

Пацюк Анна Владимировна

**РАЗЛИЧИЯ В СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПРЕДСЕРДИЙ И  
РЕЗУЛЬТАТАХ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН**

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

14.03.02 — патологическая анатомия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

Михайлов Евгений Николаевич - доктор медицинских наук, доцент

Митрофанова Любовь Борисовна - доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

Диденко Максим Викторович - доктор медицинских наук, доцент, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, отделение хирургических методов лечения нарушений ритма сердца, заведующий.

Ягмуров Оразмурад Джумаевич - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра судебной медицины, заведующий.

**Ведущая организация:** ФГБНУ «Томский Национальный Медицинский исследовательский центр Российской академии наук»

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д 208.054.04

доктор медицинских наук,

профессор

Недошивин Александр Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы

Фибрилляция предсердий (ФП) - наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое ассоциировано со снижением качества жизни и целым рядом тяжелых осложнений: инсульт, развитие сердечной недостаточности; ФП также ассоциирована с риском внезапной смерти и ростом частоты госпитализаций (Kirchhof P et al. 2016).

Лечение ФП включает несколько аспектов – профилактика тромбоэмболий, контроль частоты ритма на фоне ФП и профилактика рецидивов аритмии (контроль ритма). В целом ряде клинических исследований было показано, что катетерная абляция значительно превышает эффективность антиаритмической терапии в поддержании синусового ритма. В настоящее время катетерная изоляция легочных вен (ЛВ) у пациентов с ФП – наиболее часто проводимое вмешательство в электрофизиологических лабораториях всего мира (Calkins H et al. 2018). При этом много работы было посвящено гендерным различиям в отношении распространенности этого вида аритмии, а также течению заболевания, эффективности лечения и стратегии профилактики тромбоэмболий (Gillis A.M. 2017).

Известно, что частота возникновения ФП до 65 лет выше у мужчин, затем наблюдается рост частоты встречаемости ФП у женщин, и в более старшем возрасте различия не выражены. При этом у женщин выше риск формирования персистирующей формы ФП (Proietti M. et al. 2016).

Данные о различиях в эффективности катетерного лечения ФП у мужчин и женщин противоречивы. Так, в некоторых работах показано, что у женщин эффективность катетерной абляции ниже, чем у мужчин (как среди пациентов с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП) (Brembilla-Perrot V. et al. 2013). В других исследованиях частота рецидивов аритмии после абляции не отличалась у пациентов разного пола (Balk E.M. et al. 2010). Стоит отметить, что в большинстве подобных исследований применялись различные подходы к катетерной абляции, а дизайн исследований был ретроспективным. Показано, что у

женщин чаще встречаются аритмогенные очаги вне легочных вен (ЛВ), способные к индукции ФП (Lee S.H. et al. 2005). Кроме того, у женщин чаще выявляются увеличение левого предсердия и фиброз миокарда при ФП (Proietti M. et al. 2016).

Таким образом, в настоящее время остаются недостаточно изученными половые различия эффективности и безопасности катетерной аблации ФП, как в отношении детектируемых рецидивов аритмии, так и в отношении динамики качества жизни. Предполагаемые различия в характере течения и эффективности лечения фибрилляции предсердий могут быть ассоциированы с гендерными различиями в иннервации предсердий и особенностями структурного ремоделирования миокарда, что также изучено недостаточно.

### **Цель работы**

Изучить особенности строения и иннервации миокарда предсердий, а также результаты катетерной аблации фибрилляции предсердий у мужчин и женщин.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности качества жизни и клинических проявлений фибрилляции предсердий у мужчин и женщин с показаниями к катетерной аблации.
2. Изучить эффективность и безопасность радиочастотной и криобаллонной катетерной аблации фибрилляции предсердий у мужчин и женщин.
3. Сравнить органометрические параметры предсердий у мужчин и женщин с фибрилляцией предсердий и без нее.
4. Сравнить гистологические и иммуногистохимические характеристики предсердий у мужчин и женщин в зависимости от наличия фибрилляции предсердий.
5. Изучить особенности иннервации предсердий у мужчин и женщин с фибрилляцией предсердий и без нее.

