

На правах рукописи

Табина Анастасия Евгеньевна

**Структурно-функциональные и электрофизиологические
особенности ремоделирования предсердий при пароксизмальной
форме фибрилляции предсердий**

14.01.05 - кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2016

Диссертационная работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, член-корр. РАН **Голухова Е.З.**

Официальные оппоненты:

Алёхин Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий отделением функциональной диагностики

Фонякин Андрей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», руководитель лаборатории кардионеврологии

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится _____ в 14.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д001.015.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 121552, Москва, Рублевское шоссе, 135, конференц-зал № 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного государственного учреждения «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации и на сайтах www.bakulev.ru и <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан _____ года.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета:

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, частота встречаемости ее в популяции варьирует от 1 до 2% (Н. С. Stewart S, et al. 2001; Go A.S., et al. 2001). ФП связана с повышением риска возникновения инсультов в 5 раз, развитием сердечной недостаточности (СН), ухудшением качества жизни, а также с повышением смертности от всех причин в 2 раза (Benjamin E.J., et al. 1998; Stewart S., et al. 2001).

Радиочастотная абляция (РЧА) устьев легочных вен является одним из наиболее эффективных способов лечения пароксизмальной формы ФП у определенной группы пациентов и обладает преимуществом по сравнению со стандартной антиаритмической фармакотерапией. Но эффективность РЧА составляет, по разным данным, от 56 до 70%. Основной причиной отсутствия эффекта после операции называют ремоделирование предсердий на фоне длительного существования ФП. Степень фиброза левого предсердия (ЛП) является предиктором эффективности РЧА ЛВ при ФП (Oakes RS, et al. 2009, Akoum N, et al. 2011). Прямое определение степени фиброза в повседневной клинической практике затруднено. Наиболее используемый метод – оценка размеров ЛП с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) - не всегда позволяет судить о структуре и функции ЛП в целом. Кроме того, пациенты с нормальными размерами ЛП могут иметь изменённые предсердия. В последнее время появились данные о возможности применения новых методов инструментальной и лабораторной диагностики для более тонкой оценки изменения структуры предсердий. Уровень маркеров синтеза и деградации коллагена I типа в плазме периферической крови

отражает степень фиброза ЛП (Tziakas DN, et al. 2007). Тканевое доплеровское исследование (ТДИ) с помощью оценки регионарной деформации и движения стенок ЛП позволяет оценить структурные и функциональные изменения ЛП у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, с артериальной гипертензией и другими заболеваниями сердца (Inaba Y, et al. 2005; Di Salvo G, et al. 2005; Modesto KM, et al. 2005). ЭКГ высокого разрешения (ЭКГ ВР) определяет электрические изменения, происходящие в ЛП при его ремоделировании.

Цель исследования.

Разработать способ оценки ремоделирования предсердий у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и пограничными размерами левого предсердия.

Задачи исследования:

- Изучить показатели ТДИ, ЭКГ ВР и биохимические маркеры синтеза коллагена, системного воспаления и перегрузки ЛП у больных с различными формами фибрилляции предсердий и незначительным увеличением ЛП
- Определить связь показателей ТДИ с клиническими данными и данными инструментальных и лабораторных методов оценки функции предсердия
- Определить клиническую и прогностическую значимость показателей ТДИ предсердий, ЭКГ ВР и биохимических маркеров в выявлении признаков ремоделирования предсердий, оценке клинического течения ФП и риска развития тромбоэмболических осложнений

- Определить клиническую и прогностическую значимость показателей ТДИ предсердий, ЭКГ ВР и биохимических маркеров в отношении эффективности РЧА ЛВ при ФП
- Разработать способ неинвазивной диагностики ремоделирования ЛП у данной категории больных, имеющих показания для проведения операции РЧА ЛВ

Научная новизна.

В данной работе впервые в России выявлены маркеры позволяющие выявлять признаки ремоделирования левого предсердия даже у больных с незначительно увеличенным левым предсердием.

Практическая значимость.

У больных с незначительно увеличением ЛП комплексная оценка степени ремоделирования предсердий:

- помогает выявлять склонность к развитию ФП, а также среди пациентов с ФП выявлять больных с повышенным риском рецидивов ФП после проведения радиочастотной абляции (РЧА) и развития тромбоемболий, что позволит индивидуально подбирать длительность антиаритмической и антикоагулянтной терапии.
- может использоваться при выборе тактики лечения больных с фибрилляцией предсердий (медикаментозное лечение, радиочастотная абляция, операция «лабиринт») и выбора объема оперативного вмешательства.

Положения, выносимые на защиту.

1. Применение метода ТДИ позволяет выявлять признаки ремоделирования предсердий у больных с ФП и пограничными размерами ЛП.

2. Ремоделирование предсердий связано со снижением амплитудных показателей ТДИ и увеличением времени электромеханического сопряжения.

3. Показатели ТДИ стенок ЛП коррелируют с общеклиническими показателями, с данными других инструментальных методов исследования, с клиническим течением ФП и риском развития тромбоэмболических осложнений, с уровнем маркеров синтеза коллагена и предсердного натрийуретического пептида.

