теснота по шкале Чеддока). В то же время прямая или обратная

корреляционная связь процентного количества фиброза, вычисленного в программе ADAS 3D, с приведенными результатами обследований, представленными в Главе 2 не выявлены.

При анализе индекса сферичности ЛП выявлена обратная корреляционная связь с фракцией выброса левого желудочка ($r_{xy} = -0,374$; $p=0,021$; умеренная теснота по шкале Чеддока), прямая связь с объемом левого предсердия, рассчитанного во время электрофизиологического исследования (CARTO 3) ($r_{xy}=0,444$; $p=0,034$; умеренная теснота по шкале Чеддока). Достоверно значимой корреляции с объемом левого предсердия, вычисленного по данным МРТ, степенью фиброза левого предсердия не выявлено.

3.3 Электрофизиологические изменения миокарда левого предсердия по данным высокоплотного картирования у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет

Среднее время картирования составило $17,6 \pm 6,7$ минут, при этом время флюороскопии - $40,2 \pm 16,2$ минут, лучевая нагрузка пациента - $55421,8 \pm 23585,1$ mGy $\times$ cm². В результате проведенных процедур картирования было собрано 19190 ± 5234 точек картирования.

По результатам проведения внутрисердечного электрофизиологического исследования получены объемные характеристики ЛП в еще больших значениях, чем при проведении МРТ сердца с контрастированием. Так, например, медиана объема ЛП по данным МРТ у пациентов с преастией составила $152,7$ [137,0;165,5] мл, а по данным инвазивного электрофизиологического исследования у этой же группы пациентов $179,0$ [168,0;220,0] мл. Подобные различия связаны с методикой исследования. Расчёт объема ЛП при проведении МРТ сердца с контрастированием проводится в диастолу желудочков, что соответствует систоле предсердий. В то же время при проведение инвазивного электрофизиологического исследования связано с механическим воздействием диагностического электрода на стенку ЛП и его перерастяжением.

Значения объема ЛП, площади ЛП по данным постобработки электрофизиологических карт статистически различались от наличия преастиции. В то время как различные зоны вольтажности миокарда ЛП статистически не различались. Сравнительный анализ результатов электрофизиологических свойств левого предсердий у пациентов в зависимости от наличия преастиции представлен в таблице 3.5.

Показатель	Всего, n-56	Пациенты без преастиции Me [Q25%;Q75%]	Пациенты с преастицией Me [Q25%;Q75%]	p
Объем ЛП CARTO 3, мл	152,0 [125,0;168,0]	147,0 [123,0;154,0]	179,0 [168,0;220,0]	0,001
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	68,5 [56,0;75,0]	62,5 [54,0;68,2]	74,5 [52,5;78,0]	0,003
Площадь ЛП, см ²	171,0 [156,0;190,0]	165,5 [154,0;177,0]	197,5 [193,0;203,0]	0,002
Зона миокарда, где вольтажность менее 0,05 мВ, %	5,4 [2,1;7,5]	5,4 [2,8;5,9]	6,0 [2,0;11,5]	0,484
Зона миокарда, где вольтажность от 0,05 до 0,3 мВ, %	27,2 [16,0;34,8]	26,8 [17,7;33,7]	41,6 [15,9;56,8]	0,327
Зона миокарда, где вольтажность более 0,3 мВ, %	67,8 [58,8;80,1]	68,7 [59,8;78,0]	49,6 [34,7;82,1]	0,310

Таблица 3.5. Сравнительный анализ результатов высокоплотного картирования левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 65 лет в зависимости от наличия преастиции. ЛП – левое предсердие.

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил статистически значимую прямую зависимость между объемом зон низкоамплитудной электрической активности (менее 0,05 мВ) и фактом выполнения процедуры обширной изоляции задней стенки левого предсердия («Вох») ($r_{xy} = 0,582$; $p=0,004$, заметная теснота по шкале Чеддока). Обнаруженная зависимость является клинически обоснованной и патогенетически логичной, поскольку расширенное вмешательство «Вох» показано пациентам с распространенным структурным ремоделированием предсердия. Следовательно, выявленная корреляция отражает не случайное совпадение, а закономерную клиническую практику, при которой выраженность электроанатомического повреждения миокарда, количественно оцениваемая по площади низкоамплитудных сигналов, непосредственно определяет необходимость выполнения более радикальной аблационной стратегии для достижения стойкого контроля над фибрилляцией предсердий.

3.4 Сравнение МРТ с контрастированием и высокоплотного картирования для оценки структурной характеристики левого предсердия

Впервые проведено сравнение данных объема ЛП и фиброзных изменений, полученных при проведении МРТ (ADAS 3D) и эндокардиального картирования среди всех пациентов.

Сравнительный анализ данных, полученных с помощью МРТ (ADAS 3D) и системы электроанатомического картирования (CARTO 3), выявил статистически значимые различия в оценке структурных параметров ЛП. Объем ЛП и индексированный объем, измеренные методом CARTO 3 (152.0 [125.0;168.0] мл и 68.5 [56.0;75.0] мл/м² соответственно), были достоверно выше ($p<0.02$ и $p<0.04$), чем значения, полученные при МРТ-визуализации (112.5 [95.0;139.14] мл и 62.2 [46.5;70.0] мл/м²).

При оценке фиброза также наблюдались значимые расхождения: процент фиброза по ADAS 3D (4.62% [3.43;10.32]) статистически значимо отличался от данных программного сегмента Segment (8.0% [4.75;8.0], $p<0.03$) и показывал тенденцию к отличию от результатов CARTO 3 (5.4% [2.1;7.5], $p=0.06$). Данные представлены в таблице 3.6.

	ADAS 3D (1)	Segment (2)	CARTO 3 (3)	p
Объем ЛП, мл ADAS 3D	112,5 [95,0; 139,14]	-	152,0 [125,0;168,0]	$P_{1-2} -0,02$
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	62,2 [46,5; 70,0]	-	68,5 [56,0; 75,0]	$P_{1-2} -0,04$
Фиброз ЛП, %	4,62 [3,43;10,32]	8,0 [4,75;8,0]	5,4 [2,1;7,5]	0,04 $P_{1-2} -0,03$ $P_{2-3} -0,03$ $P_{1-3} -0,06$

Таблица 3.6. Сравнение объемных параметров и степени фиброза левого предсердия по данным магнитно-резонансной томографии и электроанатомического картирования. ЛП – левое предсердие.

Вероятной причиной этих систематических расхождений являются фундаментальные различия в методологии. MPT точно измеряет анатомический объем ткани во время систолы предсердий, в то время как CARTO 3 реконструирует объем полости на основе точек контакта катетера с эндокардом, что может приводить к его завышению.

Ключевые различия в количественной оценке фиброза левого предсердия между методами MPT (ADAS 3D, Segment) и электроанатомического картирования (CARTO 3) напрямую связаны с принципиально разными подходами к определению пороговых уровней сигнала для идентификации патологической ткани и вероятно не всегда могут быть сопоставимы. При этом наблюдаемая близость значений фиброза, полученных методами ADAS 3D и CARTO 3, несмотря на различную природу измерений, требует объяснения и ставит вопрос о реальной клинической сопоставимости этих методик.

Визуализация двух методов определения фиброза миокарда ЛП по данным МРТ сердца с контрастированием (ADAS 3D) и высокоплотного картирования (CARTO 3) представлена на диаграмме Бланда-Альтмана (рис. 3.6).