## Научная новизна

Выявлено, что параметр психологического состояния при оценке качества жизни у женщин с показаниями к катетерной аблации ниже, у мужчин. При этом отмечается повышение психологического параметра после катетерной аблации до одинакового уровня у мужчин и женщин.

Показано, что эффективность и безопасность катетерной аблации фибрилляции предсердий отличается у мужчин и женщин. У женщин ниже эффективность при радиочастотной катетерной аблации, чем у мужчин, а риск малых послеоперационных осложнений выше у женщин при криобаллонной аблации.

В возрастной группе старше 60 лет у женщин выявлена большая, чем у мужчин площадь экспрессии  $\alpha 1B$ -адренергических рецепторов в нервах миокарда. В миокарде предсердий выявлено наличие M1-мускариновых рецепторов, экспрессия которых была выше у мужчин.

## Методология и методы диссертационного исследования

Методология данной диссертационной работы построена на основании обобщения литературных данных в области эпидемиологии, патогенеза, методов лечения фибрилляции предсердий, оценки степени разработанности и актуальности темы. Дизайн исследования составлен в соответствии с поставленной целью и задачами, выбраны соответствующие объекты исследования и лабораторно-диагностические методы исследования.

Объектами исследования в настоящей работе являлись 535 пациентов с фибрилляцией предсердий, у которых определены показания к интервенционному лечению: радиочастотной или криобаллонной изоляции легочных вен. В исследовании применялись следующие методы: клиническое обследование, заполнение опросников, инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография, холтеровское мониторирование, электрокардиография.

Также в работе использованы результаты 41 аутопсии. На полученном

материале применены гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Все данные сведены в электронную базу данных.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основании результатов исследования выявлены половые различия в структуре миокарда предсердий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которые могут объяснять различия в течении и результатах лечения фибрилляции предсердий у мужчин и женщин. Полученные данные будут иметь значение в дальнейшем изучении механизмов и результатов лечения фибрилляции.

Женский пол ассоциирован с рецидивами фибрилляции предсердий в отдаленном послеоперационном периоде, с более высоким риском развития малых послеоперационных осложнений, а также с более низкими психологическими параметрами качества жизни на дооперационном периоде.

С учетом результатов работы сформулирован подход выполнения бедренного сосудистого доступа под ультразвуковым контролем при выполнении катетерной аблации фибрилляции предсердий, дополнительные методы гемостаза при удалении инструмента (гемостатический шов на бедре). Предлагается обсуждение половых различий в частоте возникновения осложнений и эффективности катетерной аблации фибрилляции предсердий при консультировании пациентов перед проведением операции.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У мужчин и женщин, направленных на катетерную аблацию фибрилляции предсердий, выявляются различия в показателях качества жизни. У женщин отмечаются более низкие параметры качества жизни на догоспитальном этапе, а также при наличии рецидива, в отдаленном послеоперационном периоде.
2. Сосудистые осложнения криобаллонной аблации фибрилляции предсердий (гематомы, псевдоаневризмы бедренной артерии) чаще встречаются у пациентов женского пола.

3. Эффективность однократной радиочастотной катетерной абляции фибрилляции предсердий у женщин ниже, чем у мужчин.
4. Выявлены половые различия в органометрической, гистологической и иммуногистохимической характеристике предсердий.
5. Выявлено наличие M1-мускариновых рецепторов в миокарде предсердий, при этом распределение экспрессии M1-мускариновых и  $\alpha 1B$  адренергических рецепторов имеет различия у мужчин и женщин.

### **Степень достоверности, апробация результатов и публикации**

Достоверность полученных в ходе работы научных результатов определяется использованием достаточного объема выборки и современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины.

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в Перечень изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций.