4. С использованием данных стандартной ЭхоКГ и данных ТДИ возможно предсказать развитие рецидива ФП после операции РЧА ЛВ.

Реализация результатов работы.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику и находят применение в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Результаты, полученные при выполнении диссертационного исследования, могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике кардиологических и кардиохирургических центров Российской Федерации.

Апробация работы.

Материалы работы обсуждались на XV, XVII, XIX Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2009, 2011, 2013); XIV, XIX Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва, 2010, 2015); III, V Всероссийских съездах аритмологов (Москва, 2009, 2013).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных

результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 183 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав и заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и библиографического списка, включившего 162 источника (6 отечественных и 156 иностранных). Диссертация иллюстрирована 75 таблицами и 32 рисунками.

2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных

В исследование вошло 73 пациента с неклапанной формой ФП, проходящие обследование и лечение в отделении неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ (дир.: академик РАН Бокерия Л.А.) в период с ноября 2008 по апрель 2010 года.

Критерии включения в исследование: наличие пароксизмальной формы ФП, переднезадний размер размер левого предсердия по данным ЭхоКГ не более 5,0 см, синусовый ритм на момент обследования.

Критерии исключения: в исследование не вошли пациенты с клапанными пороками сердца, после операций на сердце, после РЧА, с постинфарктными аневризмами, с ОКС, со сниженной фракцией выброса ЛЖ, с ХСН III-IV ФК, с декомпенсированным заболеванием щитовидной железы, с сопутствующими желудочковыми нарушениями ритма высоких градаций по Lown, с АВ-блокадой 2 степени.

Средний возраст больных составил $55,19 \pm 10,55$ лет, % женщин - 34,25%. Группа исследования имела относительно небольшие размеры

ЛП по данным ЭхоКГ ($4,11 \pm 0,45$ см). В группу контроля вошло 14 человек, не имеющих ФП в анамнезе и по данным суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, не страдающих АГ и ИБС, и имеющих отрицательные результаты тредмил теста. Группа нормы была моложе исследовательской группы (возраст составил $48,29 \pm 9,15$ лет по сравнению с $55,19 \pm 10,55$ в группе исследования ($P=0,025$)), имела более низкий ИМТ, меньший размер ЛП; по половому составу группы достоверно не отличались. Группа исследования была разделена на 2 группы: 1 группа (54 пациента) имели ФП и сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание (АГ и/или ИБС) и 2 группа (19 пациентов) – изолированную форму ФП (изол. ФП). Пациенты в группе ФП+АГ/ИБС были достоверно старше, имели больший размер ЛП по сравнению с группой изолированной ФП и по сравнению с контролем ($4,19 \pm 0,41$ см vs. $3,89 \pm 0,5$ см, vs. $3,53 \pm 0,51$ см; $P=0,000$).

Согласно делению на группы, группа 1 исходно имела сопутствующую патологию в виде АГ - 53 чел. (98%), ИБС - 13 (24%); только в этой группе были случаи СССУ – 6 чел. (11%), ишемические осложнения в анамнезе – 5 чел. (10%) и ПИКС – 3 чел. (6%).

Методы исследования

Всем пациентам был выполнен комплекс неинвазивных методов обследования, включающий: стандартную ЭКГ; ЭхоКГ с ТДИ; холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом ЭКГ ВР; определение концентрации С-концевого пропептида коллагена I типа (CICP), предшественника предсердного натрийуретического пептида (proANP), в плазме крови; С-реактивного белка в сыворотке крови. Селективная коронарография проводилась всем пациентам старше 40 лет. Для исключения нарушения функции ЩЖ всем пациентам проводился

анализ гормонального спектра (Т3 свободный, Т4 свободный, ТТГ в крови). Пациентам, поступившим для проведения радиочастотной абляции, также проводилось чреспищеводное эхокардиографическое исследование и КТ-ангиография ЛП и легочных вен.

Электрокардиография. Запись ЭКГ ВР проводилась с помощью системы суточного мониторинга ЭКГ Астрокард (Astrocard® Holtersystem; ЗАО «Медитек», Россия). Для регистрации ЭКГ накладывались 3 биполярных ортогональных отведения по Франку. Для анализа использовался ночной участок суточной записи ЭКГ с 0.00 до 5.00. Длительность участка усреднения составляла не более 1 часа, количество усредненных комплексов - 120-300. Для фильтрации использовался фильтр 40Гц. Для каждого исследования высчитывались: длительности фильтрованной Р-волны (FiP) (мс), среднеквадратичная амплитуда последних 10мс (RMS10) (мкВ), среднеквадратичная амплитуда последних 20мс (RMS20) (мкВ) и продолжительность низкоамплитудных сигналов менее 5 микровольт в конце Р-волны (D5) (мс).

Эхокардиография. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Philips iE-33» (Philips Medical Systems, Bothell, WA) с использованием трансторакального датчика S5-1 (2-4MHz). При анализе ЭхоКГ оценивались: переднезадний размер ЛП, ФВ ЛЖ (по модифицированному методу Simpson), максимальная скорость трансмитрального кровотока пика Е и пика А, рассчитывалось соотношение Е/А, IVRT, DT и Е/Е'.

