

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

**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**

**Диссертация**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научные руководители: д.м.н., доцент Михайлов Е.Н.**

**д.м.н., доцент Митрофанова Л.Б.**

**Санкт-Петербург  
2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.....	11
1.1. Определение ФП, эпидемиология, классификация и течение.....	11
1.2. Патологическая анатомия и патофизиология фибрилляции предсердий.....	15
1.3. Электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий.....	18
1.4. Влияние периферической нервной системы.....	21
1.5. Стратегии лечения фибрилляции предсердий.....	24
1.6. Гендерные различия в структуре сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
ГЛАВА 2. Материалы и методы.....	31
2.1. Группа радиочастотной аблации.....	31
2.1.1. Методика радиочастотной аблации.....	32
2.1.2. Наблюдение пациентов.....	34
2.2. Группа криобаллонной аблации.....	36
2.2.1. Методика криобаллонной аблации.....	37
2.3. Морфологический раздел.....	39
2.3.1. Органометрический анализ.....	39
2.3.2. Гистологическое исследование.....	41
2.4. Статистический анализ.....	44
ГЛАВА 3 Результаты.....	45
3.1. Результаты в группе радиочастотной аблации.....	45
3.1.1. Особенности проведение радиочастотной аблации.....	46
3.1.2. Эффективность радиочастотной аблации.....	47
3.2. Результаты в группе криобаллонной аблации.....	50
3.2.1. Нежелательные явления при криобаллонной аблации.....	51
3.3. Результаты в морфологическом разделе.....	52
3.3.1. Анализ органометрических показателей.....	53
3.3.2. Результаты гистологического исследования.....	56
3.3.3. Анализ иммуногистохимических данных.....	59

Заключение .....	65
Обсуждение полученных результатов.....	65
Выводы .....	73
Практические рекомендации.....	74
Список сокращений.....	75
Список литературы.....	76

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы

Фибрилляция предсердий - наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, которое ассоциировано с рядом нежелательных событий. Кроме выраженных симптомов и снижения качества жизни, при фибрилляции предсердий в несколько раз увеличивается риск инсульта, формирования застойной сердечной недостаточности, и как следствие, увеличение числа госпитализаций, увеличивается риск внезапной смерти.

Все это приводит к необходимости постоянного приема антикоагулянтной и антиаритмической терапии. Однако эффективность антиаритмической терапии зачастую составляет не выше 40%. При этом нередко подбор антиаритмической терапии затруднен, так как все антиаритмические препараты обладают потенциально проаритмогенным эффектом [16], могут вызывать ряд осложнений. В ряде случаев возможно применение лишь тактики контроля частоты ритма, которая подразумевает назначение ритм-урежающей терапии, либо проведения постоянной электрокардиостимуляции.

В 1980-х гг. была выполнена высокоэффективная операция «лабиринт», которая выполнялась на открытом сердце [100]. Наряду с этим велся активный поиск менее травматичных методов лечения фибрилляции предсердий, а также изучались анатомические и электрофизиологические механизмы возникновения данной аритмии.

В конце 1990-х гг. была доказана роль мышечных муфт легочных вен в развитии фибрилляции предсердий. При этом основным механизмом возникновения фибрилляции предсердий признаются триггерные «фокусные» механизмы в виде предсердной эктопии, исходящей из устьев легочных вен [83]. Исходя из этого, были разработаны методики интервенционного лечения фибрилляции предсердий,

направленные устранение проведения электрического импульса из устьев легочных вен.

В дальнейшем были предложены методы аблации легочных вен с применением баллонных и циркулярных катетеров, что позволяет изолировать вену «одной аппликацией».

Эффективность каждого из интервенционных методов лечения фибрилляции предсердий достаточно хорошо изучена [77,81,39]. Однако ряд факторов может оказывать влияние на эффективность лечения. Наиболее важными факторами являются техническое оснащение центра, методы и сроки оценки рецидивов аритмии, а так же опыт персонала. В более ранних работах проводилось изучение частоты возникновения фибрилляции предсердий, течения и эффективности лечения у пациентов разных полов. Так, широко известно, что частота возникновения фибрилляции предсердий в более молодом возрасте у женщин значительно различается с мужчинами; в то же время, у женщин выше риск формирования персистирующей формы фибрилляции предсердий, а также предрасположенность к большему размеру левого предсердия на фоне фиброзного ремоделирования миокарда левого предсердия; риск и тяжесть церебральных тромбоэмболий на фоне фибрилляции предсердий также имеют значительные половые различия. Касательно эффективности катетерной аблации фибрилляции предсердий, в одних работах были выявлены половые различия, в других – идентичная эффективность аблации у мужчин и женщин. У женщин была показана более высокая частота встречаемости внелегочных триггеров фибрилляции предсердий (например, из боковой стенки правого предсердия, верхней полой вены и другие) [32].

С учетом значительной роли вегетативной нервной системы в формировании и поддержании фибрилляции предсердий высказывались предположения, что большая распространенность триггеров фибрилляции предсердий вне легочных вен у женщин может быть связана с различиями в иннервации предсердий и/или структурных изменений миокарда при прогрессировании заболеваний. При этом

многими авторами отмечено, что на катетерную аблацию фибрилляции предсердий значительно чаще направляют пациентов мужского пола, что может быть отражением различий в клиническом течении и проявлениях аритмии, или отношения самих пациентов к заболеванию.

В настоящее время недостаточно данных о комплексной оценке половых различий в эффективности катетерной аблации и динамике качества жизни после аблации фибрилляции предсердий. Также малоизучены различия в осложнениях катетерного вмешательства между полами. Предполагаемые различия в характере течения и эффективности лечения фибрилляции предсердий могут быть ассоциированы с различиями в иннервации предсердий и структурного ремоделирования миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях.

### **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  $\alpha 1\text{B}$ -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 ФП, 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 данные результатов 41 аутопсии. На данном материале применены гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Все полученные данные сведены в электронную базу данных.

Исследование выполнялось в соответствии с Хельсинской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

### **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 аблации фибрилляции предсердий у женщин ниже, чем у мужчин.
4. Выявлены половые различия в органомерической, 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.



## **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 предсердий.

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 ФП при консультировании пациентов перед проведением операции.

## **Апробация работы и публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано восемь печатных работ, в том числе три печатные работы 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.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации (председатель – А.Н. Баженов, члены комиссии: О.М. Моисеева, В.А. Цырлин, А.Ю. Улитин, Ю.Р. Кашерининов, Н.А. Букаева, И.А. Устименко) пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны, получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично аспирантом.

### **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации изложены на 88 страницах машинописного текста, иллюстрированы 6 таблицами и 18 рисунками. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, обсуждения полученных результатов, выводов, списка условных обозначений, списка литературы. Библиографический указатель включает 108 источников, из них 14 – отечественных, 94 – иностранных авторов.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Определение ФП, эпидемиология, классификация и течение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным видом нарушений ритма сердца, и в настоящее время составляет до 40% в общей структуре всех аритмий [27].

ФП - нарушения ритма сердца, характеризующееся нерегулярными интервалами R-R, отсутствием отчетливых зубцов P.