Материалы диссертационной работы были представлены виде докладов на Европейской научной конференции молодых ученых (Берлин, 2014г), на VI Всероссийском Съезде Аритмологов (Новосибирск, 2015), на Санкт-Петербургском Аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 2016 г), на XVII Международном Симпозиуме Прогресса Клинической Стимуляции (Рим, 2016), на Российском Национальном Конгрессе Кардиологов (Санкт-Петербург, 2017 г).

Результаты исследования внедрены в рутинную практику отделений рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца №1 и №2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделения хирургического лечения нарушений ритма сердца Городской больницы №26 Санкт-Петербурга, а также патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России при исследовании аутопсийного материала.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Исследование состояло из трех частей: проспективное изучение результатов катетерной радиочастотной аблации ФП и динамики качества жизни у мужчин и женщин; изучение результатов криобаллонной аблации ФП у мужчин и женщин; изучение морфологической, гистологической и иммуногистохимической характеристики предсердий аутопсийного материала, полученного у мужчин и женщин с ФП и без ФП с сопоставимой структурой патологии сердечно-сосудистой системы.

### **Группа радиочастотной аблации**

В проспективное исследование было включено 78 пациентов, прооперированных в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2014 по 2016 г, подписавших форму информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Возраст пациентов старше 18 лет.
2. Показания к катетерной аблации ФП: симптомная аритмия, рефрактерная к терапии одним или более антиаритмическим препаратом.
3. Отсутствие противопоказаний к проведению вмешательства.
4. Планируемая радиочастотная катетерная аблация в левом предсердии

Клинические характеристики пациентов представлены в таблице №1.



Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов группы радиочастотной аблации.

	Возраст, Лет	АГ, %	ИБС, %	ХСН 2 ф.к., %	Ожирение $\geq 2$ ст, %	Диаметр ЛП, мм	ФВ ЛЖ, %	Персистирующая ФП, %
Мужчины, N=42	54,±9,1	82	40*	7,1	32*	43±5,6	60,5±8,7	33
Женщины, N=36	58,3±7,2	80	13*	13,8	60*	42±6,7	64.3±5,3	25
Все, N=78	56,5±8,2	82	25	12.7	47	42,5±6,2	62,7±7,2	27

*АГ, артериальная гипертензия; ИБС, ишемическая болезнь сердца; ЛП, левое предсердие; ФП, фибрилляция предсердий; \*  $p < 0.05$  между группами.*

Всем пациентам выполнялась однократная процедура циркулярной изоляции коллекторов ипсилатеральных легочных вен. При необходимости выполнялись дополнительные линейные воздействия в левом и правом предсердиях. В послеоперационном периоде антиаритмические препараты назначались минимум на 3 месяца для подавления ранних рецидивов аритмии. В дальнейшем при отсутствии аритмии препараты отменялись. Эффективность катетерной аблации оценивалась через три месяца (из анализа исключался «слепой период») после выполнения процедуры. При дальнейшем рецидивировании аритмии проводилась попытка возобновления/изменения антиаритмической терапии, при неэффективности выполнялись повторные катетерные аблации.

Пациенты наблюдались амбулаторно на протяжении 12 месяцев после катетерной аблации. Методами регистрации рецидивов были ЭКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ через 3, 6 и 12 месяцев. При этом, как рецидивы расценивались документированные эпизоды ФП или регулярной предсердной тахикардии длительностью более 30 с.

У всех пациентов выполнялась оценка качества жизни согласно опроснику AF-Qol (Arribas F. et al. 2010), разработанному специально для популяции больных с фибрилляцией предсердий, до аблации и через 12 месяцев после.

### **Группа криобаллонной аблации**

В исследование вошли данные первого национального исследования криобаллонной аблации, проводимого ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2012-2015 гг. В данной работе приняли участие и предоставили данные 14 центров, применяющие технологию криоаблации для изоляции легочных вен (включено >95% всех криоаблаций, проведенных в России до декабря 2015 г), включено 457 пациентов.

Всем пациентам выполнялась однократная криобаллонная изоляция легочных вен под контролем флюороскопии в условиях седации или под местной анестезией. В дальнейшем осуществлялось амбулаторное наблюдение пациентов. Рецидивы аритмии документировались в соответствии с локальными протоколами, принятыми в каждой клинике: с помощью ЭКГ, Холтеровского мониторирования (каждые 1-6 месяцев), имплантации подкожного монитора ЭКГ.