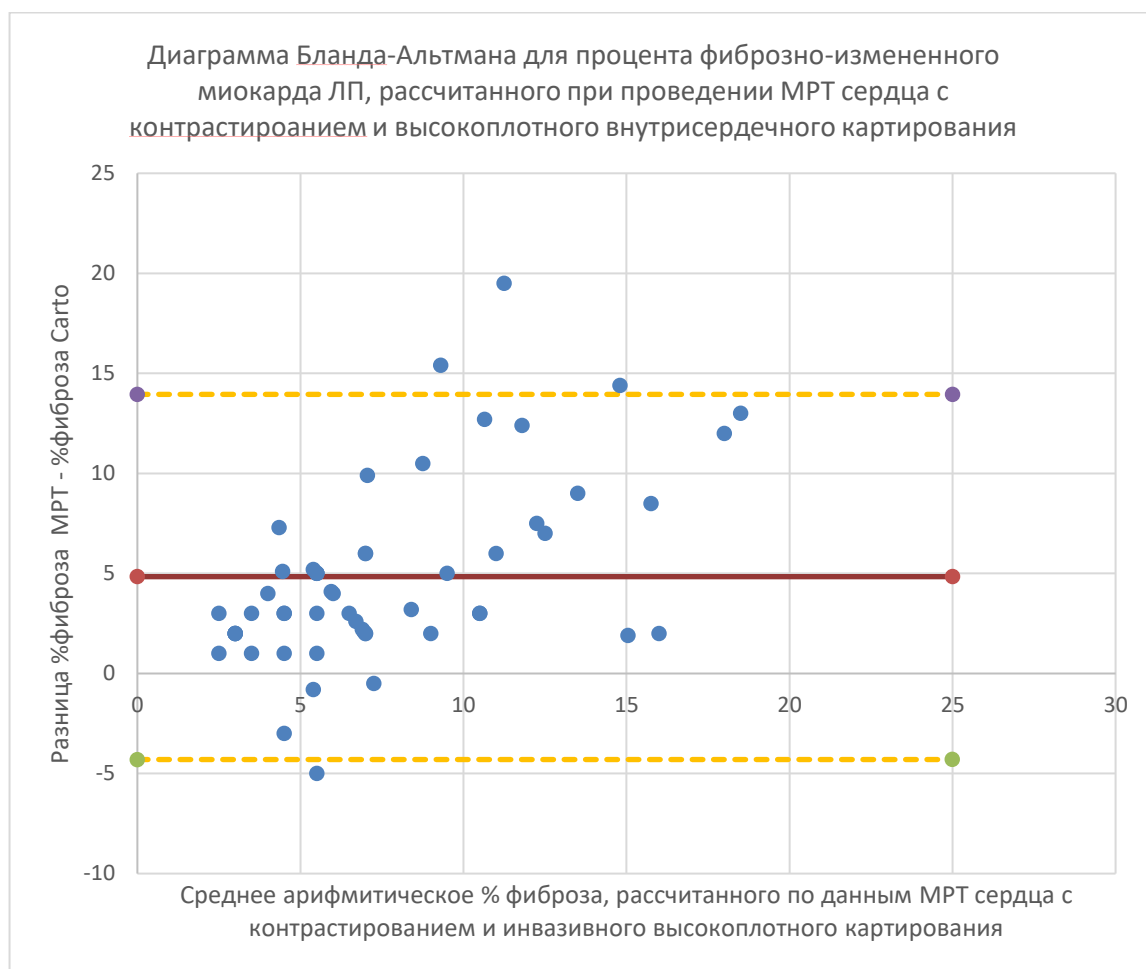


Рисунок 3.6. Диаграмма Бланда-Альтмана для процента фиброзно-измененного миокарда ЛП, рассчитанного при проведении МРТ сердца с контрастированием и высокоплотного внутрисердечного картирования.

Основной тренд распределения разности значений располагается в пределах линий согласия, рассчитанные как две стандартные ошибки отклонения. Однако, на представленной диаграмме имеются единичные выбросы, что может свидетельствовать о неполной согласованности этих двух методов определения степени фиброзно измененного миокарда ЛП.

3.5 Факторы, влияющие на развитие рецидива аритмии после интервенционного лечения

После процедуры пациенты продолжали антикоагулянтную и антиаритмическую терапию в течение, как минимум, трех месяцев. Все пациенты продолжили принимать аналогичную антиаритмическую терапию после оперативного лечения. Поздний рецидив аритмии был определен как эпизод ФП или атипичного левопредсердного трепетания предсердий, возникшая спустя более трех месяцев после РЧА.

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

За время наблюдения у 12 (21,4%) пациентов зафиксирован рецидив аритмии после катетерного лечения. У 7 (12,5%) пациентов по данным комплексной гериатрической оценки была выявлена преаестения, у 5 (8,9%) не было преаестений.

Был проведен ROC-анализ для выявления достоверных пороговых значений, предсказывающих вероятность рецидива аритмии после катетерного лечения пациентов старше 65 лет.

Построены ROC-кривые для показателей объема ЛП, индексированного объема ЛП, процента фиброзно измененного миокарда по данным МРТ, анамнеза ФП, возраста, интервала PQ, фракции выброса левого желудочка, зон вольтажности менее 0,05 мВ по данным высокоплотного картирования.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от объема ЛП, составила $0,87 \pm 0,063$ с 95% ДИ: 0,746-0,994. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Выявлено пороговое значение объема ЛП, вычисленного по данным МРТ сердца с контрастированием, в точке cut-off, которое равно 130,53 мл. При увеличении объема ЛП более чем 130,53 мл прогнозируется высокий риск рецидива аритмии после катетерного лечения. Чувствительность и специфичность метода составили 83,3% и 86% соответственно (рис. 3.7).

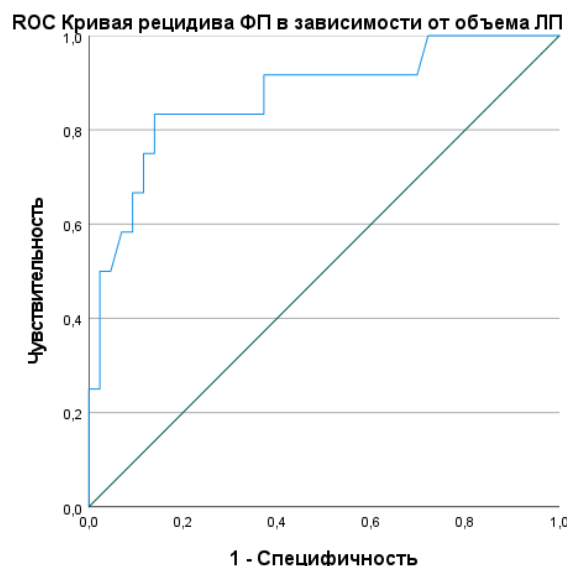


Рисунок 3.7. ROC-кривая. Модель зависимости рецидива аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий от объема ЛП, рассчитанного по данным МРТ сердца с контрастированием

Для определения кривых безрецидивной выживаемости пациентов после катетерного лечения в зависимости от соотношения фиброзно-измененного миокарда ЛП были вычислены пороговые значения для рецидива аритмии методом ROC анализа.

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от индексированного объема ЛП, составила $0,68 \pm 0,093$ с 95% ДИ: 0,496-0,865. Полученная модель была статистически незначимой ($p=0,089$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от процента фиброзного миокарда ЛП, составила $0,68 \pm 0,099$ с 95% ДИ: 0,486-0,873. Полученная модель была статистически незначимой ($p=0,059$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от длительности анамнеза ФП, составила $0,68 \pm 0,094$ с 95% ДИ: 0,497-0,867. Полученная модель была статистически незначимой ($p=0,055$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от возраста пациента, составила $0,63 \pm 0,09$ с 95% ДИ: 0,453-0,805. Полученная модель была статистически незначимой ($p=0,175$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от длительности интервала PQ, составила $0,55 \pm 0,098$ с 95% ДИ: 0,36-0,742. Полученная модель была статистически незначимой ($p=0,59$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от фракции выброса левого желудочка, составила $0,39 \pm 0,092$ с 95% ДИ: 0,205-0,566. Полученная модель была статистически незначимой ($p=0,274$).