Многочисленные исследования показывают, что популяция пациентов с ФП увеличивается с каждым годом, а вместе с ней и число осложнений аритмии. Количество пациентов, госпитализируемых в связи с ФП и ее осложнениями, в США с 1985 по 1999 годы увеличилось в 2,5 раза, а случайно выявление ФП увеличилось втрое [27]. По приблизительным подсчетам, в 2001 году в США насчитывалось 2,2 миллиона, в странах Евросоюза - более 4,5 миллионов людей, страдающих ФП [17]. В тоже время популяции лиц до 60 лет количество пациентов ФП составляет 1% [78]. При этом у 21-30% больных наблюдается асимптомное течение заболевания [23], в результате чего аритмия остается нераспознанной, вплоть до наступления тяжелых расстройств кровообращения [62]. Ожидается, что к 2030 году популяция пациентов с ФП в Евросоюзе увеличиться до 14-17 млн пациентов [12], что означает двукратное и даже трехкратное увеличение количества пациентов с ФП в ближайшие 40 лет.

Риск формирования ФП варьируется в зависимости от возраста: от 0,5% в возрасте 40-50 лет до 5-15% в возрасте 80 лет.

В исследовании по ФП Euro Heart Survey встречаемость идиопатической ФП достигала 10% с преимущественной долей в 15% среди пациентов с пароксизмальной формой нарушения ритма, 14% среди пациентов с впервые

выявленной ФП, 10% с персистирующей ФП и лишь достигала 4% среди пациентов с постоянной ФП [17].

С учетом длительности течения ФП можно выделить следующие формы:

- любой впервые диагностированный эпизод ФП, считают впервые выявленной ФП, вне зависимости от длительности приступа
- пароксизмальная ФП - эпизод ФП длительностью до 7 суток, но имеющий тенденцию к самопроизвольному прекращению в первые 48 часов. Так же пароксизмальной формой считается эпизод аритмии, купированный медикаментозной или электрической кардиоверсией в первые 7 суток после его возникновения.
- персистирующей формой ФП принято считать аритмию, которая длится более 7 суток, не купируется самостоятельно и требует медикаментозной или электрической кардиоверсии.
- длительно персистирующей формой считается аритмия, продолжающаяся более 1 года. При этом тактикой лечения пациента выбран контроль ритма сердца с применением антиаритмической терапии и\или аблация.

Постоянную форму диагностируют тогда, когда пациент и врач признают возможности сохранения аритмии или после безуспешных попыток восстановления ритма путем кардиоверсии или оперативного лечения. У одного и того же пациента с длительным анамнезом ФП на различных этапах заболевания могут наблюдаться различные формы аритмии, в том числе и их сочетание.

В настоящее время можно выделить следующие причины роста популяции пациентов ФП: улучшение диагностики ФП, увеличение выживаемости пациентов с ФП и с заболеваниями, которые могут быть ассоциированы с развитием фибрилляции предсердий [16], в том числе ожирение и диабет.

Тахисистолическая форма ФП приводит к таким расстройствам гемодинамики, развитие хронической сердечной недостаточности, как следствие уменьшения фракции выброса левого желудочка, и сопровождается увеличением риска формирования острых нарушений мозгового кровообращения и частоты

госпитализаций [78]. Инсульт — одно из самых тяжелых осложнений ФП. При ФП он встречается в 5 раз чаще, чем у пациентов без нее. Jorgensen H. S. и соавт. показали, что 20% пациентов с острым ишемическим инсультом имели в анамнезе ФП, при этом отмечалось удвоение летальности. В тоже время ФП может приводить к формированию хронического повреждения головного мозга и, как следствие, к хроническому снижению когнитивных способностей или деменции. Данные нарушения могут быть следствием как хронической гипоксии на фоне сниженной фракции выброса, так и бессимптомных микроэмболий [66].

В настоящее время разработана шкала стратификации риска для оценки вероятности прогрессии аритмии у пациентов с пароксизмальной ФП (НАТСН score). В данной шкале, как независимые предикторы прогрессирования ФП, включены сердечная недостаточность, наличие в анамнезе инсульта и транзиторной ишемической атаки, хронической обструктивной болезни легких, а также возраст пациента и наличие артериальной гипертензии.

Клиническая картина ФП определяется ЧСС на фоне приступа аритмии, частотой приступов, степенью нарушения гемодинамики. Основными симптомами приступа являются учащенное сердцебиение, головокружение, дискомфорт в области грудной клетки, потливость, одышка, страх.

Для определения степени выраженности клинических проявлений ФП используется классификация EHRA score, которая учитывает уровень нарушения ежедневной повседневной деятельности. В 2014 была разработана ее модификация - шкала mEHRA [102]:

1 степень - симптомы отсутствуют.

2a степень - слабые симптомы. Нормальная повседневная активность не нарушена из-за симптомов ФП.

2b степень - умеренные симптомы. Нормальная повседневная активность не нарушена из-за симптомов ФП, но пациент ощущает проявления аритмии.

3 степень - тяжелые симптомы. Нормальная повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП.

4 степень - инвалидизирующие симптомы. Нормальная повседневная активность невозможна.

Отдельно необходимо упомянуть про оценку качества жизни (КЖ) на фоне ФП. Высокая симптомность данного нарушения ритма, высокая частота госпитализаций, инвалидизирующие осложнения - приводят к стойкому снижению КЖ. В настоящее время качество жизни расценивается, как интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента.

Измерение параметров КЖ проводится путем самостоятельной оценки психологического, физиологической и социального благополучия пациента. Самый распространённый и легкий метод для получения достоверных результатов стало использование специализированных опросников, анкет и тестов, что позволяет оценивать динамику показателей во времени.

В настоящее время оценка КЖ при ФП проводится путем заполнения пациентом опросника. Опросники SF-12, SF-36, Euro-QoL являются стандартизированными общими опросниками для оценки КЖ. AF-QoL-18, AF-QoL, QLAF, AFQL Q - специализированные опросники для оценки КЖ при ФП [40,106].

Улучшение показателей КЖ следует расценивать, как показатель эффективности лечения пациентов. Например, в трех рандомизированных клинических исследованиях, которые сравнили катетерную абляцию ФП с антиаритмической терапией у пациентов с пароксизмальной ФП, катетерная абляция приводила к значительному улучшению исходных показателей качества жизни, измеренных по суммарным параметрам физического и умственного компонентов [33, 83,35]. Эти результаты были так же подтверждены в исследовании MANTRA-PAF, в котором показано, что показатели КЖ в течение 5 лет значительно улучшились по сравнению с исходным уровнем для пациентов как в группах антиаритмической терапии, так и в группе катетерной абляции [82].

Так же в одном из исследований сравнивалась катетерная изоляция легочных вен и абляция атриовентрикулярного соединения в комбинации с имплантацией постоянного электрокардиостимулятора у пациентов с ФП со сниженной фракцией выброса (ФВ). Результаты свидетельствовали, что именно после катетерной абляции значительно увеличивалось КЖ, как следствие роста ФВ за счет восстановления синусового ритма. В тоже время необходимо отметить, что в настоящее время в рекомендациях улучшение параметров КЖ является одним из критериев эффективности катетерной абляции ФП [81].