Оценка результатов криобаллонной аблации проводилась через 6 месяцев после однократной процедуры. Дополнительный анализ отсутствия рецидивов аритмии через 12 месяцев проводился отдельно, когда информация была доступна.

### **Морфологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование**

Материалом исследования послужили данные историй болезни (анамнез жизни и заболеваний, ЭКГ, ЭХО-КГ) и результатов вскрытия 41 пациента, умерших в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в возрасте от 43 до 88 лет; 23 мужчины и 18 женщин. Из них 28 (68%) пациентов страдали ИБС (основная группа, 15 мужчин и 13 женщин), 10 (24%) пациентов - с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, 3 (7,3%) с некардиальной патологией. У 15 (36,5%) пациентов была диагностирована ФП.

Проводилось органометрическое исследование сердца с определением его веса, диаметра устьев ЛВ, высоты мышечных муфт ЛВ, дистанции между верхними, нижними, правыми, левыми ЛВ, толщины стенки левого предсердия

между верхними, нижними легочными венами и в центральной точке задней стенки левого предсердия, дистанции и толщины стенки между полыми венами, диаметра коронарного синуса и дистанции от него до верхней и нижней полых вен, а также толщины заднего перешейка межпредсердной перегородки (всего 23 морфометрических параметра). Из тех же зон забирались фрагменты миокарда для гистологического и иммуногистохимического исследования (с антителами к S100, M1-мускариновым рецепторам,  $\alpha 1\text{B}$ -адренергическим рецепторам, тироксингидроксилазе, холинацетилтрансферазе).

Гистологические и иммуногистохимические срезы подверглись морфометрическому анализу с определением плотности распределения (количество структур на площадь препарата) ганглиев и нервных волокон, относительной площади фиброза и липоматоза (отношение площади фиброза и липоматоза к площади препарата в процентах) в 23 вышеуказанных зонах предсердий, в синусном и атриовентрикулярных узлах, средней относительной площади экспрессии антигенов в ганглиях и нервных волокнах зоны устья коронарного синуса.

В дальнейшем проводился сравнительный анализ морфометрических и клинических параметров у мужчин и женщин во всей выборке, а также отдельно в выборке у пациентов с сопоставимыми параметрами коморбидной патологии.

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic 13.0 (IBM, США). Все данные проверялись на отличие от нормального распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Все непрерывные переменные были выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для проверки гипотезы сходности средних значений выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения групп с отличным от нормального распределения использовался критерий Манна-Уитни или точный тест Фишера. Для выявления корреляций между показателями использовались корреляционные тесты: линейный

коэффициент и коэффициент Спирмена. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Группа радиочастотной аблации ФП.

Отсутствие документированных рецидивов аритмии через 12 месяцев после однократной процедуры аблации было отмечено у 70% пациентов: у мужчин - 78%, у женщин - 58% ( $p < 0,05$ ). Среди 15 женщин с рецидивом аритмии у двух пациенток отмечалось рецидивирование персистирующей ФП, у остальных - пароксизмальной ФП.

Эффективность катетерного лечения в возрастной группе менее 60 лет составила 75%, а в группе старше 60 лет - 65% ( $p < 0,05$ ).

В ближайшем послеоперационном периоде у 5 (13,8%) пациенток выявлены осложнения в виде ложных аневризм поверхностной бедренной артерии и общей бедренной артерии. Среди мужчин это осложнение встречалось в 7,2% случаев (3 пациента) ( $p > 0,05$ ).

Клинические факторы (форма ФП, анамнез типичного трепетания, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка, диаметр левого предсердия) не имели ассоциации с наличием рецидива аритмии ( $p > 0,05$ ). Также проведение дополнительных аблаций субстрата аритмии в левом предсердии не было ассоциировано с наличием или отсутствием рецидива аритмии ( $p > 0,05$ ). Однако была выявлена взаимосвязь женского пола с рецидивом аритмии ( $\chi = 5,2$ ,  $p < 0,05$ ).