Тканевое доплеровское исследование. Запись двухмерного ТДИ проводилось в стандартных двух- и четырехкамерной позициях синхронизировано со II отведением ЭКГ. Частота цветного доплера устанавливалась более 120 кадров в секунду, угол между датчиком и

исследуемой стенкой - не более 10 градусов. Обработка данных проводилась на программном обеспечении QLAB 6.0 (Philips Medical Systems, Bothell, WA). Для каждой стенки проводилось построение виртуальной линии изогнутого М-режима и строились кривые скорости движения миокарда (V), деформации (S) и скорости деформации (SR). Нами анализировались систолические (s), ранние (e) и поздние диастолические (a) пики для всех кривых. Также, для показателя Strain рассчитывался общий Strain (Собщ.) как сумма значений по модулю максимального положительного и максимального отрицательного пиков графика Strain. Проводились измерения временных интервалов от начала пика Р на ЭКГ до максимального значения раннего диастолического пика для каждой кривой (время электромеханического сопряжения – ВЭМС).

Маркеры системного воспаления. Для анализа системного воспаления при ФП нами был выбран чувствительный иммуноферментный метод определения *C-реактивного белка* (СРБ). Образцы плазмы крови забирались у пациентов при поступлении в стационар, анализ крови проводился в тот же день. Уровень СРБ в плазме крови определялся с помощью метода ИФА. Нижний порог чувствительности составил 0,8мг/дл.

Маркеры синтеза коллагена и pro-ANP. Забор образцов периферической венозной крови происходил в день поступления в стационар до проведения инвазивных процедур. Образцы плазмы крови центрифугировались с ЭДТА при комнатной температуре на скорости 3000 оборотов в течение 10 минут, плазма отделялась и замораживалась при температуре -60°С, образцы размораживались непосредственно перед проведением анализа. Для анализа синтеза коллагена использовался иммуноферментный набор для

количественного определения C-концевого пропептида коллагена I типа (CICP) в сыворотке крови MetraTM CICP EIA фирмы QUIDEL Corporation. Для анализа предсердного натрийуретического пептида использовалось определение proANP(1-98) в плазме крови с помощью иммуноферментного набора Biomedica Gruppe ProANP(1-98).

ЭФИ и РЧА ЛВ. При проведении электрофизиологического исследования (ЭФИ), картирования и радиочастотной изоляции лёгочных вен использовалась электрофизиологическая система GE CardioLab XT Recording System и рентгенодиагностический комплекс GE Innova 3100 (GE Healthcare, General Electric, Fairfield, CT, USA), система нефлюороскопической навигации SJM EnSite Velocity (St.Jude Medical, St. Paul, MN, USA) и система наружной электрокардиостимуляции MicroPACE EPS320 (Micropace EP Inc., Santa Ana, CA, USA). Картирование и радиочастотная абляция устьев легочных вен (РЧА ЛВ) проводились по стандартному протоколу. После процедуры проводилась послеоперационное ЭФИ. Критерием эффективности радиочастотных воздействий было отсутствие индукции ФП в ответ на сверхчастую стимуляцию. Всем пациентам также проводилось картирование ПП и линейная РЧА изоляция правого перешейка.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программ «Microsoft Excel» SPSS Statistics 17, и Statistica StatSoft, Inc., (США). В работе для альтернативных признаков данные представлены в виде количества больных с данным признаком и % встречаемости данного признака в выборке; для количественных признаков данные представлены в виде среднего арифметического $M \pm$ стандартное отклонение SD. Достоверность различий считали значимой при $P < 0,05$. Отношение рисков, 95% доверительные

интервалы, чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая значимость параметров рассчитывались по стандартным формулам.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных

Группа исследования (n=73) имела относительно небольшие размеры ($4,11 \pm 0,45$ см) и объем ($102,8 \pm 27,2$ мл) ЛП по данным компьютерной томографии. Размер ЛП достоверно различался между всеми 3 группами и уменьшался от группы 1 (ФП+АГ/ИБС) к группе 2 (Изол. ФП) и контролю. Группы имели сохранную фракцию выброса левого желудочка ФВ ЛЖ и показатели давления наполнения ЛЖ (Е/А; Е/Е') и достоверно не различались по данным показателям между группами достоверно не отличались.

Таблица 1. Клинико-функциональные характеристики групп

Показатель	Группа 1 ФП+АГ/ИБС (n=54)	Группа 2 Изолированная ФП (n=19)	Группа контроля (n=14)	P<0,05
ФВ ЛЖ(%)	$63,48 \pm 5,85$	$63,89 \pm 4,76$	$63 \pm 3,7$	
Размер ЛП (см)	$4,19 \pm 0,41$	$3,89 \pm 0,5$	$3,53 \pm 0,51$	P=0,000 P ₁₋₂ =0,033 P ₁₋₃ =0,000 P ₂₋₃ =0,039
Индекс размера ЛП	$2,07 \pm 0,22$	$1,96 \pm 0,07$	$1,81 \pm 0,31$	P=0,002 P ₁₋₃ =0,004
Объем ЛП (мл)	$134,58 \pm 35,99$	$102,79 \pm 27,18$		P ₁₋₂ =0,0011
Индекс объема ЛП	$66,26 \pm 16,93$	$55,29 \pm 12,15$		P ₁₋₂ =0,0132
Е/А	$1,2 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,6$	
Е/Е'	$7,84 \pm 2,16$	$6,15 \pm 1,28$	$6,62 \pm 1,64$	

В обеих группах исследования имелась диастолическая дисфункция по типу замедленного расслабления (13 чел. (25%) в группе 1, vs. 4 чел. (22%) в группе 2, p=1,00).