## **1.2 Патологическая анатомия и патофизиология фибрилляции предсердий**

Патофизиология ФП изучена достаточно подробно. Основными механизмами формирования ФП можно назвать гемодинамические изменения, структурные изменения и ремоделирование, электрическую неоднородность миокарда предсердий.

При патологоанатомическом исследовании миокарда пациентов с ФП наиболее часто обнаруживается фиброзное ремоделирование предсердий и снижение мышечной массы в предсердиях. При анализе гистологических данных, часто выявляются зоны очагового фиброза между нормальными мышечными волокнами предсердного миокарда, что может быть причиной неоднородности электрического проведения по предсердиям [59, 65]. Процесс фиброзирование может так же захватывать зоны водителей ритма (синусовый и АВ-узлы), что приводит к осложненному течению ФП с формированием синдрома слабости синусового узла и атриовентрикулярным блокадам различной степени тяжести. Однако нельзя однозначно сказать, что ФП является причиной фиброзного ремоделирования миокарда предсердий. Зачастую, на фоне других структурных заболеваний сердца, фиброз формируется раньше и является возможной причиной появления аритмии [26, 58].

Необходимо отметить, что у пациентов с ФП, при умеренно выраженном фиброзе ЛП, электрическая кардиоверсия является более эффективна, по сравнению с пациентами с персистирующей ФП, при которой фиброз в ЛП более выражен [87].

Развитие фиброза может быть следствием дилатации предсердий и любого заболевания сердца, ассоциированного с ФП, включая патологию клапанного аппарата сердца, гипертоническую болезнь, сердечную недостаточность, коронарный атеросклероз [26, 58, 68]. Известно, что при сердечной недостаточности увеличение размеров предсердий и интерстициальный фиброз способствуют поддержанию мерцательной аритмии [46, 42, 45]. Однако при анализе характеристик фиброза у пациентов с различными заболеваниями выявлены следующие различия: в предсердиях у пациентов с ИБС определялся незначительный периваскулярный фиброз (1-2 балла), равномерно распределенный во всех изучаемых отделах, а группах ИБС с пароксизмальной и постоянной ФП был выявлен мелкоочаговый, периваскулярный, перимускулярный и «фиброз-оплетка». Примерно такие же характеристики фиброза были отмечены в группах с постоянной и пароксизмальной ФП и ревматизмом: степень распространенности «фиброза-оплетки» выше, чем в группе пациентов с ИБС. При этом именно данный вид фиброза является самым неблагоприятным и объясняет низкую эффективность аблации при ФП у пациентов с ревматизмом [7]. Из этого можно сделать вывод, что фиброз миокарда предсердий при ФП и ишемической болезни сердца является сходным.

В исследовании Митрофановой Л. Б. и др. [58] показано, что степень фиброза правого и левого желудочка значительно выше у пациентов с наличием в анамнезе ФП, чем у пациентов без нее и имеет положительную корреляцию с длительностью заболевания. В то же время, в миокарде правого и левого желудочков выявлены признаки хронического воспаления (CD3+ Т-лимфоциты и CD45+клетки), ассоциированные со степенью фиброзирование миокарда желудочков. Однако не было выявлено связи фиброза левого желудочка с фракцией выброса и конечным диастолическим размером левого желудочка. Не было



определено гендерных и возрастных различий кардиосклероза желудочков у пациентов, как с ФП, так и без нее.

Одной из причин появления фиброза и снижения мышечной массы в предсердии, возможно, является клеточный апоптоз. Известно, что у пациентов с длительно существующей ФП в миокарде предсердий увеличивается содержание мембраносвязанных гликопротеинов, обуславливающие межклеточные и клеточно-матриксные связи (дизинтегрин и металлопротеиназа). Фиброз миокарда предсердий может являться следствием генетических дефектов, таких как мутация гена ламина АС [73].

Необходимо так же упомянуть о таких механизмах развития фиброза, как воспаление и аутоиммунные процессы [19, 22, 30, 63]. Высокую аутоиммунную активность возможно выявить у пациентов пароксизмальной ФП при высоком титре сывороточных антител против тяжелых цепей миозина [22].

Растяжение мышечных волокон миокарда активизирует несколько регуляторных механизмов, включая ренин-ангиотензин-альдостероновую системы. В образцах предсердной ткани пациентов с персистирующей ФП выявлена высокая концентрация экстрацеллюлярного мессенжера сигнал-регулируемой киназы РНК [72]. В экспериментальных исследованиях при сердечной недостаточности дилатация предсердий и интерстициальный фиброз способствовали поддержанию ФП [31, 71]. При электроанатомическом картировании у пациентов с ФП и снижением сократительной способности левого желудочка описаны участки отсутствия электрического сигнала (зоны фиброза) или снижение вольтажа, а также замедление проведения в предсердиях [44]. Кроме того, в миокарде предсердий возможно обнаружить и другие патологоанатомические изменения, например, амилоидоз [21, 24], гемохроматоз [26, 67]. Таким образом, при ФП могут формироваться различные изменения строения миокарда предсердий, ответственные за формирование и поддержание ФП.

При сравнительном морфометрическом исследовании миокарда предсердий у пациентов с различными формами ФП были выявлены признаки воспалительных

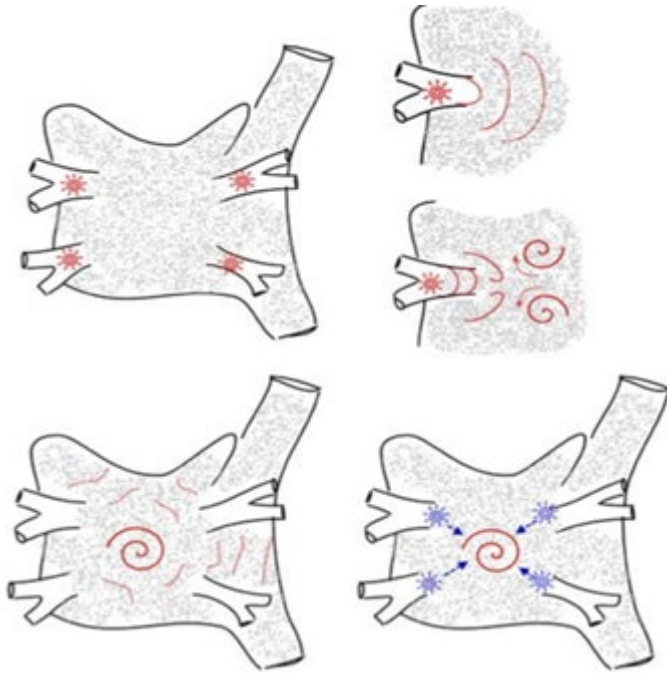
изменений [58], исходом которых является фиброз и липоматоз. Различия между группами с пароксизмальной и хроническими формами ФП заключаются в большей степени выраженности фиброза у пациентов с постоянной формой ФП, которая была наиболее выражена в области пучка Бахмана, на уровне устьев верхних легочных вен и в центре задней стенки ЛП [58].