У всех пациентов без рецидивов аритмии через 1 год после однократной процедуры отмечалось отсутствие клинических проявлений аритмии по шкале EHRA (1 балл), а также улучшение параметров качества жизни (Таблица 2). Достоверного различия качества жизни по всем параметрам опросника AF-QoL между мужчинами и женщинами без рецидивов не было выявлено. При анализе параметров качества жизни у пациентов с рецидивом аритмии так же отмечалось увеличение общего балла с  $39 \pm 8,8$  до  $65,5 \pm 11,2$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Качество жизни у пациентов до и после интервенционного лечения ФП.

	Параметры качества жизни до аблации				Параметры качества жизни после аблации			
	ПП	ФП	СА	ОБ	ПП	ФП	СА	ОБ
Женщины	15,4±3, 5	18±4,3	10,5±2, 1	41±5,3	25,5±5,4 *	25±5,7 *	13±2,0*	60±9,6 *
Мужчины	20±4,4	21±3,3	9,0±3,5	48±6,7	23±4,8 *	24±5,8	13±1,9 *	61±3,3 *
Р между группами	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

\* достоверное улучшение показателей после оперативного лечения ( $p < 0,05$ ).

### Группа криобаллонной аблации

Однократная криобаллонная аблация была выполнена у 457 пациентов, средний возраст больных составил  $54,8 \pm 5,4$  лет. Процент мужчин составил 56,3%, женщины - 43,7%. У 94% пациентов отмечалась пароксизмальная форма ФП, у 6%- персистирующая.

Отсутствие рецидивов аритмии через 6 месяцев отмечено у 63,9% (средняя частота свободы от аритмии среди центров  $61,0 \pm 19,6\%$ ) пациентов с пароксизмальной ФП. В 6 клиниках была предоставлена информация о наблюдении в течение 12 месяцев: отсутствие аритмии наблюдалось у 64,1% пациентов. Среди 74 пациентов с более тщательным контролем рецидивов аритмии (имплантированные устройства) - свобода от аритмии составила 66% через 1 год.

Общее количество пациентов с осложнениями однократной процедуры оставило 9% (41 пациент). Осложнения чаще встречались у женщин, чем у мужчин (12% против 4,9%;  $p < 0,05$ ) за счет малых послеоперационных осложнений в местах сосудистого доступа (1,7% у женщин против 0% у мужчин,  $p < 0,05$ ).

Серьезные осложнения криоаблации отмечались у 7 (1,5%) пациентов: тампонада сердца - 4 случая (успешное чрескожное дренирование во всех случаях); ишемический инсульт - 2 случая; персистирующий парез правого диафрагмального нерва - 1 случай. Не было выявлено летальных исходов и развития предсердно-пищеводной фистулы.

### **Морфологическое, гистологическое и иммуногистохимическое исследование**

При анализе органомерических показателей было выявлено, что у мужчин статистически достоверно больше средние вес сердца, дистанция между нижними легочными венами, толщина стенки левого предсердия между нижними легочными венами, дистанция от устья коронарного синуса до верхней полой вены, высота мышечной муфты нижней правой легочной вены

При анализе морфометрических показателей пациентов с фибрилляцией предсердий было выявлено, что в данной группе дистанция от устья коронарного синуса до верхней полой вены достоверно больше, чем в группе пациентов без нее ( $6,9 \pm 0,21$  см против  $6,17 \pm 0,03$  см,  $p < 0,05$ ). У этих пациентов была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между фракцией выброса и высотой мышечной муфты нижней левой легочной вены ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

В общей выборке была определена корреляционная связь между весом сердца и высотой мышечной муфты нижней левой легочной вены, дистанцией между верхними легочными венами, дистанцией между нижними и верхними легочными венами, а также дистанцией от устья коронарного синуса до верхней полой вены ( $r > 0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Гистологическое исследование во всех зонах предсердий при ФП выявило мелкоочаговый, периваскулярный и/или перимускулярный кардиосклероз, при ишемической болезни сердца – периваскулярный, а при дилатационной кардиомиопатии и ревматических пороках сердца - «фиброз-оплетку». При анализе гистологических данных было выявлено, что у мужчин относительная площадь фиброза больше между полыми венами, а жировой ткани – в устье

коронарного синуса. У женщин относительная площадь жировой клетчатки больше между верхними легочными венами.