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза рецидива аритмии от зон амплитудной активности менее 0,05 мВ, составила $0,8 \pm 0,093$ с 95% ДИ: 0,618-0,982. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,044$). Выявлено пороговое значение процента зоны амплитудной активности менее 0,05 мВ, вычисленного по данным высокоплотного инвазивного картирования, в точке cut-off, которое равно 5,85%. При увеличении зон вольтажности менее 0,95 мВ более, чем 5,85% от общей площади ЛП прогнозируется высокий риск рецидива аритмии после катетерного лечения. Чувствительность и специфичность метода составили 80,0% и 77,8% соответственно (рис. 3.8).

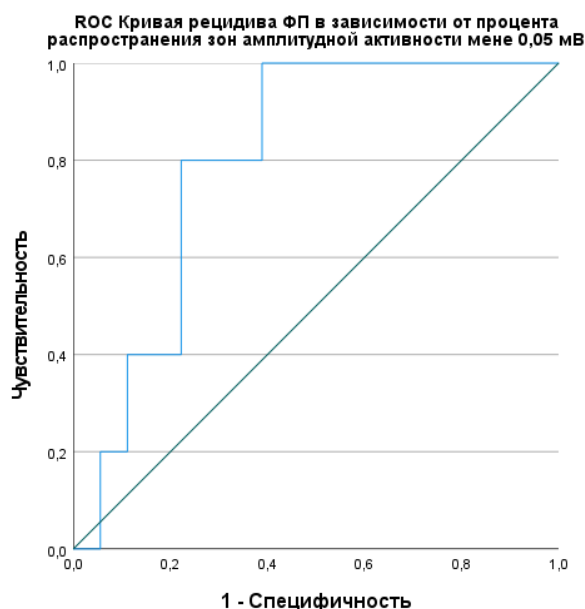


Рисунок 3.8. ROC-кривая. Модель зависимости рецидива аритмии после катетерного лечения фибрилляции предсердий от распространения зон амплитудной активности менее 0,05 мВ, рассчитанного по данным высокоплотного картирования.

В результате проведенного анализа выявлены пороговые значения показателей объема ЛП и зон низкоамплитудной активности, оказывающих влияние на возникновение рецидива аритмии. Показатели переведены в бинарные

значения с целью проведения анализа безрецидивной выживаемости методом Каплана-Мейера.

Проведенный с помощью метода Каплана-Мейера анализ показал, что медиана срока наступления рецидива аритмии у пациентов без преастиении составила $18,0 \pm 1,2$ месяца от начала наблюдения. Для пациентов с преастиенией медиана срока наступления рецидива аритмии составила $14,0 \pm 1,51$ мес.

Среднее время наступления рецидива аритмии у пациентов без преастиении составило $17,3 \pm 0,32$ месяца, а у пациентов с преастиенией составило $13,03 \pm 0,93$ месяца. Данные безрецидивной выживаемости у пациентов с ФП после катетерного лечения в зависимости от наличия преастиении представлены в таблице 3.7.

Фактор риска	Категория	Срок дожития, мес		p
		Me $\pm$ SE [95% ДИ]	Me $\pm$ SE [95% ДИ]	
Преастиения	Наличие	14 $\pm$ 1,5 [95% 11-16,9]	13 $\pm$ 0,9 [95% 11,2-14,9]	0,01
	Отсутствие	18*	17,4 $\pm$ 0,3 [95% 16,3-17,9]	
Объем ЛП более 130,53 мл	Наличие	14 $\pm$ 1,4 [95% 11,2-16,8]	14,7 $\pm$ 1,06 [95% 12,1-16,3]	0,01
	Отсутствие	15 $\pm$ 1,0 [95% 11,2-17,2]	15,8 $\pm$ 0,1 [95% 15,6-16,0]	
Зоны низкоамплитудной активности более 5,85%	Наличие	14,4 $\pm$ 1,4 [95% 11,2-16,9]	13,4 $\pm$ 0,8 [95% 11,2-12,8]	0,072
	Отсутствие	16,8 $\pm$ 0,8 [95% 14,2-16,2]	15,6 $\pm$ 0,6 [95% 14,2-17,8]	

Таблица 3.7. Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с ФП старше 65 лет после катетерного лечения в зависимости от факторов риска.

При сравнении безрецидивной выживаемости после катетерного лечения пациентов с ФП старше 65 лет с наличием преастиении и без преастиении были выявлены статистически значимые различия ($p=0,01$).

Значения безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия преастиении были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Майера на рисунке 3.9.

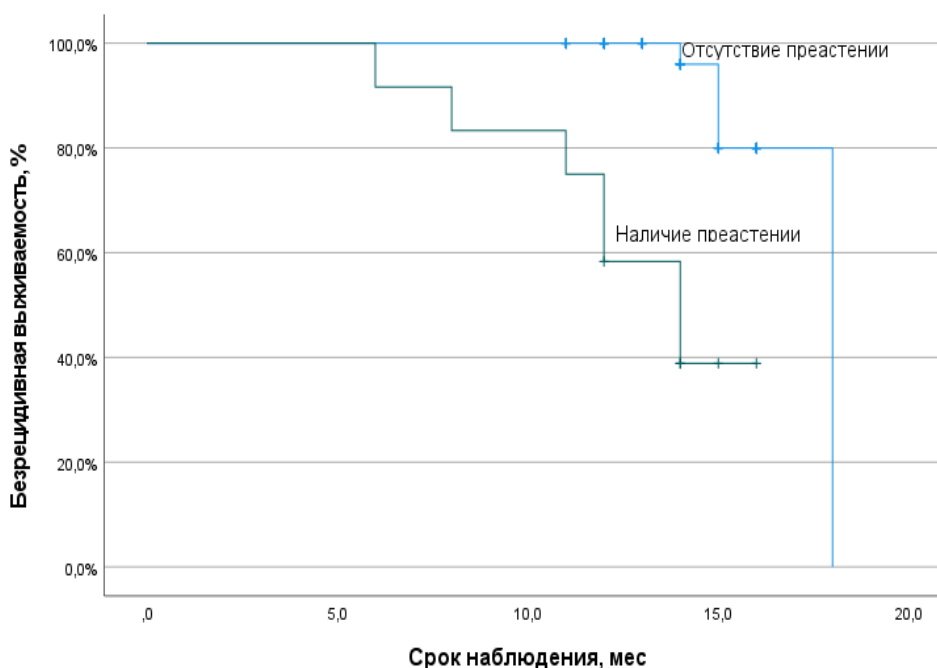


Рисунок 3.9. Кривая Каплана-Майера, характеризующая безрецидивную выживаемость пациентов с преаестенией и без преаестенией.

Медиана срока наступления рецидива аритмии у пациентов с увеличением объема ЛП (более 130,53 мл) составила $14 \pm 1,4$ месяца от начала наблюдения. Среднее время наступления рецидива аритмии у пациентов без увеличения объема ЛП составило $15,8 \pm 0,1$ месяца, а у пациентов с преодолением порогового значения объема ЛП составило $14,7 \pm 1,06$ месяца.

Значения безрецидивной выживаемости в зависимости от увеличения порогового значения объема ЛП были также сопоставлены с помощью кривых Каплана-Майера на рисунке 3.10.