Следует упомянуть, что имеются данные о взаимосвязи ФП и амилоидоза предсердий, что часто отмечается у женщин с поражением митрального клапана [87]. F.A. Babiker et al [15] показали, что 17  $\beta$ -estradiol индуцирует экспрессию натрийуретического протеина в кардиомиоцитах предсердий. Хроническая стимуляция эстрогеновых рецепторов эстрадиолом приводит к увеличению уровня натрийуретического пептида, что повышает риск амилоидоза.

### **1.3 Электрофизиологические механизмы развития фибрилляции предсердий**

Триггеры при ФП – это участки миокарда, характеризующиеся возможностью формирования одиночных и множественных импульсов, так же залповой импульсации с длительностью цикла менее 170 мс. Данные триггеры чаще локализуются в пограничном гребне, устье коронарного синуса, межпредсердной перегородке, свободной стенке предсердий. Однако до 96% триггеров локализуются в зоне устьев легочных вен (ЛВ) (рис. 1), благодаря наличию мышечных волокон (предсердный миокард, распространяющийся на прилегающие отделы ЛВ) [97]. Хорошо известно, что миокардиальные мышечные волокна распространяются из ЛП во все ЛВ на длину от 1 до 3 см, при этом толщина мышечных муфт больше ближе к предсердию и постепенно уменьшается дистально. Возникновение патологических импульсов в устьях ЛВ при этом по механизму не отличается от формирования одиночной предсердной экстрасистолы. Факторами для формирования подобной активности являются увеличение рефрактерности, замедленное прерывистое проведение импульса, продольная диссоциация или блокада проведения импульса

[11]. Именно эти данные стали предпосылкой к формированию дальнейшей тактики лечения ФП.



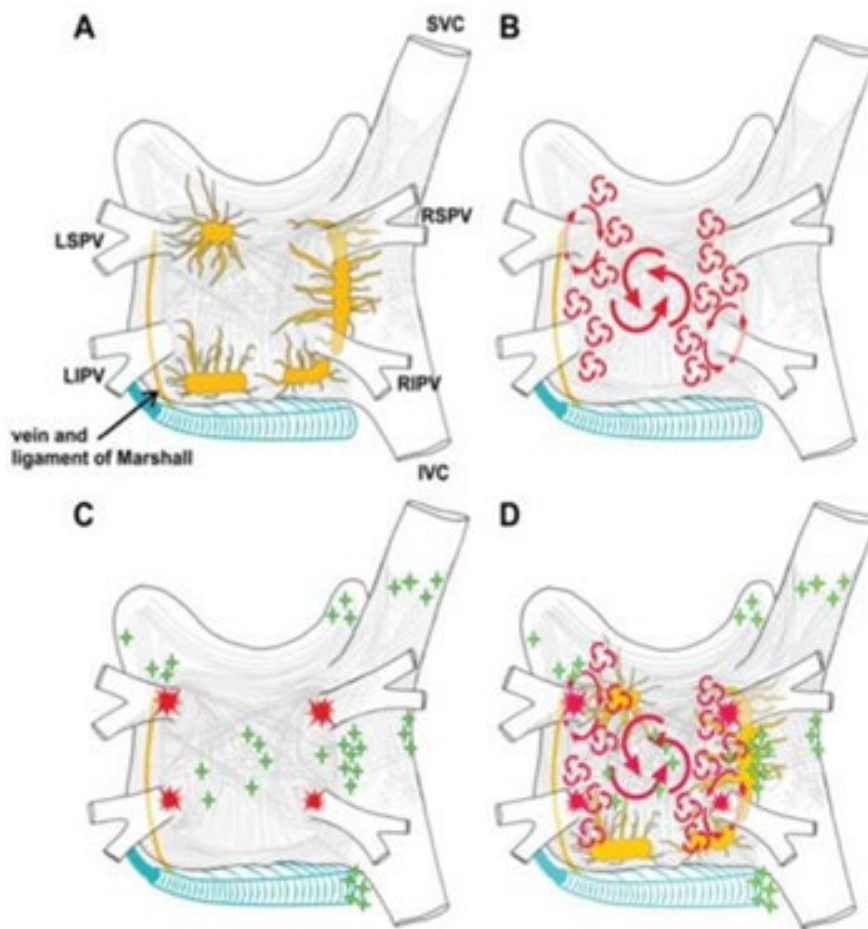
**Рисунок 1.** Фокальные источники триггерной активности, способные инициировать механизм «re – entry» [60].

Необходимо так же упомянуть о таком механизме возникновения и поддержания ФП, как «re-entry». Патологическим обоснованием образования «re-entry», возможно, является тот факт, что скорость проведения возбуждения, длительность рефрактерных периодов, а соответственно и длина волны возбуждения, оказываются меньше в мышечных муфтах ЛВ, чем в предсердиях. Кроме того, в работах Zhang и др. показано, что данный механизм формируется в мышечных муфтах при стимуляции висцеральных нервов, то есть комбинированном симпатическом и парасимпатическом воздействии.

Известно, что спонтанная активность в ЛВ, предшествующая ФП, индуцируется путем электрической стимуляции ганглионарных сплетений или окончаний автономных нервов, которые ретроградно активируют ганглионарные сплетения и иницируют ФП из соединения ЛВ-ЛП [56].

В дальнейшем было выявлено, что эктопические ритмы могут возникать и в других участках предсердий — задней стенке ЛП, устьях полых вен, сухожилии

Маршалла, пограничном гребне, межпредсердной перегородке и коронарном синусе (рис.2) [14, 32].



**Рисунок 2.** Схематическое изображение левого предсердия в задней проекции и основные ганглионарные сплетения (А). Изображены большие и малые области «re-entry», которые играют роль в иницировании и поддержании ФП (В). Показаны типичные локализации триггеров в области устьев ЛВ, а также вне этой зоны (С). На современном этапе считается, что патогенез ФП включает в себя одновременно все указанные механизмы, что отражено на представленной схеме (D) [60].