Максимальная плотность нервных ганглиев у мужчин наблюдалась в зоне устья коронарного синуса и между нижними легочными венами, а у женщин - между верхними и нижними легочными венами, в то время как достоверных гендерных различий по максимальной плотности распределения нервных волокон не было. Минимальная плотность ганглиев у мужчин и женщин была выявлена в зоне атриовентрикулярного узла ( $0,01 \pm 0,008$  ед/мм<sup>2</sup> у мужчин; 0 ед/мм<sup>2</sup> у женщин,  $p < 0,05$ , при сравнении с другими зонами). Минимальная плотность нервных волокон у мужчин наблюдалась в той же зоне, а у женщин - в зоне синусного узла ( $0,05 \pm 0,012$  ед/мм<sup>2</sup> у мужчин;  $0,267 \pm 0,044$  ед/мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  при сравнении с другими зонами). У женщин была выявлена отрицательная корреляция между плотностью нервных волокон и липоматозом:  $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ . Соотношение фиброзной ткани к жировой у мужчин составляло 1:2,5, а у женщин 1:4,6 ( $p=0,043$ ).

В группе пациентов с ФП относительная площадь фиброза была достоверно больше между нижними легочными венами, чем у пациентов без ФП ( $14,6 \pm 1,8$  мм<sup>2</sup> против  $9,8 \pm 0,9$  мм<sup>2</sup>, соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом плотность нервных волокон и ганглиев во всех 23 исследованных зонах не отличалась от таковой у пациентов без фибрилляции предсердий.

В общей выборке была выявлена положительная корреляционная связь между фракцией выброса левого желудочка и плотностью нервных волокон в устье коронарного синуса и верхней правой легочной вене ( $r > 0,5$ ;  $p < 0,05$ ), а также отрицательная корреляционная связь между весом сердца и плотностью нервных волокон в зоне между верхними легочными венами ( $r = -0,03$ ;  $p < 0,05$ ) и относительной площадью жировой клетчатки между верхними легочными венами ( $r = -0,034$ ;  $p < 0,05$ ). Между плотностью ганглиев и нервных волокон отмечалась положительная корреляционная связь ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ). Не было выявлено связи плотности нервных волокон и ганглиев с возрастом, фиброзом, липоматозом.

Средняя площадь экспрессии M1-мускариновых рецепторов в нервных

волокнах у мужчин была  $31,0 \pm 12,1$  % и достоверно отличалась от площади экспрессии у женщин —  $26,9 \pm 16,6$  %;  $p=0,03$  (Рисунок 1). При этом площадь экспрессии в ганглиях достоверно не различалась (мужчины:  $27,2 \pm 9,1$  %; женщины:  $26,1 \pm 14,8$  %,  $p=0,7$ ).

Средняя площадь экспрессии холинацетилтрансферазы в нервных волокнах у мужчин была  $37,8 \pm 12,7$  % и достоверно не отличалась от женщин —  $33,3 \pm 13,2$  %;  $p=0,06$ . В нервных ганглиях экспрессия холинацетилтрансферазы у мужчин и женщин также достоверно не различалась (мужчины  $37,4 \pm 9,5$ ; женщины:  $42 \pm 10,8$  %,  $p=0,2$ ).