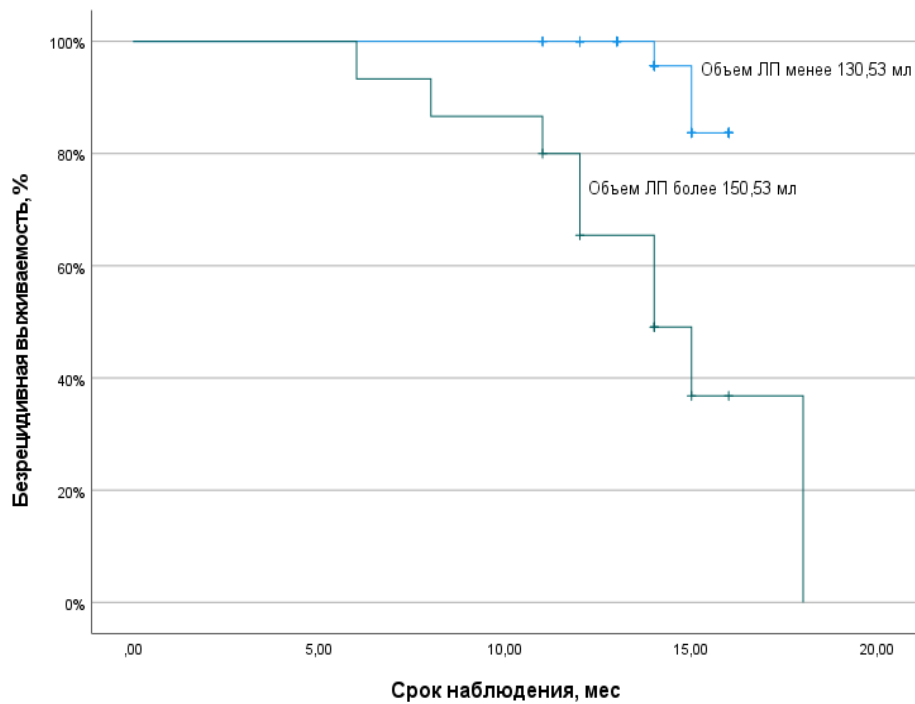


Рисунок 3.10. Кривая Каплана-Майера, характеризующая безрецидивную выживаемость пациентов в зависимости от преодоления порогового значения объема ЛП.

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от распространения зон амплитудной активности менее 0,05 мВ статистически значимой разницы не выявлено.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ

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

В Российской Федерации среди пациентов старше 65 лет синдром преастиции выявлен от 45,8% до 61,3% в зависимости от модели диагностики. При этом наличие таких сердечно-сосудистых заболеваний как хроническая сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца увеличивали риск развития преастиции в 2,7 и 4,6 раз соответственно. [6] В исследовании D.H. Lee и соавт. [39] среди пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, только у 4,1% больных выявлены критерии хрупкости. При этом хрупкость была независимым предиктором внутрибольничной смертности (1,8, 95% ДИ 1,1—3,0) и снижения показателей средней выживаемости (1,5, 95% ДИ 1,1—2,2). В результате нашего исследования среди пожилых пациентов, которым планируется интервенционное лечение по поводу фибрилляции предсердий, выявлено наличие преастиции у 21,4% исследуемых. Такой результат выявления преастиции меньше, чем в общей популяции, но при этом больше, чем у пациентов, подвергшихся «открытому» кардиохирургическому вмешательству связан с особенностями алгоритмов определения хрупкости и дизайном исследований.

Основным методом неинвазивной оценки структуры миокарда ЛП является магнитно-резонансная томография с гадолиний содержащим контрастным препаратом. Этот метод применяется для обнаружения, количественного расчета и определения локализации структурного ремоделирования миокарда предсердий при ФП [1, 47].

Многоцентровое проспективное исследование DECAAF (Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation), продемонстрировало, что степень фиброза ЛП, определенная по данным МРТ в соответствии со шкалой Utah является независимым фактором риска развития рецидива фибрилляции предсердий после антральной изоляции устьев легочных вен [48]. Мы стремились оценить влияние преастиении на показатели сократимости желудочков, объема и степени выраженности фиброза в миокарде левого предсердия.

По данным МРТ сердца с контрастированием выявлены статистически значимые различия в значении фракции фиброза левого желудочка, объема ЛП, объема фиброзно-измененного миокарда ЛП в зависимости от отсутствия или наличия преастиении. Подобная тенденция тесной связи старческой астиении с развитием структурных и функциональных изменений сердца имеет подтверждение в мировой практике. Существуют исследования, которые говорят о связи астиении с гипертрофией и снижением систолической функции левого желудочка, снижением систолической функции ЛП по результатам эхокардиографического исследования. [76] Преастиения достоверно и независимо ассоциировалась с гипертрофией левого желудочка (ОШ 1,889; 95% ДИ 1,240,2,880; $P = 0,003$), диастолической дисфункцией левого желудочка (ОШ 1,496; 95% ДИ 1,016,2,203; $P = 0,041$), снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (ОШ 1,697; 95% ДИ 1,192, 2,416; $P = 0,003$) и снижение систолической функции правого желудочка (ОШ 2,200; 95% ДИ 1,017, 4,759; $P = 0,045$). В нашем исследовании по данным МРТ с контрастированием мы получили схожие результаты. Фракция выброса левого и правого желудочков у пациентов с

преастиений значительно различались в сравнении с пациентами без преастиений. Медиана фракции выброса левого желудочка у пациентов с преастиением составила 60,2 [55,5;62,1] %, без преастиения 69,5 [63,0;74,0] % при $p=0,001$. Медиана фракции выброса правого желудочка у пациентов с преастиением составила 50,0 [48,5;55,0] %, без преастиения 56,0 [51,0;61,0] % при $p=0,026$. [10]

Нам также было важно определить степень выраженности структурных изменений левого предсердия фиброза миокарда ЛП различными современными методами, такими как МРТ сердца с контрастированием и высокоплотное нефлюороскопическое картирование, т.к. они являются одним из наиболее значимых для определения тактики хирургического лечения нарушений ритма сердца.

Одной из первых и широко известной стала шкала оценки степени фиброза ЛП, предложенная в университете Utah. Она базируется на основании результатов МРТ с гадолиний содержащим контрастным препаратом [48]. В этой классификации выделяют 4 степени фиброза: Utah I ($\leq 10\%$ площади миокарда ЛП), Utah II (от $>10\%$ до $\leq 20\%$ площади миокарда ЛП), Utah III (от $>20\%$ до $\leq 30\%$ площади миокарда ЛП), Utah IV ($>30\%$ площади миокарда ЛП).

Впервые проведено сравнительное исследование, в котором выполнено сопоставление методов вычисления объема ЛП и количественной оценки фиброза с использованием магнитно-резонансной томографии с программным обеспечением ADAS 3D и Segment, а также инвазивного электроанатомического картирования системы CARTO 3. [10]

Результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют наличие статистически значимых различий при оценке структурных параметров ЛП с использованием МРТ с программным обеспечением ADAS 3D и метода инвазивного электроанатомического картирования CARTO 3. Установлено, что объем ЛП и индексированный объем, измеренные системой CARTO 3 (152,0 [125,0;168,0] мл и 68,5 [56,0;75,0] мл/м² соответственно), достоверно превышали

аналогичные показатели, полученные при МРТ-визуализации (112,5 [95,0;139,14] мл и 62,2 [46,5;70,0] мл/м²; $p<0,02$ и $p<0,04$). При количественной оценке фиброза также наблюдались значимые расхождения: процент фиброза по данным ADAS 3D (4,62% [3,43;10,32]) статистически значимо отличался не только от результатов картирования (5,4% [2,1;7,5]), но и от данных, полученных с помощью альтернативного алгоритма анализа МРТ-изображений Segment (8,0% [4,75;8,0]; $p<0,03$). [10]

Проведенное сопоставление с данными исследования Nairn et al. (2023) выявляет как концептуальное соответствие, так и методологические расхождения [52]. Полученная нами систематическая разница в объемных параметрах и проценте фиброза между модальностями полностью согласуется с основным выводом указанной работы о фундаментальных дискордансах между методами, основанными на разных физических принципах. В вашей работе, как и в исследовании Nairn et al., метод CARTO демонстрирует бóльшие значения объема ЛП, в то время как процент фиброза, оцениваемый по МРТ, варьируется в зависимости от используемого программного обеспечения (ADAS 3D или Segment) и не совпадает с данными картирования. Это подтверждает тезис о том, что разные методы измеряют различные патофизиологические проявления предсердной кардиомиопатии и их результаты не являются взаимозаменяемыми. Наибольшее расхождение между методами наблюдается в области задней стенки ЛП. В то время как МРТ часто выявляет там фиброз, вольтажное картирование показывает в этой зоне минимальные изменения. Это объясняется артефактами от близлежащей аорты, частичным объемным эффектом и тем, что фиброз на задней стенке может не оказывать значительного влияния на эндокардиальные электрограммы.