Гендерные различия в патофизиологии ФП изучены недостаточно хорошо. Tsai W.C. и соавторы провели исследование, в котором впервые проводилось сравнение электрофизиологических показателей ЛВ и ЛП у кроликов мужского и женского пола. Выявлено, что в ЛВ, имеющих спонтанную активность, именно у особей мужского пола частота спонтанных потенциалов действия выше, значительно больше длительность потенциала действия и деполяризация потенциала покоя. Кроме того, отсроченная постдеполяризация регистрировалась чаще в кардиомиоцитах ЛП также у особей мужского пола, что приводило к увеличению

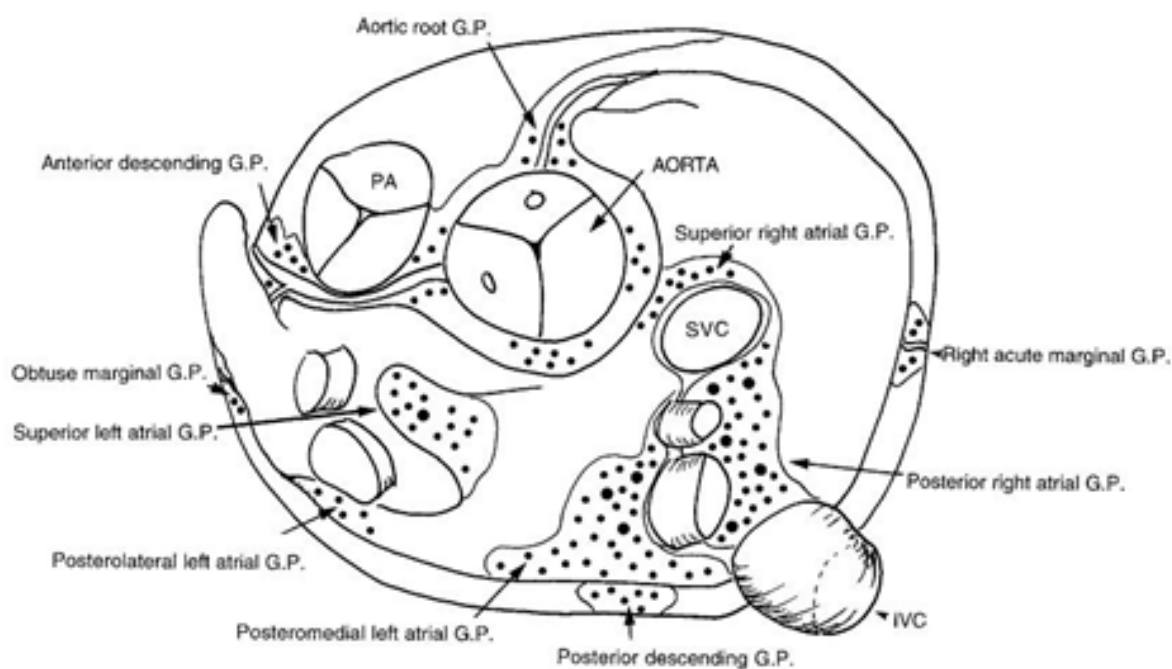
позднего тока натрия и увеличению содержания кальция в саркоплазматическом ретикулуме [92]. Сообщаются так же данные о влиянии эстрогенов на длительность проведения импульса по правому предсердию и на его рефрактерный период [15, 36].

#### **1.4 Влияние периферической нервной системы**

Известно, что сердечная деятельность регулируется вегетативной нервной системой, которая представлена симпатическими и парасимпатическими афферентными и эфферентными нервными волокнами. Преганглионарные симпатические нервные волокна расположены между верхними 5-м и 6-м грудными сегментами спинного мозга и соединяются с нейронами второго порядка шейных симпатических узлов. В составе сердечных нервов эти волокна оканчиваются в сердце и крупных сосудах. Преганглионарные парасимпатические волокна начинаются в задних двигательных ядрах мозжечка и в составе ветвей блуждающего нерва достигают сердца и крупных сосудов. Здесь волокна образуют синапсы с нейронами второго порядка, расположенными в ганглиях внутри этих же образований. Богатое снабжение афферентными волокнами блуждающего нерва передней и задней поверхности желудочков обуславливает формирование важных сердечных рефлексов, в то время как обилие эфферентных волокон блуждающего нерва, направленных к синоатриальному и атриовентрикулярному узлам, позволяет регулировать выработку и проведение электрического импульса.

В настоящее время существует достаточно подробное макро- и микроанатомическое описание нервной системы сердца [8, 9, 57]. Так, ганглионарные сплетения наблюдались последовательно в пяти предсердных и пяти желудочковых зонах. Случайные ганглии были расположены в других предсердных и желудочковых зонах. Предсердные ганглионарные сплетения описывают на 1) верхней поверхности правого предсердия, 2) верхней поверхности левого предсердия, 3) задней поверхности правого предсердия, 4) задней медиальной

поверхности ЛП (последние два плавно разделяются кпереди, проникая в межпредсердную перегородку), и 5) нижняя и боковая часть задней стенки левого предсердия. Желудочковые ганглионарные сплетения описывают: 1) в жировой клетчатке, окружающей корень аорты, 2) у истоков правой и левой коронарных артерий, 3) в начале задней нисходящей коронарной артерии, 4) в клетчатке, прилегающей к началу ветви острого края правой артерии сердца и 5) в начале ветви тупого края левой коронарной артерии (рис. 3). Данные микроскопического исследования свидетельствуют, что ганглии варьируют по размерам, от небольших, содержащих несколько нейронов, до крупных ганглиев размером до 0,5 x 1 мм. В среднем, человеческое сердце содержит более 14 000 нейронов.



**Рисунок 3.** Локализация ганглионарных сплетений в сердце[57].

Влияние адренергической и холинергической иннервации на миокард при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы хорошо известно. Терминальные ветви блуждающего нерва распределяются в основном в области синусного и атрио-вентрикулярного узлов и значительно меньше - в ткани

предсердий и желудочков. В тоже время, распределение симпатических волокон равномерно во всех отделах сердца. Стимуляция парасимпатических нервов сердца приводит к выделению медиатора ацетилхолина из нервных окончаний. Этот медиатор оказывает два основных влияния на сердца: замедление синусного ритма, уменьшение возбудимости атрио-вентрикулярного узла, что вызывает замедление передачи сердечного импульса от предсердий к желудочкам. Симпатическая стимуляция оказывает противоположное влияние на сердце: происходит увеличение частоты генерации импульсов в клетках синусового узла, что приводит к увеличению скорости проведения импульсов во всех отделах сердца, что связано с общим увеличением возбудимости клеток, а также увеличивается сила сокращения миокарда предсердий и желудочков. Известно, что при сердечной недостаточности или синдроме удлинённого QT, симпатическая стимуляция провоцирует жизнеугрожающие аритмии, в то время как активация парасимпатической иннервации имеет антиаритмогенное действие на желудочки [95]. Аналогичное влияние периферической нервной системы можно проследить в условиях острой ишемии миокарда: симпатическая активность способствует возникновению злокачественных аритмий, а активация блуждающего нерва может оказывать антиаритмогенный эффект. Считается, что при ИБС происходит повсеместное снижение плотности холин- и адренергических нервных сплетений, деструктивные изменения миелиновых и демиелиновых волокон, отсутствие катехоламинов и резкое снижение активности ацетилхолинэстеразы [8].

### **1.5 Стратегии лечения фибрилляции предсердий**

В настоящее время можно выделить следующие основные направления лечения ФП: медикаментозное лечение; катетерная абляция; хирургические методы лечения. Любой пациент с ФП различной этиологии, различной давности и формы, в первую очередь лечится консервативно и, что необходимо отметить, применение антиаритмической терапии позволяет улучшить прогноз у пациентов после

интервенционного или хирургического лечения ФП. Несмотря на это, зачастую антиаритмическая терапия оказывается низкоэффективной и связана с рядом с развитием побочных эффектов. Эти данные подтверждает исследование АРАФ [84], которое свидетельствует, что эффективность медикаментозной терапии даже с применением современных антиаритмических препаратов невелика [35, 84].