Различия показателей ТДИ между группами. У больных с ФП отмечалось снижение амплитудных показателей ТДИ и увеличение

ВЭМС. При сравнении по 3 группам показатели ТДИ увеличивались от группы 1 (ФП+АГ/ИБС), к группе 2 (изол. ФП) и контролю (таблица 2).

Таблица 2. Достоверные различия показателей ТДИ между группами

Л П	Показатель		Группа 1 ФП+АГ/ ИБС (n=54)	Группа 2 Изол. ФП (n=19)	Контроль (n=14)	Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); P<0,05			
						P(F)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
S e p t a l	(V) (см/с)	Ve	-2,82±1,12	-3,62±1,4	-3,18±1,22	0,046			
		ВЭМС _V	141,23±22,8	125±20,55	127,64±21,19	0,019			
	(S) (%)	Ss	20,96±6,07	27,33±10,79	28,07±10,56 ¹	0,002	0,014	0,016	
		Собщ.	23,07±6,13	29,65±11,72	29,97±10,6	0,003	0,015	0,029	
		ВЭМС _S	197,29±32,6	178,29±20,97	176,14±25,02	0,018	0,044		
	(SR) (с ⁻¹)	SRs	0,7±0,57	1,13±0,58	1,09±0,7	0,009		0,034	
		SRe	-1,31±0,57	-1,91±1,02	-2,05±1,12	0,002	0,018	0,011	
		ВЭМС _S R	125,56±32,7	109,65±32,83	101,36±38,51	0,047			
L a t e r a l	(V) (см/с)	Ve	-2,41±0,82	-3,23±1,17	-2,59±0,92	0,006	0,015		0,029
		ВЭМС _V	152,93±26,7	128,18±26,07	119,07±26,41	0,000	0,005	0,000	
	(S) (%)	Ss	17,07±5,58	21,44±8,49	22,11±7,8	0,009	0,037	0,043	
		Собщ.	18,16±6,01	23,3±9,53	23,31±7,41	0,007		0,023	
		ВЭМС _S	212,34±53,4	180,29±29,02	182,14±39,93	0,021		0,047	
	(SR) (с ⁻¹)	SRe	-1,22±0,54	-1,99±0,98	-1,7±0,81	0,000	0,002	0,028	
		ВЭМС _S R	152,84±27	130,94±18,02	126,14±37,05	0,002	0,015	0,009	
A n t e r i o r	(V) (см/с)	Ve	-2,87±1,4	-3,86±1,2	-4,15±1,52 ¹	0,005	0,038	0,021	
		ВЭМС _V	158,09±30,6	134,86±15,10	127,00±20,96	0,001	0,014	0,004	
	(S) (%)	Ss	13,23±4,88	20,33±10,05	22,89±6,96 ³	0,000	0,003	0,000	
		Se	5,63±3,04	7,17±3,73	9,32±4,09 ²	0,005		0,007	
		Собщ.	14,41±5,36	21,33±10,63	24,12±6,82	0,000	0,006	0,001	
		ВЭМС _S	200,86±31,8	178,00±18,72	178,33±29,54	0,016		0,033	
	(SR) (с ⁻¹)	SRe	-1,00±0,51	-1,79±1,16	-1,78±0,64	0,000	0,005	0,002	
		SRa	-1,43±0,64	-1,84±0,81	-2,16±0,85	0,006		0,012	
P o s t e r i o r	(V) (см/с)	ВЭМС _V	136,91±20,9	110,35±24,12	105,43±28,20	0,000	0,001	0,000	
		Ss	18,67±6,07	22,02±7,39	25,77±5,9	0,001		0,002	
	(S) (%)	Se	8,69±3,87	7,48±4,57	11,44±5,09	0,000	0,003	0,003	
		Собщ.	19,64±6,94	22,26±9,09	27,39±5,72	0,001		0,002	
		ВЭМС _S	202,89±26,9	177,76±22,61	182,00±28,74	0,001	0,011	0,016	
	(SR) (с ⁻¹)	SRe	-1,06±0,48	-1,69±0,83	-1,63±0,57	0,000	0,003	0,003	
		ВЭМС _S R	134,00±31,4	117,06±20,14	114,00±18,85	0,02			

Septal – центральная стенка ЛП, Lateral – латеральная стенка ЛП, Anterior – передняя стенка ЛП, Posterior – задняя стенка ЛП, V – скорость движения миокарда ЛП, S – деформация ЛП, SR – скорость деформации ЛП; s – систола, или период наполнения предсердий; e – ранняя диастола или период пассивного изгнания из ЛП; a – поздняя диастола или период активного сокращения ЛП.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа были выявлены достоверные различия между группой 1 (ФП+АГ/ИБС) и контролем и группой 1 (ФП+АГ/ИБС) и группой 2 (Изол. ФП) (таблица 2). Группа 2 и группа контроля практически не различались между собой, достоверные различия между ними были выявлены только по показателю скорости движения миокарда в раннюю диастолу (V_e) для латеральной стенки ЛП ($P=0,029$).