Таким образом, наши результаты независимо подтверждают общий тезис о некоррелируемости абсолютных количественных показателей, полученных разными методами, но также подчеркивают, что без стандартизации пороговых

значений и учета региональных особенностей ЛП прямое сопоставление данных МРТ и картирования остается ограниченным.

В ходе настоящего исследования была подтверждена значительная роль структурного ремоделирования ЛП в прогнозировании исхода катетерной аблации у пациентов старше 65 лет с ФП. Ключевым результатом явилось определение пороговых значений двух независимых предикторов позднего рецидива ФП: объема ЛП $>130,53$ мл по данным МРТ ($AUC = 0,87$; $p < 0,001$) и распространенности зон низкоамплитудной активности ($<0,05$ мВ) $>5,85\%$ по данным высокоплотного электроанатомического картирования ($AUC = 0,80$; $p = 0,044$). Высокие значения чувствительности и специфичности данных параметров ($83,3\%/86,0\%$ и $80,0\%/77,8\%$ соответственно) подчеркивают их существенный вклад в стратификацию риска, что согласуется с современной парадигмой о доминирующей роли предсердной кардиомиопатии в поддержании аритмии.

Полученные данные находят убедительное подтверждение в результатах крупных международных исследований. Так, в многоцентровом исследовании DECAAF была четко продемонстрирована прямая зависимость между степенью фиброза ЛП, оцениваемого по МРТ с поздним контрастным усилением, и частотой рецидивов ФП после аблации [48]. Аналогично нашим выводам, в исследовании ERASE-AF было установлено, что таргетная аблация низковольтных зон, выявленных при эндокардиальном картировании, достоверно улучшает отдаленные результаты лечения персистирующей ФП [34]. Таким образом, наши результаты не только согласуются с мировым опытом, но и вносят уточняющий вклад, предлагая конкретные количественные пороги для применения в клинической практике.

Особый интерес представляет выявленная в нашем исследовании сильная связь между наличием гериатрического синдрома преастении и значимо более высоким риском рецидива ФП ($p = 0,01$). Этот факт указывает на то, что рецидив

аритмии у пациентов старшего возраста может быть не столько следствием изолированного сердечно-сосудистого ремоделирования, сколько проявлением общего неблагоприятного фенотипа старения, характеризующегося снижением физиологических резервов. Данное наблюдение расширяет традиционные представления о предикторах исхода аблации и подчеркивает необходимость комплексного гериатрического подхода к ведению данной категории пациентов.

В заключение, проведенный анализ позволяет утверждать, что комбинация данных визуализации (объем ЛП), электроанатомического картирования (низкоамплитудные зоны) и комплексной гериатрической оценки (преастения) формирует многомерную прогностическую модель для стратификации риска рецидива ФП после катетерной аблации у пациентов старше 65 лет. Эти маркеры отражают различные, но взаимосвязанные аспекты патофизиологии ФП – от органного структурного ремоделирования до системного биологического старения, что открывает более персонализированный подход ведения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование, выполненное на когорте пациентов старше 65 лет с ФП, позволило получить ряд ключевых результатов, вносящих существенный вклад в понимание комплексного взаимодействия между гериатрическими синдромами, структурным ремоделированием сердца и исходами интервенционного лечения аритмии. Проведенная работа обладает значительной новизной, поскольку впервые в отечественной и мировой практике был осуществлен столь многогранный анализ, интегрирующий данные комплексной гериатрической оценки, количественной МРТ сердца с контрастированием и высокоплотного инвазивного электроанатомического картирования для стратификации риска рецидива ФП после катетерной аблации.

Центральным достижением работы является установление роли преастении как независимого и мощного предиктора неблагоприятного исхода интервенционного лечения ФП. Впервые продемонстрировано, что пациенты с преастенией имеют достоверно более высокий риск рецидива аритмии, что подтверждается значимым сокращением медианы безрецидивной выживаемости (14,0 против 18,0 месяцев; $p=0,01$). Этот вывод выводит риск-стратификацию за рамки традиционных кардиологических параметров, указывая на то, что общий статус старения, характеризующийся снижением физиологических резервов, является критически важным фактором, определяющим успех аблации у пациентов пожилого и старческого возраста. Выявленная связь преастении с более выраженной артериальной гипертензией, удлинением интервала PQ и зубца P на ЭКГ, а также со снижением фракции выброса обоих желудочков, позволяет рассматривать ее как интегральный маркер системного неблагополучия, ассоциированного с ускоренным кардиоваскулярным старением.

Вторым фундаментальным результатом исследования является количественное определение пороговых значений структурного ремоделирования ЛП, обладающих высокой прогностической значимостью. С помощью ROC-анализа впервые установлено, что объем ЛП $>130,53$ мл, измеренный методом МРТ, является высокоточным предиктором рецидива ФП ($AUC=0,87$; чувств. 83,3%, специф. 86,0%). Наша работа добавляет важный специфический для пожилых пациентов количественный критерий, пригодный для использования в клинической практике. Примечательно, что пациенты с преастией изначально имели достоверно большие объемы ЛП (152,7 мл против 104,0 мл; $p=0,001$), что указывает на общность патофизиологических механизмов, связывающих гериатрическую уязвимость и прогрессирование предсердной кардиомиопатии.

Третьим ключевым аспектом работы стала комплексная характеристика электрофизиологического субстрата ФП с использованием высокоплотного картирования. Впервые у данной категории пациентов установлено пороговое значение площади зон низкоамплитудной активности ($<0,05$ мВ) $>5,85\%$ от общей площади ЛП, которое также является значимым предиктором рецидива ($AUC=0,80$; $p=0,044$). Выявленная нами сильная корреляция между распространенностью этих зон и необходимостью выполнения расширенной аблации по типу «Вох» ($r=0,582$; $p=0,004$) подтверждает их клиническую релевантность и роль в поддержании аритмии, обосновывая более агрессивную стратегию вмешательства у таких больных.

Важнейшим элементом новизны является проведенное впервые прямое сравнение данных МРТ и электроанатомического картирования в единой когорте пациентов. Наше исследование наглядно продемонстрировало существование систематических и статистически значимых расхождений между методами в оценке как объемов ЛП, так и степени фиброза. Установлено, что электроанатомическое картирование (CARTO 3) систематически завышает объем ЛП по сравнению с МРТ (ADAS 3D) (152,0 мл против 112,5 мл; $p<0,02$), что

объясняется фундаментальными методологическими различиями: МРТ измеряет анатомический объем в систолу предсердий, а электроанатомическое картирование реконструирует объем полости при механическом контакте катетера. Аналогичные расхождения выявлены и при оценке фиброза разными программными платформами (ADAS 3D, Segment) и электроанатомическим картированием. Эти данные имеют первостепенную клиническую значимость, так как указывают на неправомерность прямой взаимозаменяемости количественных показателей, полученных разными методами. Результаты требуют осторожной интерпретации и разработки отдельных, специфичных для каждой методики, диагностических порогов, что является задачей будущих исследований.

В ходе работы была впервые установлена и количественно оценена прямая зависимость между степенью фиброза ЛП, возрастом пациента и объемом ЛП. Построенные уравнения линейной регрессии показывают, что с увеличением возраста на 1 год процент фиброзной ткани возрастает на 0,46%, а с увеличением объема ЛП на 1 мл – на 0,065%. Эти зависимости, хоть и умеренные по силе ($R=0,311$ и $R=0,345$ соответственно), статистически значимы и патогенетически обоснованны. Они подтверждают кумулятивный характер повреждения миокарда предсердий с возрастом и в условиях объемной перегрузки, углубляя понимание естественного течения атриальной кардиомиопатии.