В целом, менее чем у трети пациентов с помощью медикаментозной терапии удается добиться временного восстановления синусового ритма. Данные исследования AFFIRM показали, что поддержание синусового ритма ассоциировано со статистически значимым снижением смертности, однако, антиаритмическая была ассоциирована с ростом смертности на 49% [88]

При наличии риска тромбоэмболии пациентам показан постоянный прием антикоагулянтной терапии. В настоящее время для оценки риска тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать шкалу риска CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Определены «большие» предикторы тромботических осложнений: наличие в анамнезе инсульта/ТИА или системной тромбоэмболии, возраст  $\geq 75$  лет. «Большой» фактор оценивается в два балла, в то время как остальные (наличие сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, а также женский пол, возраст от 65 до 74 лет и сопутствующее сосудистое заболевание) оцениваются в 1 балл. Риск развития тромбоэмболических осложнений возрастает с увеличением количества факторов риска, поэтому при наличии даже одного фактора риска, обоснован постоянный прием антикоагулянтной терапии. Однако постоянный прием антикоагулянтов снижает КЖ и одновременно повышает риск развития геморрагических осложнений. Частота жизнеугрожающих кровотечений при приеме непрямых антикоагулянтов составляет около 1,2–5,6 % в год [2, 17]. Для оценки вероятности развития кровотечений наиболее часто применяется шкала HAS-BLED [17]. Как факторы риска, увеличивающие риск развития кровотечений, расцениваются неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушение функции печени или почек, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых медикаментов и алкоголя. Пациенты,



имеющие индекс HAS-BLED $\geq$ 3, требуют более внимательного подхода при назначении антикоагулянтов, динамического наблюдения, а также коррекции модифицируемых факторов риска развития кровотечений. В настоящее время разработана эффективная альтернатива применению антикоагулянтов (имплантация окклюзирующих устройств) для предотвращения тромбоэмболии из ушка ЛП, что приводит к снижению риска инсульта [105].

Несмотря на улучшение прогноза у пациентов при медикаментозном лечении ФП, существуют многочисленные данные о преимуществе хирургических методов перед медикаментозной терапией. Как упоминалось ранее, ряд исследований показывают значительное улучшение показателей качества жизни пациентов после КА ФП [4, 43, 70]. В исследовании Pappone С. при наблюдении пациентов данных двух групп, через 9 месяцев после включения в исследование у пациентов, перенесших катетерную абляцию, в 70% случаев наблюдалось отсутствие симптомов аритмии, против 19% в группе пациентов на антиаритмической терапии [83].

При разработке хирургических методов лечения ФП, первоначально была предложена процедура «коридор» в 1985 г. Суть операции заключалась в формировании «коридора», соединяющего синусовый и атриовентрикулярный узлы с межпредсердной перегородкой, что позволяло сохранить проведение синусового ритма на желудочки путем изоляции обоих предсердий. Преимуществами данной процедура было сохранение синусового ритма, однако отмечалось сохранение тахиаритмии в изолированных предсердиях, за счет чего сохранялись условия для ремоделирования и дилатации левого предсердия, а также постоянного приема антикоагулянтов.

В 1987 году J. Cox впервые выполнил операцию «лабиринт» на открытом сердце. Смысл операции заключался в формировании хирургического лабиринта путем создания серии разрезов стенки ЛП с последующим ее сшиванием (техника «cut-and-sew») для разрыва потенциально возможных кругов «re-entry». При этом волна возбуждения предсердий распространялась по созданному лабиринту,

постепенно распространяясь на весь миокард. Эффективность данного метода составила около 97%. Однако данная процедура в настоящее время не носит широкого распространения ввиду высокой травматичности операции, необходимости длительного пережатия аорты, необходимостью применения аппарата искусственного кровообращения, а также высоким риском развития интра- и послеоперационных кровотечений.

Несмотря на это, данный метод находит свое применение при одновременной коррекции другой сердечной патологии (аорто - коронарном шунтировании при ИБС и протезировании клапанов сердца при его пороках).

Параллельно велись работы с выявлением субстрата ФП. Внедрение методов электрофизиологического исследования позволило выявить роль мышечных муфт ЛВ и эктопической предсердной активности в формировании и поддержании пароксизмальной и персистирующей ФП.

Основываясь на полученных данных об электрофизиологических механизмах ФП, М. Haissaguerre и соавт. [97] и С. Rappone и соавт. [84] разработали методы малоинвазивного лечения ФП путем изоляции муфт или линейной аблации по периметру всех ЛВ. В настоящее время, согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП (ВНОА, 2017), применение КА для лечения неклапанной пароксизмальной и персистирующей форм ФП, резистентных к антиаритмической терапии, является методом первой линии лечения и имеет класс доказательности Па. Именно окружная изоляция легочных вен считается наиболее эффективной методикой.

Существует два наиболее распространенных метода выполнения изоляции легочных вен: радиочастотная аблация (РЧА) и криобаллонная. Криобаллонная аблация (КБА) является относительно новым методом для изоляции легочных вен. Так, первая подобная процедура была выполнена в Европе в 2005 году. Механизмом, лежащим в основе применения криоаблации, является эффект Джоуля-Томсона - изменение температуры расширяющегося газа. Криоаблация выполняется за счет доставки к тканям герметически изолированной сжиженной закиси азота, что

обеспечивает необходимую степень охлаждения и позволяет выполнять аблацию миокарда [13]. Применение закиси азота дает дополнительные преимущества при выполнении аблации: замороженные ткани в области контакта с баллонным катетером дополнительно стабилизируют позицию катетера на время аблации. По сравнению с повреждениями миокарда, наносимыми при РЧА, криоаблация позволяет сохранить архитектуру ткани с меньшим объемом повреждений сосудистых структур и эндокарда. Гистологически криовоздействие приводит к формированию хорошо ограниченных гомогенных рубцов, которые менее аритмогенны и создают меньший риск тромбоэмболических осложнений, чем неоднородные зоны повреждений, возникающие при радиочастотной аблации [13, 37].

При использовании криобаллонного катетера производится одномоментное замораживание тканей устья ЛВ.

При РЧА выполняется последовательное повреждающее воздействие на ткань предсердия («point-by-point») с формированием некроза, за счет разогрева и гибели клеток под воздействием радиочастотной энергии.

РЧА выполняется за счет воздействия переменного тока высокой частоты, который проходит между наконечником интракардиального катетера, который выполняет роль «активного» электрода, и индифферентным электродом, расположенным на поверхности тела пациента, что вызывает рассеянное нагревание ткани миокарда. При этом объем повреждения зависит от частоты и напряжения переменного тока. Радиочастотная энергия подается с частотой 500 000 – 750 000 Гц, напряжением от 45 до 55 Вольт, время аппликации – 10-60 секунд. Диаметр одной аппликации составляет около 3-6 мм.

Обе процедуры выполняются под контролем флюороскопической навигации, в то же аблация может быть проведена с применением электроанатомического картирования.