Показатели ТДИ, различия между группами для которых были достоверны по всем 4 стенкам ЛП (V_{EMC} , S_s , $S_{общ.}$, S_{Re}) мы считаем наиболее перспективными для оценки функции ЛП.

Взаимосвязь показателей ТДИ с другими показателями.

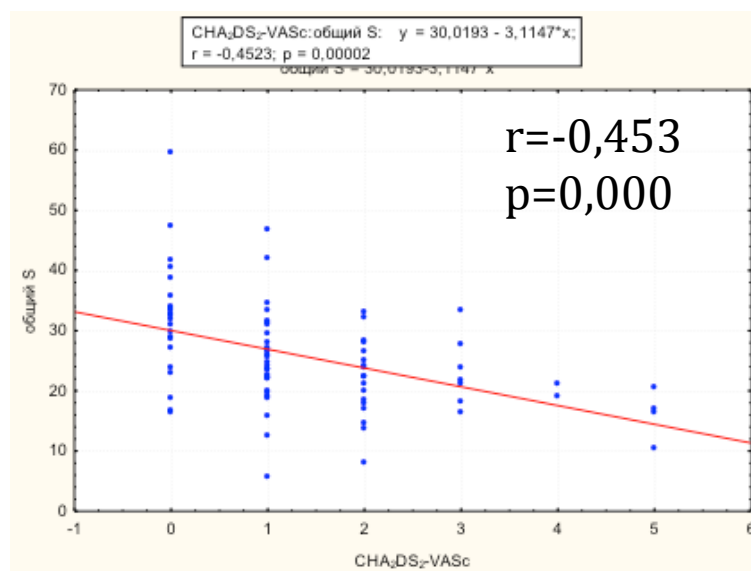
Показатели ТДИ коррелируют с полом и возрастом. С возрастом, V_{EMC} увеличивается, а амплитуда графиков ТДИ (скорость движения миокарда, деформация и скорость деформации) уменьшается. Коэффициенты корреляции для V_{EMC} составили от 0,32 для V_{EMC} lateral ($p=0,005$) до 0,49 для V_{EMC} septal ($p=0,00$). Максимальное значение коэффициента корреляции для амплитудных показателей ТДИ составило 0,57 ($p=0,00$) для S_{Re} lateral. У мужчин значение V_{EMC} было меньше, а амплитуда графиков ТДИ была выше, чем у женщин.

В нашем исследовании диастолическая дисфункция по типу замедленного расслабления отмечалась только в группе ФП+АГ/ИБС. В этой группе у пациентов с диастолической дисфункцией были снижены все амплитудные показатели ТДИ и повышено V_{EMC} по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции. Большинство этих различий оказалось статистически не значимым, однако, учитывая практически однонаправленные изменения по всем показателям, можно сказать, при увеличении объема выборки данные различия будут существенными. Кроме того, показатели ТДИ

коррелировали с показателями расчетного давления заполнения ЛЖ. Так, была отмечена положительная корреляция средней силы значения E/e' и ВЭМС. Наиболее высокое значение коэффициента корреляции составило 0,538 ($P=0,006$) (для E/e' и ВЭМС_v септальной стенки). Показатели ТДИ коррелировали с размерами ЛП как по данным ЭхоКГ (переднезадний размер ЛП), так и по данным КТ-ангиографии (объем ЛП). С увеличением размера ЛП снижалась амплитуда графиков ТДИ и увеличивалось ВЭМС.

Данные ТДИ коррелируют с показателями шкал CHADS2 и CHA2DS2-VASc. Для большинства показателей ТДИ была отмечена корреляция средней и слабой силы. С повышением баллов как по шкале CHADS2, так и по шкале CHA2DS2-VASc отмечалось снижение амплитуды всех показателей ТДИ (рисунок 2) и увеличение ВЭМС.

Рисунок 2. Корреляция показателей шкалы CHA2DS2-VASc и общей деформации стенки левого предсердия



Y - Общий S – общий стрейн (%), X - баллы по шкале CHA₂DS₂-VASc; r – коэффициент корреляции.

Показатели ТДИ зависели от клинического течения ФП. Показатели ТДИ коррелировали с длительностью анамнеза заболевания ФП. Нами была обнаружена связь ВЭМС и длительности существования ФП (от $r=0,312$ ($p=0,015$) для septal ВЭМС_v; до: $r=0,381$

($p=0,011$) для lateral ВЭМС_V). Кроме того, была отмечена тенденция к снижению амплитуды графиков ТДИ и увеличение ВЭМС при увеличении частоты возникновения пароксизмов ФП.