Клиническая значимость работы определяется разработкой и валидацией практических инструментов для предикции рецидива ФП. Определенные пороговые значения объема ЛП ($>130,53$ мл по МРТ) и площади низкоамплитудных зон ($>5,85\%$ по данным электроанатомического картирования) представляют собой четкие количественные ориентиры для кардиологов и аритмологов. Их использование в клинической практике позволит идентифицировать группу пациентов высокого риска, у которых стратегия лечения, включая объем аблации (например, планирование процедуры «Вох») и

послеоперационное наблюдение, должна быть более активной и индивидуализированной.

Выводы о взаимосвязи преастении с рецидивом ФП открывают новое направление для персонализации подхода к пожилым пациентам. Внедрение простых скрининговых гериатрических шкал, таких как «Возраст не помеха» и «КБТФФ», в предоперационное обследование пациентов с ФП старше 65 лет, позволит не только оценить риски рецидива аритмии, но и выявить пациентов, нуждающихся в междисциплинарном ведении с участием гериатра для коррекции синдрома старческой астении и сопутствующих состояний.

В заключение, настоящее исследование расширяет современные представления о патофизиологии фибрилляции предсердий у пациентов пожилого и старческого возраста. Установлено, что успех катетерной аблации определяется сложным взаимодействием не только собственно сердечно-сосудистых факторов (объем ЛП, низковольтный субстрат), но и общесоматического статуса, интегральным маркером которого является преастения. Впервые предложенные пороговые значения диагностических параметров и доказанная важность гериатрической оценки формируют основу для разработки новых, более эффективных алгоритмов диагностики, лечения и прогнозирования исходов у данной сложной категории пациентов, что в конечном итоге направлено на улучшение клинических результатов и качества их жизни.

ВЫВОДЫ

1. В результате комплексной гериатрической оценки у пациентов старше 65 лет с ФП установлена высокая распространенность преастении (21,4%), ассоциированной со статистически значимыми нарушениями физического и когнитивного статуса по данным опросника "Возраст не помеха" ($3,17 \pm 0,39$ против $1,86 \pm 1,0$ балла; $p < 0,01$) и КБТФФ ($9,0 \pm 0,5$ против $11,07 \pm 0,69$ балла; $p < 0,01$).
2. МРТ-исследование с контрастированием выявило значительное структурное ремоделирование миокарда ЛП у пациентов с преастенией, характеризующееся увеличением объема ЛП $152,7 [137,0; 165,5]$ мл против $104,0 [94,5; 118,7]$ мл; $p = 0,001$) и повышенной распространенностью фиброза миокарда ЛП по данным программы Segment ($16,5 [13,0; 20,5]\%$ против $8,0 [5,0; 10,0]\%$; $p = 0,026$).
3. Электрофизиологическое исследование методом высокоплотного картирования продемонстрировало прямую корреляцию между объемом зон низкоамплитудной активности миокарда ЛП ($< 0,05$ мВ) и необходимостью выполнения расширенной аблации "Box" ($r = 0,582$; $p = 0,004$), при этом статистически значимых различий в распределении зон вольтажности между группами с преастенией и без нее не выявлено.
4. Определены независимые предикторы рецидива ФП после катетерной аблации: объем ЛП $> 130,53$ мл по данным МРТ ($AUC = 0,87$; $p < 0,001$), распространенность зон низкоамплитудной активности $> 5,85\%$ ($AUC = 0,80$; $p = 0,044$) и наличие преастении, ассоциированной с сокращением медианы срока без рецидива аритмии до $14,0$ месяцев против $18,0$ месяцев ($p = 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам старше 65 лет с фибрилляцией предсердий, которым планируется проведение интервенционного лечения аритмии, рекомендовано проведение комплексной оценки гериатрического статуса.
2. Пациентам с выявленной преастией рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии сердца с контрастированием с целью оценки объема и визуализации фиброзных изменений миокарда левого предсердия.
3. При лечении пациентов с фибрилляцией предсердий рекомендовано использование методик проведения высокоплотного эндокардиального картирования левого предсердия. Использовать пороговое значение объема ЛП $>130,5$ мл по данным МРТ сердца с контрастированием и площадь распространенности зон низкоамплитудной активности ($>5,85\%$) по данным высокоплотного картирования в качестве критерия для стратификации риска рецидива с фибрилляцией предсердий и обоснования расширенного объема аблации (включая процедуру "Box") у пациентов высокого риска.
4. Рекомендовать дифференцированный алгоритм послеоперационного наблюдения с усиленным мониторингом пациентов с преастией и/или превышением пороговых значений объема левого предсердия и низковольтных зон, предусматривающий более частые контрольные осмотры в первые 6-12 месяцев после аблации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апарина О. П. Современные возможности изучения структурного ремоделирования предсердий при помощи магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием / О. П. Апарина, О. В. Стукалова, Н. А. Миронова // Вестник аритмологии. – 2014. – № 77. – С. 57-63.
2. Бокерия, Л. А. Патофизиологические механизмы и подходы к терапии когнитивных нарушений у больных с фибрилляцией предсердий / Л. А. Бокерия, З. Ю. Бжикшиев // Анналы аритмологии. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 38-45. – DOI 10.15275/annaritmol.2020.1.5. – EDN SGJJVL
3. Влияние катетерной изоляции устьев легочных вен на прогноз пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса: обновленный систематический обзор и метаанализ / Е. З. Голухова, Н. И. Булаева, С. А. Александрова, Б. Ш. Бердибеков // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S2. – С. 99-110. – DOI 10.15829/1560-4071-2024-5796. – EDN GXNQAP.
4. Голухова Е. З. Эпикардальный жир и фибрилляция предсердий: роль профиброгенных медиаторов / Е. З. Голухова, О. И. Громова, Н. И. Булаева // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № 7. – С. 59-65
5. Мареев Ю.В., Поляков Д.С., Виноградова Н.Г., Фомин И.В., Мареев В.Ю., и др. ЭПОХА: Эпидемиология фибрилляции предсердий в репрезентативной выборке Европейской части Российской Федерации. Кардиология. 2022;62(4):12-19
6. Остапенко В.С., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Распространенность синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы. Российский журнал гериатрической медицины. 2020;(2):131-137. doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-131-137
7. Степанова Н.М., Сергуладзе С.Ю. Естественные патофизиологические процессы старения сердца как фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Креативная кардиология. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 72-86. – DOI 10.24022/19973187-2021-15-1-72-86. – EDN RHAVAK.

8. Степанова Н.М., Сергуладзе С.Ю., Сопов О.В. [и др.] Интервенционное лечение фибрилляции предсердий у возрастной пациентки с выраженным фиброзом левого предсердия. Креативная кардиология. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 533-540. – DOI 10.24022/1997-3187-2022-16-4-533-540. – EDN ZEVWQD.

9. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Демографическая статистика 2024. Доступно по адресу: <https://rosstat.gov.ru/>

10. Шишкина [Н.М.](#), [Сергуладзе С.Ю.](#), [Александрова С.А.](#) [и др.] Электрофизиологические и структурные особенности миокарда левого предсердия у пожилых людей с признаками старческой астении и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 258-266. – DOI 10.15275/annaritmol.2023.4.6. – EDN EDFORB.

11. Шишкина Н.М., Сопов О.В., Котанова Е.С. [и др.] Катетерная абляция фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста. *Анналы аритмологии*. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 231-238. – DOI 10.15275/annaritmol.2024.4.3. – EDN ERVWRJ.

12. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Kobeissi E, et al. Blood pressure, hypertension and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2023 Feb;38(2):145-178. doi: 10.1007/s10654-022-00914-0. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36626102; PMCID: PMC9905193

13. Batta A, Hatwal J, Sharma YP. Assessment of Coronary Artery Disease in Non-Valvular Atrial Fibrillation: Is This Light at the End of the Tunnel? *Vasc Health Risk Manag*. 2024 Nov 8;20:493-499. doi: 10.2147/VHRM.S484638. PMID: 39534246; PMCID: PMC11556227

14. Bautmans I, Knoop V, Amuthavalli Thiyagarajan J, et al; WHO Working Group on Vitality Capacity. WHO working definition of vitality capacity for healthy longevity monitoring. *Lancet Healthy Longev*. 2022 Nov;3(11):e789-e796. doi: 10.1016/S2666-7568(22)00200-8. PMID: 36356628; PMCID: PMC9640935

15. Boehmer AA, Rothe M, Ruckes C, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Elderly Patients: an Updated Meta-analysis of Comparative Studies. *Can J Cardiol*. 2024 Dec;40(12):2441-2451. doi: 10.1016/j.cjca.2024.08.263. Epub 2024 Aug 9. PMID: 39127258
16. Cai L, Sun Y, Zhu J, et al. Long-term changes in frailty and incident atrial fibrillation, heart failure, coronary heart disease, and stroke: A prospective follow-up study. *Heart Rhythm*. 2025 Jan 9:S1547-5271(25)00011-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2025.01.004. Epub ahead of print. PMID: 39798683
17. Callans DJ, Ren JF, Michele J, et al. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation*. 1999 Oct 19;100(16):1744-50. doi: 10.1161/01.cir.100.16.1744. PMID: 10525495
18. Callegari S, Macchi E, Monaco R, et al. Clinicopathological bird's-eye view of left atrial myocardial fibrosis in 121 patients with persistent atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020; 13, e007588
19. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997 Jul;26(4):315-8. doi: 10.1093/ageing/26.4.315. PMID: 9271296
20. Carnicelli AP, Hong H, Connolly SJ, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Patient-Level Network Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials With Interaction Testing by Age and Sex. *Circulation*. 2022 Jan 25;145(4):242-255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056355. Epub 2022 Jan 5. Erratum in: *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e640. doi: 10.1161/CIR.0000000000001058. PMID: 34985309; PMCID: PMC8800560
21. Chen Q, Yi Z, Cheng J. Atrial fibrillation in aging population. *Aging Med (Milton)*. 2018 Apr 23;1(1):67-74. doi: 10.1002/agm2.12015. PMID: 31942483; PMCID: PMC6880740
22. Cheng S, He J, Han Y, et al. Global burden of atrial fibrillation/atrial flutter and its attributable risk factors from 1990 to 2021. *Europace*. 2024 Jul 2;26(7):euae195. doi: 10.1093/europace/euae195. PMID: 38984719; PMCID: PMC11287210

23. Cheng S, Zhang X, Gao B, et al. Global, regional, and national burden of atrial fibrillation and its risk factors in 204 countries and territories: a systematic analysis of the Global Burden of Disease 2021 Study. *Europace*. 2025 Feb 4;27(1):euaf027. doi: 10.1093/europace/euaf027. PMID: 38307556
24. Colchado Vallejos JG, Quirós López GD, Tello Rodríguez T, et al. Frailty prevalence in older adults with atrial fibrillation: A cross-sectional study in a resource-limited setting. *PLoS One*. 2024 Oct 24;19(10):e0312498. doi: 10.1371/journal.pone.0312498. PMID: 39446924; PMCID: PMC11500909
25. Dai H, Zhang Q, Much AA, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990-2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021 Oct 28;7(6):574-582. doi: 10.1093/ehjqcco/qcaa061. PMID: 32735316; PMCID: PMC8557444
26. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terént A, Norrving B, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2599-605. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006070. Epub 2014 Jul 17. PMID: 25034713
27. Gautier A, Picard F, Ducrocq G, et al; CLARIFY investigators. New-onset atrial fibrillation and chronic coronary syndrome in the CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2024 Feb 1;45(5):366-375. doi: 10.1093/eurheartj/ehad556. PMID: 37634147; PMCID: PMC10834159
28. Gelder I, Rienstra M, Bunting K et al, ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 36, 21 September 2024, Pages 3314–3414, DOI 10.1093/eurheartj/ehae176
29. Goette A, Corradi D, Dobrev D, et al. Atrial cardiomyopathy revisited-evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association

(EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2024 Aug 30;26(9): euae204. doi: 10.1093/europace/euae204. Erratum in: *Europace*. 2025 Oct 7;27(10): euaf248. doi: 10.1093/europace/euaf248. PMID: 39077825; PMCID: PMC11431804.

30. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al; Document Reviewers:. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016 Oct;18(10):1455-1490. doi: 10.1093/europace/euw161. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27402624; PMCID: PMC6392440

31. Gyberg DJ, Patel RB, Zhang MJ. Time's imprint on the left atrium: aging and atrial myopathy. *J Cardiovasc Aging*. 2025 Jun;5(2):10.20517/jca.2024.23. doi: 10.20517/jca.2024.23. Epub 2025 Mar 20. PMID: 40896284; PMCID: PMC12393009

32. Hang F, Chen J, Wang Z, et al. Association Between the Frailty and New-Onset Atrial Fibrillation/Flutter Among Elderly Hypertensive Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 6;9:881946. doi: 10.3389/fcvm.2022.881946. PMID: 35600465; PMCID: PMC9120584

33. Hopman LHGA, Bhagirath P, Mulder MJ, et al. Quantification of left atrial fibrosis by 3D late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation: impact of different analysis methods. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug 22;23(9):1182-1190. doi: 10.1093/ehjci/jeab245. PMID: 35947873; PMCID: PMC9365307

34. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evid*. 2022 Nov;1(11):EVIDoa2200141. doi: 10.1056/EVIDoa2200141. Epub 2022 Oct 19. PMID: 38319851.

35. Kaarisalo MM, Immonen-Räihä P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke*. 1997 Feb;28(2):311-5. doi: 10.1161/01.str.28.2.311. PMID: 9040681

36. Karakasis P, Theofilis P, Vlachakis PK, et al. Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Mechanistic Insights, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapeutic Targets. *Int J*

- Mol Sci. 2024 Dec 30;26(1):209. doi: 10.3390/ijms26010209. PMID: 39796066; PMCID: PMC11720255
37. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol.* 2016 Jan 15;203:660-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.220. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26580351
 38. Krijthe B. P. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 / B. P. Krijthe, A. Kunst, E. J. Benjamin // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – № 35. – P. 2746-2751
 39. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation.* 2010;121(8):973-978. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841437
 40. Lenarczyk R, Pruszkowska P, Morawski S, et al. Ultra-fast, high density 3D mapping (Rhythmia Mapping System) and catheter radiofrequency ablation for electrical storm – early single centre experience. *Heart Beat Journal.* 2017 1. 35-40. 10.24255/hbj/68137
 41. Li CY, Zhang JR, Hu WN, et al. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Mar;47(3):9. doi: 10.3892/ijmm.2020.4842. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33448312; PMCID: PMC7834953
 42. Lin DS, Lo HY, Huang KC, Lin TT, et al. Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Older Patients With Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2023 Dec 5;12(23):e030380. doi: 10.1161/JAHA.123.030380. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38014696; PMCID: PMC10727327.
 43. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke.* 2021 Feb;16(2):217-221. doi: 10.1177/1747493019897870. Epub 2020 Jan 19. Erratum in: *Int J Stroke.* 2020 Dec;15(9):NP11-NP12. doi: 10.1177/1747493020905964. PMID: 31955707.
 44. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004 Aug