Преимуществом КБА является большая стандартизованность процедуры и возможность применения методики в клиниках, где операторы только начинают

выполнять катетерное лечение ФП [76]. Однако при применении баллонного катетера не всегда можно гарантировать полноценное циркулярное повреждение устья ЛВ. В такой ситуации зачастую операторам приходится наносить локальные радиочастотные точечные воздействия, что, в свою очередь, может приводить к повышению стоимости процедуры.

К недостаткам РЧА можно отнести такие нежелательные эффекты, как тромбогенность, необратимость и неоднородность формируемого повреждения. У криобаллонной методики ниже тромбогенность и проаритмогенный эффект за счет большей однородности повреждения тканей [91].

В настоящее время общая эффективность обеих методик считается сопоставимой, в том числе и при длительном наблюдении пациентов [37, 38]. Так, показано, что свобода от ФП через 12 месяцев после однократной процедуры составляет 73% для РЧА и 75% для КБА [38, 39].

Преимуществом технологии КБА также является высокая безопасность процедуры. Частота образования предсердно-пищеводной фистулы по данным разных авторов составляет при «крио» менее 1 на 10 000 процедур, в то время как после РЧ аблации этот показатель колеблется на уровне 1 случай на 500-1000 процедур [69]. При оценке безопасности процедуры в группе РЧА выявлено высокое количество незначительных послеоперационных осложнений, таких как паховые постпункционные гематомы. Серьезные послеоперационные осложнения так же чаще возникали в этой группе (4,5 против 0,27). К этим осложнениям относятся новые аритмии, которые могут быть следствием неполного блока проведения ЛВ. Время выполнения процедуры, как и время нахождения катетера в полости левого ЛП, короче при КБА, а время флюороскопии меньше при РЧА [76].

## **1.6 Гендерные различия в структуре сердечно-сосудистых заболеваний**

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению различий в структуре сердечно-сосудистых заболеваний между мужчинами и женщинами [52, 53,

54, 55]. В некоторых публикациях выделяют отдельное понятие «гендерной медицины» [85]. Известно, что половой диморфизм определяется различной экспрессией генов, которые есть у обоих полов [73], что может приводить к различиям не только в физиологическом состоянии, а также в течении и результатах лечения заболеваний. Отмечаются достаточно четкие гендерные различия в течении ФП и результатах КА. По статистическим данным риск развития ФП среди мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Однако в результате того, что общая продолжительность жизни у женщин выше, общее количество мужчин и женщин с ФП в популяции одинаковое. При этом многочисленные исследования свидетельствуют о том, что женщины с ФП старше, чем мужчины и чаще страдают артериальной гипертензией, клапанной патологией и сердечной недостаточностью с сохранной ФВ, однако их реже и позже направляют на выполнение вмешательства. По результатам EORP-AF Pilot survey у женщин симптомность ФП выше (EHRA score 3-4), чем у мужчин. Также имеются данные о том, что смертность при ФП среди женщин выше, чем среди мужчин [16, 52]

Данные о гендерных различиях в эффективности катетерного лечения ФП противоречивы. По данным Michelena H.I. и соавт. у женщин эффективность КА ниже, чем у мужчин (как среди пациентов с пароксизмальной, так и с персистирующей формой ФП) [53]. В то же время в других работах показано, что эффективность аблации сопоставима у мужчин и женщин [94, 75].

Известно, что женщины более склонны к большим размерам ЛП и фиброзу ремоделированию миокарда при ФП.

Данных о различном влиянии периферической нервной системы на состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин и женщин недостаточно. Опубликованы работы, показывающие изменения активности периферической нервной системы в зависимости от менструального цикла [36], демонстрирующие общую повышенную чувствительность женщин острому стрессу [51], а также о более высокой активности симпатического тонуса мышечных нервов у мужчин [50].

Необходимо также упомянуть, что в настоящее время не проводилось ни одного морфологического и гистологического сравнения структуры миокарда у мужчин и женщин.

Таким образом, отсутствие научных данных о предполагаемых гендерных различиях в строении миокарда предсердий свидетельствует о необходимости их изучения.

## ГЛАВА 2

### Материалы и методы

Исследование состояло из трех частей: проспективное изучение результатов катетерной РЧА ФП и динамики КЖ у мужчин и женщин; изучение результатов КБА ФП у мужчин и женщин; изучение морфологической, гистологической и иммуногистохимической характеристики предсердий аутопсийного материала, полученного у мужчин и женщин с ФП и без нее.

#### 2.1 Группа радиочастотной аблации

В исследование были включены пациенты, направленные на радиочастотную катетерную аблацию ФП, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и прооперированные в ФГБУ «НМИЦ имени В.А.Алмазова» Минздрава России в период с 2014 по 2016 г.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Возраст пациентов старше 18 лет.
2. Показания к катетерной аблации ФП.
3. Отсутствие противопоказаний к проведению вмешательства.
4. Планируемая радиочастотная катетерная аблация в ЛП

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: 1) наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по данным коронарографии до коррекции, 2) наличие порока сердца, 3) острые воспалительные заболевания или обострение хронических заболеваний, 5) декомпенсированный сахарный диабет, 6) тромбоз ЛП или его ушка, 7) наличие обратимых причин ФП.

Клинические характеристики пациентов, параметры аблации, результаты наблюдения вносились в индивидуальные регистрационные карты и регистрировались в электронной базе данных.

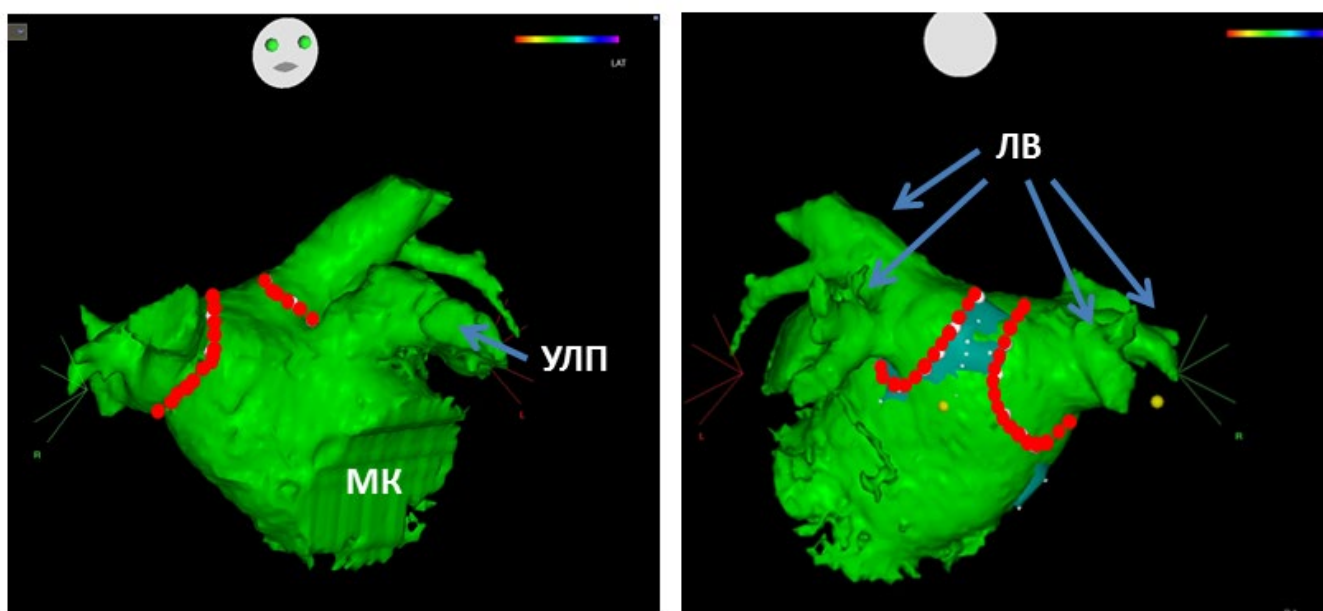
### 2.1.1 Методика радиочастотной абляции