Средняя относительная площадь экспрессии  $\alpha 1\text{В}$ -адренергических рецепторов в нервных волокнах у мужчин была  $13,3 \pm 8,8\%$  и достоверно не отличалась от женщин ( $13,5 \pm 9,3$  %;  $p=0,8$ ). Экспрессия  $\alpha 1\text{В}$ -адренергических рецепторов в ганглиях у мужчин составила  $12,1 \pm 4,6\%$  и достоверно не отличалась от женщин —  $11,9 \pm 10,7\%$ ,  $p=0,9$ . При этом в возрастной группе 60-70 лет площадь экспрессии  $\alpha 1\text{В}$ -адренергических рецепторов у женщин была больше (женщины:  $22,5 \pm 9,2\%$ ; мужчины:  $12,5 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Средняя площадь экспрессии тирозингидроксилазы в нервных волокнах и ганглиях у мужчин и женщин достоверно не различалась. Во всех нервных ганглиях и волокнах одновременно экспрессировались холинергические и адренергические рецепторы.

В целом, у мужчин и женщин была выявлена положительная корреляционная связь между количеством нервных волокон с экспрессией S100 и средней относительной площадью жировой ткани в устье коронарного синуса (мужчины:  $r = 0,85$ ;  $p < 0,05$ ; женщины:  $r = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ).



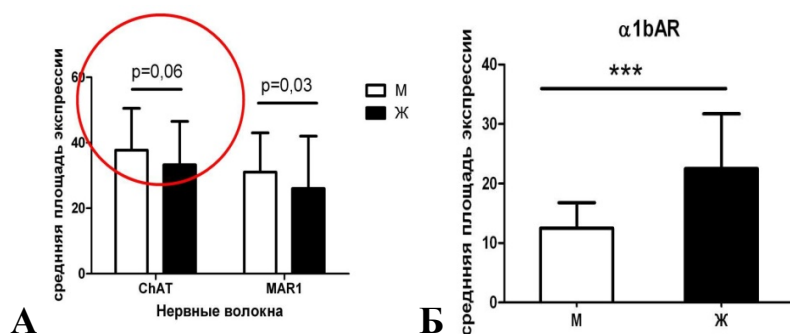


Рисунок 1. (А) Средняя площадь (%) экспрессии холинацетилтрансферазы (*chAT*) и M1-мускариновых рецепторов (*MAR1*) у мужчин и женщин,  $p=0,06$ . (Б) Площадь (ед/мм<sup>2</sup>) экспрессии  $\alpha 1B$ -адренергических рецепторов у мужчин и женщин. \*\*\* -  $p=0,02$ . М, мужчины; Ж, женщины.

### Выводы

1. У женщин, имеющих показания к катетерной абляции фибрилляции предсердий, отмечается более выраженная клиническая симптоматика аритмии, а также более низкие показатели качества жизни по сравнению с мужчинами.
2. При проведении радиочастотной абляции фибрилляции предсердий эффективность однократной процедуры у женщин ниже, чем у мужчин (58 против 78%).
3. У женщин чаще наблюдаются осложнения в местах сосудистого доступа при проведении криобаллонной абляции фибрилляции предсердий и составляет 1,7% против 0%, соответственно.
4. Выявлены половые различия органометрических параметров предсердий при сердечно-сосудистых заболеваниях: у мужчин больше вес сердца, дистанция между нижними легочными венами, толщина стенки левого предсердия между нижними легочными венами, дистанция от устья коронарного синуса до верхней полой вены, высота мышечной муфты нижней правой легочной вены.
5. Выявлены половые различия в изменениях гистологической структуры предсердий, предрасполагающих к ФП: у мужчин выше плотность фиброза в правом предсердии (между полыми венами), у женщин выше концентрация

вегетативных ганглиев между верхними легочными венами, у мужчин - между нижними легочными венами.

6. Средняя площадь экспрессии M1 мускариновых ацетилхолиновых рецепторов в нервных волокнах в зоне устья коронарного синуса у мужчин выше, чем у женщин, а экспрессия  $\alpha 1\text{B}$  адренергических рецепторов ниже у женщин в возрастной группе старше 60 лет.

### **Практические рекомендации**

1. У женщин ФП в большей степени ассоциирована с низким качеством жизни как до проведения аблации, так и при рецидивах аритмии после аблации. Это требует более детального обсуждения рисков вмешательства, психологической подготовки к вмешательству, а также обсуждения необходимости повторных вмешательств в связи с более низкой эффективностью радиочастотной аблации.