Оценка показателей ЭКГ ВР. По данным ЭКГ ВР длительность фильтрованной Р-волны (FiP) была больше у больных по сравнению с контролем ($P=0,044$). Среднеквадратичная амплитуда конечной части Р-волны (последних 10 и 20мс) – RMS10 и RMS20 - была меньше у больных по сравнению с контролем. Продолжительность волн менее 5мкВ (D5) у больных была больше, чем в контроле. При проведении дисперсионного анализа различия в длительности Р-волны между тремя группами не были статистически достоверными. Показатели среднеквадратичной амплитуды последних 10 и 20мс были ниже в группе 1 по сравнению с контролем и в группе 2 по сравнению с контролем. Аналогично, различия в продолжительности сигналов менее 5 мкВ были достоверны между группой 1 и контролем и группой 2 и контролем. Показатели ЭКГ ВР не коррелировали с размером ЛП, возрастом, полом, ИМТ и клиническими проявлениями ФП. Не было обнаружено связи показателей ТДИ и ЭКГ ВР.

Оценка биохимических маркеров. Показатели СРБ достоверно не отличались между больными с ФП и группой контроля и составили $0,48 \pm 0,24$ мг/дл и $0,58 \pm 0,46$ мг/дл соответственно ($P=0,429$). Также не было обнаружено достоверных различий в данном показателе как между группой 1 и группой 2 ($0,4 \pm 0,1$ vs. $0,51 \pm 0,42$ мг/дл; $p=0,373$), так и между 3 группами при проведении дисперсионного анализа ($p=0,496$).

При сравнении показателей CICP и pro-ANP между сводной группой больных с ФП и контролем значимых различий получено не было. При сравнении показателей CICP и pro-ANP между группами

больных с ФП+ФГ/ИБС и больных с изолированной ФП значимые различия наблюдались только для СІСР. Уровень СІСР был ниже у больных ФП+АГ/ИБС, чем у больных с изолированной ФП ($p=0,03$).

СІСР имеет слабую отрицательную корреляцию с площадью поверхности тела, для pro-ANP отмечается тенденция к такой корреляции. Также для обоих показателей отмечается слабая положительная корреляция с индексом размера ЛП. СІСР и pro-ANP также коррелируют с показателями ТДИ. Наиболее тесная корреляция отмечается с ВЭМС. Причем СІСР имеет обратную корреляцию с ВЭМС, а pro-ANP положительную. То есть при увеличении ВЭМС, как показателя ремоделирования ЛП, происходит увеличение уровня pro-ANP плазмы крови и снижение уровня СІСР. Такая же разнонаправленная корреляция была отмечена и с показателями деформации для латеральной стенки. Таким образом, в нашем исследовании сниженные показатели ТДИ были связаны с механическим перерастяжением ЛП и усилением синтеза ANP, но не с повышенным синтезом коллагена, что говорит о специфичности и относительной сохранности функции ЛП у выбранной нами группы больных.

Построение дискриминантной функции, разделяющей группы изолированной ФП и контроля. Для определения наиболее специфических показателей, позволяющих выявлять пациентов с ремоделированием предсердий нами было выбрано сравнение 2 групп, сопоставимых по полу и возрасту, группы изолированной ФП и группы контроля. Для большинства показателей средние значения статистически значимо не различались. Нами было построено уравнение дискриминантной функции,

$$Y = \text{Const} + K_1 \times V_s \text{ lateral} + K_2 \times \text{FiP} + K_3 \times D5$$

которая при использовании нескольких показателей ЭКГ ВР (FiP и D5) и ТДИ (lateral Vs) позволяет отнести пациента к одной из групп: $Y > 0$ – группа ФП; $Y < 0$ – группа контроля (при прогнозе ФП чувствительность 80%, специфичность 92,3%; при прогнозе контроль чувствительность 87,5%; специфичность 70%; $p < 0,05$; Vs lateral – систолическая скорость движения миокарда латеральной стенки ЛП, FiP – длительность фильтрованной Р-волны по данным ЭКГ ВР, D5 – продолжительность сигналом менее 5 микровольт по данным ЭКГ ВР; Const= -42,9296; K1= 4,7881; K2=0,1743; K3= 0,3351. При использовании в уравнении дополнительных параметров ЭКГ ВР (RMS 10) и ТДИ (lateral Ve) возможно увеличение чувствительности до 86,7% (Const= -79,5388; K4=-3,0753; K5=0,9344).

Отдаленные результаты лечения. 41 больному с ФП (56%) была произведена операция РЧА устьев легочных вен; 19 больным (26%) – была подобрана медикаментозная антиаритмическая терапия и антикоагулянты для постоянного приема или в качестве этапа подготовки к проведению РЧА в дальнейшем; 8 больным (11%) – выполнена РЧА правого перешейка, 2 больным (3%) – имплантация ЭКС, 3 больным (4%) – стентирование коронарных артерий.

Срок наблюдения пациентов после операции РЧА ЛВ составил в среднем 34,39 месяца (в группе 1 – $36,41 \pm 10,08$ месяца, в группе 2 – $31,93 \pm 4,24$ месяца). Из 41 больного после операции РЧА ЛВ нам удалось оценить отдаленные результаты у 32 (78%) оперированных больных. 18 из них были больные 1 группы (72% от оперированных в этой группе) и 14 – из группы 2 (88%) (таблица 3). Критерием эффективности процедуры мы считали отсутствие субъективных жалоб пациента на наличие аритмии и отсутствие пароксизмов ФП по данным инструментальных методов исследования за весь период после

операции за исключением «слепого» периода – первые 3 месяца. Отсутствие пароксизмов ФП в отдаленные сроки после операции наблюдалось у 18 больных (56%), из них 12 (38%) – без антиаритмической терапии.