- 31;110(9):1042-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42. Epub 2004 Aug 16. PMID: 15313941
45. Luther V, Sikkell M, Bennett N, et al. Visualizing Localized Reentry With Ultra-High Density Mapping in Iatrogenic Atrial Tachycardia: Beware Pseudo-Reentry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Apr;10(4):e004724. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004724. PMID: 28356307.
46. Ma Q, Zhu J, Zheng P, Zhang J, Xia X, Zhao Y, Cheng Q, Zhang N, et al. Global burden of atrial fibrillation/flutter: Trends from 1990 to 2019 and projections until 2044. *Heliyon.* 2024 Jan 6;10(2):e24052. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24052. PMID: 38293361; PMCID: PMC10825430.
47. Mahnkopf C. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation / C. Mahnkopf, T. J. Badger, N. S. Burgon // *Heart Rhythm.* – 2010. – Vol. 7. – № 10. – P. 1475-1481
48. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA.* 2014 Feb 5;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3. Erratum in: *JAMA.* 2014 Nov 5;312(17):1805. PMID: 24496537
49. Masè M, Cristoforetti A, Pelloni S, et al. Systematic in-silico evaluation of fibrosis effects on re-entrant wave dynamics in atrial tissue. *Sci Rep.* 2024 May 19;14(1):11427. doi: 10.1038/s41598-024-62002-5. PMID: 38763959; PMCID: PMC11639732.
50. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥ 75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace.* 2016 Apr;18(4):543-9. doi: 10.1093/europace/euv229. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26826139
51. Naderi S, Wang Y, Miller AL, Rodriguez F, Chung MK, et al. The impact of age on the epidemiology of atrial fibrillation hospitalizations. *Am J Med.* 2014 Feb;127(2):158.e1-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.10.005
52. Nairn D, Eichenlaub M, Müller-Edenborn B, et al. Differences in atrial substrate localization using late gadolinium enhancement-magnetic resonance imaging, electrogram voltage, and conduction velocity: a cohort study using a consistent

- anatomical reference frame in patients with persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2023 Aug 2;25(9):euad278. doi: 10.1093/europace/euad278. PMID: 37713626; PMCID: PMC10533207
53. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, et al. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7;119(13):1758-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811877. Epub 2009 Mar 23. PMID: 19307477; PMCID: PMC2725019
54. Ohlrogge AH, Brederecke J, Schnabel RB. Global Burden of Atrial Fibrillation and Flutter by National Income: Results From the Global Burden of Disease 2019 Database. *J Am Heart Assoc*. 2023 Sep 5;12(17):e030438. doi: 10.1161/JAHA.123.030438. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646216; PMCID: PMC10547346.
55. Oltman CG, Kim TP, Lee JWY, et al. Prevalence, Management, and Comorbidities of Adults With Atrial Fibrillation in the United States, 2019 to 2023. *JACC Adv*. 2024 Oct 10;3(11):101330. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.101330. PMID: 39741649; PMCID: PMC11686049
56. O'Neill L, Harrison J, Chubb H, et al. Voltage and pace-capture mapping of linear ablation lesions overestimates chronic ablation gap size. *Europace*. 2018 Dec 1;20(12):2028-2035. doi: 10.1093/europace/euy062. PMID: 29701778
57. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation*. 1999 Sep 14;100(11):1203-8. doi: 10.1161/01.cir.100.11.1203. PMID: 10484541
58. Rajati F, Rajati M, Rasulehvandi R, Kazeminia M. Prevalence of stroke in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2023;32:101746. doi: 10.1016/j.inat.2023.101746
59. Rienstra M, Van Gelder IC. Incidence and outcome of atrial fibrillation: diversity throughout Europe. *Eur Heart J*. 2021 Feb 21;42(8):858-860. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1078. PMID: 33495786; PMCID: PMC7897461
60. Rolf S, Kircher S, Arya A, et al. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014

- Oct;7(5):825-33. doi: 10.1161/CIRCEP.113.001251. Epub 2014 Aug 23. PMID: 25151631
61. Roney CH, Cantwell CD, Bayer JD, et al. Spatial Resolution Requirements for Accurate Identification of Drivers of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 May;10(5):e004899. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004899. PMID: 28500175; PMCID: PMC5434962
 62. Rottner L, Metzner A, Ouyang F, et al. Direct Comparison of Point-by-Point and Rapid Ultra-High-Resolution Electroanatomical Mapping in Patients Scheduled for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Mar;28(3):289-297. doi: 10.1111/jce.13160. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28054727
 63. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist.* 1997 Aug;37(4):433-40. doi: 10.1093/geront/37.4.433. PMID: 9279031
 64. Schnabel RB, Yin X, Gona P, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015;386(9989):154–62
 65. Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, Haddad F, Spiekerkoetter E. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med.* 2022 May 6;9:886553. doi: 10.3389/fcvm.2022.886553
 66. Sezgin D, O'Donovan M, Woo J, et al. Early identification of frailty: Developing an international delphi consensus on pre-frailty. *Arch Gerontol Geriatr.* 2022 Mar-Apr;99:104586. doi: 10.1016/j.archger.2021.104586. Epub 2021 Nov 20. PMID: 34896797
 67. Shpun S, Gepstein L, Hayam G, et al. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation.* 1997 Sep 16;96(6):2016-21. doi: 10.1161/01.cir.96.6.2016. PMID: 9323094
 68. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017 Aug;3(8):791-802. doi: 10.1016/j.jacep.2017.07.004. Epub 2017 Aug 21. PMID: 29759774

69. Siebermair J, Neumann B, Risch F, Riesinger L, et al. High-density Mapping Guided Pulmonary Vein Isolation for Treatment of Atrial Fibrillation - Two-year clinical outcome of a single center experience. *Sci Rep*. 2019 Jun 20;9(1):8830. doi: 10.1038/s41598-019-45115-0. PMID: 31222008; PMCID: PMC6586935.
70. Stowe JD, Cooney TM. Examining Rowe and Kahn's Concept of Successful Aging: Importance of Taking a Life Course Perspective. *Gerontologist*. 2015 Feb;55(1):43-50. doi: 10.1093/geront/gnu055. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24906516; PMCID: PMC4986588
71. Tschabrunn CM, Roujol S, Dorman NC, et al. High-Resolution Mapping of Ventricular Scar: Comparison Between Single and Multielectrode Catheters. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016 Jun;9(6):10.1161/CIRCEP.115.003841 e003841. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003841. PMID: 27307518; PMCID: PMC4911826
72. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2024*. New York: UN DESA; 2024
73. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2024: Summary of Results*. New York: UN; 2024
74. Verma A, Wazni OM, Marrouche NF, et al. Pre-existent left atrial scarring in patients undergoing pulmonary vein antrum isolation: an independent predictor of procedural failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):285-92. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.035. PMID: 15653029.
75. Wong GR, Nalliah CJ, Lee G, et al. Dynamic Atrial Substrate During High-Density Mapping of Paroxysmal and Persistent AF: Implications for Substrate Ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019 Nov;5(11):1265-1277. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.002. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31753431
76. Xi L, Xuemei Z, Ling Y, Changchun C, Zhuo H, et al. Correlation between frailty and cardiac structure and function in echocardiography in elderly patients with normal ejection fraction. *Aging Clin Exp Res*. 2023 Apr;35(4):775-784. doi: 10.1007/s40520-023-02363-5
77. Xie B, Ma C, Chen Y, et al. Prevalence and risk factors of the co-occurrence of physical frailty and cognitive impairment in Chinese community-dwelling older adults.

- Health Soc Care Community. 2021 Jan;29(1):294-303. doi: 10.1111/hsc.13092. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32657490
78. Yamato, H., Abe, K., Osumi, S. et al. Clinical factors associated with safety and efficacy in patients receiving direct oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation. *Sci Rep* 10, 20144 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77174-z>
79. Yang MT, Wu YW, Chan DC, et al. The relationship between atrial fibrillation and frailty in community-dwelling older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Sep-Oct;90:104103. doi: 10.1016/j.archger.2020.104103. Epub 2020 May 23. PMID: 32531645
80. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213-20. doi: 10.2147/CLEP.S47385. PMID: 24966695; PMCID: PMC4064952
81. Zuin M, Bertini M, Vitali F, et al. Heart Failure-Related Death in Subjects With Atrial Fibrillation in the United States, 1999 to 2020. *J Am Heart Assoc*. 2024 May 7;13(9):e033897. doi: 10.1161/JAHA.123.033897. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38686875; PMCID: PMC11179935