2. Необходимо информирование пациентов женского пола о том, что в сравнении с мужчинами, у них более высокая частота развития осложнений в месте бедренного сосудистого доступа при криобаллонной аблации.

3. При проведении криобаллонной катетерной аблации фибрилляции предсердий необходимо уделять особое внимание профилактике сосудистых осложнений у женщин (визуализация при сосудистом доступе, дополнительные методы гемостаза).

4. Необходимо учитывать половые различия при интерпретации аутопсийных гистологических и иммуногистохимических данных в оценке аритмогенеза и вегетативной нервной регуляции деятельности сердца.

### **Список опубликованных работ по теме диссертационной работы**

1. Гендерные особенности интервенционного лечения фибрилляции предсердий: проспективное исследование эффективности, безопасности вмешательства и качества жизни пациентов / А. В. Пацюк, М. Л. Абрамов, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Трансляционная медицина. – 2016. - Т. 3. - №. 3. - С. 34- 41.

2. Криобаллонная абляция в Российских центрах интервенционного лечения фибрилляции предсердий: результаты первого национального опроса / Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев, Е.А. Покушалов, К. В. Давтян, Э. А. Иваницкий, А. А. Нечепуренко, А. Я. Косоногов, Г. В. Колунин, И. А. Морозов, С. А. Термосесов, Е. Б. Майков, Д. Н. Хомутинин, С. А. Еремин, И. М. Майоров, А. Б. Романов, В. В. Шабанов, В. С. Шатахцян, В. Ю. Цивковский, А. В. Пацюк, А. Ш. Ревিশвили, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. - 2015. – Т. 127. - №. 11. - С. 86–91.
3. Гендерные различия в ремоделировании предсердий и их интрамуральной иннервации при структурных заболеваниях сердца / Л. Б. Митрофанова, А. В. Пацюк, П. В. Коновалов, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Российский кардиологический журнал. - 2017. - №. 12. – С. 79-83.
4. Ассоциация выраженности электроанатомического субстрата, морфологических характеристик миокарда и уровня профибротических биомаркеров в сыворотке крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью / В. С. Оршанская, А. В. Каменев, Л. Б. Митрофанова, Е. Н. Михайлов, В. А. Титов, К. Н. Маликов, А. В. Пацюк, Л. А. Белякова, О. Ф. Стовпюк, С. В. Гарькина, О. М. Моисеева, Д. С. Лебедев // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием), Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. – С. 71.
5. Гендерные различия в ремоделировании предсердий и их интрамуральной иннервации при заболеваниях сердца: клинико-морфологическое сопоставление / А. В. Пацюк, П. В. Коновалов, Д. С. Лебедев, Л. Б. Митрофанова, Е. Н. Михайлов // Материалы Российского национального конгресса кардиологов (с международным участием), Санкт-Петербург, 24-27 октября 2017 г. – С. 84.
6. Качество жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий до и после катетерного лечения / А. В. Пацюк, Е. Н. Михайлов, М. Л. Абрамов, Д. С. Лебедев // Трансляционная медицина. – 2015. - Приложение 2. - С. 85.
7. Effects of antiarrhythmic drug therapy before and during atrial fibrillation ablation on procedure outcomes: results from a European registry / E. Mikhaylov, N.

Dagres, J. Brugada, A. Maggioni, L. Tavazzi, C. Laroche, V. Missiamenou, E. Folkesson Lefrancq, A. Patsouk, D. Lebedev, J. Kautzner, C. Blomstrom-Lundqvist, E. Pokushalov, E. Arbelo // *Circulation*. – 2017. – V. 136. - A20395.

8. Gender aspects in catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study of efficacy, safety of the procedure and quality of life / A. Patsyuk, D. Lebedev, E. Mykhaylov, M. Abramov // *Progress in cardiac pacing and clinical electrophysiology 2016*, Рим, 29 ноября-2 декабря 2016 г. - Abstract book. - p.53.