Таблица 3. Отдаленные результаты операции РЧА ЛВ у больных с ФП (срок наблюдения 3 года)

	Больные ФП (n=32)	Группа 1 (n=18)	Группа 2 (n=14)	P*
Отсутствие рецидивов без антиаритмической терапии	18 (56%)	11 (61%)	7 (50%)	p=0,711
	12 (38%)	9 (50%)	3 (21%)	p=0,280
Рецидив	14 (44%)	7 (39%)	7 (50%)	p=0,711

**при сравнении группы 1 и группы 2.*

Ишемические события за весь период наблюдения были зафиксированы у 2 больных из 1 группы (6% от общего числа больных). В обоих случаях у больных наблюдались ТИА, в одном случае диагноз был подтвержден данными МРТ исследования.

Предикторы эффективности РЧА При сравнении исходных данных анамнеза и клинического обследования больных с рецидивом и без рецидива ФП достоверные различия были получены для ФВ ЛЖ. И хотя как у больных с рецидивом, так и у больных без рецидива ФП фракция выброса ЛЖ была сохранна, больные с рецидивом имели исходно более низкий показатель ($p=0,001$). Другим показателем, достоверно различающимся у больных с рецидивом и без рецидива ФП стала позднедиастолическая деформация (Sa). Предикторами развития рецидива ФП после операции РЧА стали: **ФВ ЛЖ менее 61,5%** (чувствительность 88,9%, специфичность 66,7%, положительная прогностическая ценность 80%, отрицательная прогностическая ценность 80%); **Sa septal менее -1,29%** (чувствительность 70,6%,

специфичность 72,7%, положительная прогностическая ценность 80%, отрицательная прогностическая ценность 61,5%); **Sa anterior менее -1,14%** (чувствительность 61,5%, специфичность 100%, положительная прогностическая ценность 100%, отрицательная прогностическая ценность 70,6%); **Sa posterior менее -0,87%** (чувствительность 62,5%, специфичность 72,7%, положительная прогностическая ценность 76,9%, отрицательная прогностическая ценность 57,1%.

Для увеличения прогностической ценности нами была предложено уравнение:

$$Y = \text{Const} + K_1 \times \text{ФВ ЛЖ} + K_2 \times \text{SRs lateral} + K_3 \times \text{Sa anterior},$$

позволяющая при использовании наиболее прогностически ценных показателей, 2 параметров ТДИ и ФВ ЛЖ, предсказать развитие рецидива ФП в отдаленные сроки после РЧА с чувствительностью 92% и специфичностью 88% ($p=0,0035$) ($Y>0$ – эффективная РЧА; $Y<0$ – рецидив ФП; Sa – позднедиастолическая деформация (Strain) стенки ЛП; SRs – систолическая скорость деформации (Strain Rate); septal – перегородочная стенка ЛП; anterior – передняя стенка ЛП; posterior – задняя стенка ЛП; Const=-12,9011; $K_1=0,1998$; $K_2=-1,0642$; $K_3=-1,0124$).

ВЫВОДЫ

1. Показатели ТДИ левого предсердия коррелируют с наличием диастолической дисфункции ЛЖ по данным ЭхоКГ, с размерами ЛП, с длительностью течения и тяжестью приступов ФП и риском развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc. Данные параметры имеют достоверную положительную корреляцию с уровнем pro-ANP и отрицательную корреляцию с уровнем СІСР.

2. У больных с ФП, незначительно увеличенными размерами левого предсердия ($4,11 \pm 0,45$ см) и сопутствующими АГ или ИБС отмечается

снижение показателей ТДИ левого предсердия по сравнению с группами изолированной ФП и контроля.

3. Параметры ЭКГ ВР достоверно различаются у больных с ФП и группой контроля независимо от наличия сопутствующей патологии.

4. Уровни СРБ и pro-ANP в плазме периферической крови достоверно не различаются между группами с изолированной формой ФП, ФП в сочетании с АГ и ИБС и группой контроля. Уровень СІСР достоверно ниже у больных с ФП и АГ/ИБС по сравнению с больными изолированной ФП.

5. Сочетанное использование показателей ТДИ и ЭКГ ВР позволило увеличить точность оценки ремоделирования ЛП и создать модель для выявления групп больных с высокой вероятностью наличия ФП. У больных без манифестирующей сердечно-сосудистой патологии и незначительным увеличением ЛП чувствительность модели составила от 80,0 до 87,7% и специфичность 87,5%.

6. Предикторами неэффективности РЧА у больных с незначительным увеличением размеров ЛП ($4,11 \pm 0,45$ см) стали ФВ менее 61,5% (чувствительность 89%, специфичность 67%, $p=0,001$); и значения позднедиастолической деформации (Sa) для перегородочной, передней и задней стенок левого предсердия: septal $Sa \geq -1,29\%$ (чувствительность 72,7%, специфичностью 70,6%, $p=0,004$); anterior $Sa \geq -1,14\%$ (чувствительность 100%, специфичностью 61%, $p=0,001$); posterior $Sa \geq -0,87\%$ (чувствительность 72,7%, специфичностью 62,5%, $p=0,018$).

7. У данной группы больных с помощью уравнения дискриминантной функции с использованием 3-х показателей ЭхоКГ и ТДИ (ФВ ЛЖ, lateral SRs и anterior Sa) возможно предсказать развитие

рецидива ФП в отдаленные сроки после РЧА с чувствительностью 92% и специфичностью 85% ($p=0,0035$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная оценка функции ЛП дополненная методом ТДИ позволяет выявлять предрасположенность к развитию ФП даже у больных с пограничными размерами ЛП. Ремоделирование проявляется сниженными показателями деформации (S), скорости деформации (SR) и скорости движения миокарда (V) стенок предсердия, а также увеличенным временем электромеханического сопряжения (ВЭМС).

2. Для выявления ремоделирования предсердий у больных без артериальной гипертензии и ИБС целесообразно совместное применение показателей ЭКГ ВР (FiP и D5) и ТДИ (lateral Vs) в уравнении дискриминантной функции $Y = \text{Const} + K_1 \times \text{Lateral Vs} + K_2 \times \text{FiP} + K_3 \times \text{D5}$ (при $Y < 0$ риск наличия ФП выявляется с чувствительностью 80%, специфичностью 87,5%). При использовании в уравнении дополнительных параметров ЭКГ ВР (RMS 10) и ТДИ (lateral Ve) возможно увеличение чувствительности до 86,7%.

3. При отборе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и незначительным увеличением размера ЛП ($4,11 \pm 0,45$ см) для проведения операции радиочастотной абляции легочных вен возможно использование уравнения, сочетающего в себе показатели ФВ ЛЖ и показатели ТДИ ЛП (lateral SRs и anterior Sa): $Y = \text{Const} + K_1 \times \text{ФВ ЛЖ} + K_2 \times \text{SRs lateral} + K_3 \times \text{Sa anterior}$; при значении $Y > 0$ – РЧА ЛВ будет эффективна (чувствительность 92% и специфичность 85%), при $Y < 0$ – рецидив ФП (чувствительность 85% и специфичность 92%), ($p=0,0035$). У больных со значением $Y < 0$ возможно рассмотрение вопроса о проведении расширенной РЧА ЛП и ЛВ, пролонгированной

антиаритмической и антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде, дополнительном амбулаторном обследовании в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе суточном мониторинге ЭКГ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голухова Е.З., Табина А.Е., Машина Т.В., Мрикаев Д.В. Оценка функции предсердий с помощью метода тканевого доплеровского исследования. Креативная кардиология. 2009;1:82-87.
2. Полякова И.П., Феофанова Т.Б., Табина А.Е., Голухова Е.З. Блокада левой ножки пучка Гиса: литературная справка и клиническое наблюдение. Креативная кардиология. 2010;2:87-98.
3. Голухова Е.З., Громова О.И., Табина А.Е., Кузнецова Е.В. Сочетание ишемической болезни сердца и идиопатической тромбоцитопенической пурпуры: литературная справка и клинический случай коронарной ангиопластики. Креативная кардиология. 2011;2:153-160.
4. Жолбаева А.З., Табина А.Е., Голухова Е.З. Молекулярные механизмы фибрилляции предсердий: в поиске «идеального» маркера. Креативная кардиология. 2015;2:40-53.
5. Голухова Е.З., Табина А.Е., Машина Т.В., Мрикаев Д.В. Роль тканевого доплеровского исследования в оценке ремоделирования предсердий. Анналы аритмологии. 2009;2(приложение):45.
6. Голухова Е.З., Машина Т.В., Мрикаев Д.В., Табина А.Е. Оценка продольной деформации предсердий в норме и при различных формах фибрилляции предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2009;10(6):92.

7. Голухова Е.З., Табина А.Е., Машина Т.В., Мрикаев Д.В. Тканевое доплеровское исследование как метод оценки функции предсердий у пациентов с мерцательной аритмией. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2010;11(3): 46.
8. Табина А.Е., Какучая Т.Т., Мрикаев Д.В. Внутривентрикулярная асинергия у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2010; 11(3):229.
9. Полякова И.П., Феофанова Т.Б., Табина А.Е., Голухова Е.З. Неинвазивное обследование молодого пациента с полной блокадой левой ножки пучка Гиса. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2013;12(6):244.
10. Голухова Е.З., Машина Т.В., Мрикаев Д.В., Табина А.Е. Неинвазивные методы оценки ремоделирования предсердий у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии 2013;2:45.
11. Табина А.Е., Голухова Е.З., Машина Т.В., Мрикаев Д.В. Применение тканевого доплеровского исследования в оценке ремоделирования предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2013;4(6):97.
12. Табина А.Е. Тканевое доплеровское исследование как метод оценки функции предсердий у больных с фибрилляцией предсердий. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2015;16(3):128.