Всем пациентам проводилась однократная радиочастотная окружная изоляция ЛВ под контролем флюороскопической навигации под местной анестезией, в условиях седации. Осуществлялся трансвенозный доступ путем пункции правой бедренной и правой подключичной вены по методике Seldinger. Через интродьюсер 6Fr, в полость сердца вводился 10-полюсный диагностический электрод (Webster, Biosense Webster, США) и позиционировался в коронарном синусе. Далее под флюороскопическим контролем выполнялось две последовательные транссептальные пункции с использованием иглы Brockenbrough (St.Jude Medical, США), После чего на проводнике в ЛП вводилось два транссептальных интродьюсера (Preface Multipurpose, Biosense Webster, США). После выполнения транссептального доступа, пациенту внутривенно вводился гепарин с поддержанием активированного времени свертывания крови на уровне 300-400 с на протяжении всей процедуры. В дальнейшем выполнялась ангиография легочных вен с помощью ангиографического катетера (Judkins, Cordis, Biosense Webster, США). После уточнения анатомии ЛП и особенностей строения устьев легочных вен, в ЛП вводился 3,5-мм абляционно-картирующий электрод (NaviStar ThermoCool, Biosense Webster, США) и циркулярный диагностический электрод (Lasso, Biosense Webster). В дальнейшем осуществлялось построение электроанатомической карты ЛП с помощью системы трехмерной нефлюороскопической навигации (CARTO XP или CARTO 3, Biosense Webster, США).

Процедура выполнялась с применением электрофизиологического комплекса CardioLab Version 6.0 (Prucka Engineering, Inc). РЧ-воздействия выполнялись с использованием 3,5-мм катетера с орошением (Smart Touch ThermoCool или Navistar, Biosense Webster, США), под контролем 20-полюсного диагностического электрода Lasso (Biosense Webster). Критерием эффективности РЧ-воздействий, определяющим длительность РЧ-аппликации в каждой точке, было значительное снижение или



исчезновение амплитуды предсердного потенциала, регистрируемого с дистальной пары абляционно-картирующего электрода. Конечной точкой абляции считалось достижение двустороннего блока проведения во всех легочных венах. Абляция выполнялась с мощностью 30-40 Вт и при температуре около 43°C. Ирригация катетера выполнялась с применением насоса CoolFlow (Biosense Webster, США) со скоростью 17-30мл/мин. Верификация двунаправленного блока проведения осуществлялась путем стимуляции с циркулярного диагностического катетера Lasso. Схематичный минимальный объем вмешательства представлен на рисунке 4.



**Рисунок 4.** Трехмерная реконструкция левого предсердия с точками абляции вокруг ЛВ (аппликации обозначены красным цветом). Левая панель: правая передняя косая проекция). Правая панель: задняя проекция. ЛВ – легочные вены; МК – митральный клапан; УЛП – ушко левого предсердия.

При сохранении пароксизма ФП после выполнения изоляции легочных вен, пациенту выполнялась электрическая кардиоверсия. При необходимости выполнялись дополнительные линейные РЧ-воздействия в левом и правом предсердии. После процедуры проводилось наблюдение пациентов в условиях реанимационного отделения в течении 12 часов.

### 2.1.2 Наблюдение пациентов

Для подавления ранних рецидивов аритмии назначалась антиаритмическая терапия минимум на 3 месяца после выполнения процедуры. В дальнейшем при отсутствии аритмии препараты отменялись. Эффективность КА оценивалась через три месяца (из анализа исключался «слепой период») после выполнения процедуры. При дальнейшем рецидивировании аритмии проводилось изменение медикаментозной терапии, при неэффективности выполнялись повторные КА.

Пациенты наблюдались амбулаторно на протяжении 12 месяцев после КА. Методами регистрации рецидивов были ЭКГ и суточное мониторирование ЭКГ, выполнявшиеся через 1,3,6 и 12 месяцев. При этом, как рецидивы расценивались приступы ФП, возникшие спустя 3 месяца после интервенционного лечения. Как рецидив расценивались документально подтвержденные приступы ФП длительностью более 30 секунд.

У всех пациентов выполнялась оценка КЖ согласно опроснику AF-QoL [106], разработанному специально для популяции больных с ФП, до оперативного лечения и через 12 месяцев после операции. Стандартизированный опросник AF-QoL представлен в таблице №1.

**Таблица 1 - Опросник AF-QoL.**

	Абсолютно верно				Абсолютно неверно
<b>Психологические параметры</b>					
Я вижу свое будущее негативным	1	2	3	4	5
Я ощущаю подавленность (депрессию), когда чувствую себя усталым	1	2	3	4	5
Я боюсь неожиданного быстрого сердцебиения	1	2	3	4	5
Я чувствую себя подавленным, когда думаю, что мое заболевание на всю жизнь	1	2	3	4	5

Я боюсь появления боли или развития сердечного приступа	1	2	3	4	5
Больше всего меня беспокоит бессилие, которое я ощущаю во время быстрого сердцебиения	1	2	3	4	5
Я боюсь, что моя болезнь приведет к осложнениям	1	2	3	4	5
<b>Физические параметры</b>					
Когда я выполняю физическую нагрузку (бег, игра в теннис, плавание и т.п.) я чувствую себя более усталым, чем обычно	1	2	3	4	5
Я прекратил все физические упражнения	1	2	3	4	5
Когда я хожу более получаса, я чувствую себя усталым и должен отдохнуть	1	2	3	4	5
Я чувствую усталость, когда иду быстро	1	2	3	4	5
Мне тяжело выходить на улицу и выполнять любые действия	1	2	3	4	5
Меня заботит то, что я не могу вести активную жизнь; я хочу быть активным, но мое тело не позволяет	1	2	3	4	5
Моя болезнь снизила качество моей жизни	1	2	3	4	5
До момента, как я узнал о своей болезни, я был более жизнеспособным	1	2	3	4	5
<b>Параметры сексуальной активности</b>					
Лечение повлияло на мою сексуальную активность	1	2	3	4	5
Мои сексуальные отношения стали более редкими	1	2	3	4	5
Я боюсь, что мое сердце может остановиться во время сексуальных отношений	1	2	3	4	5

1: «Абсолютно верно», 2: «Скорее верно», 3: «И верно, и неверно», 4: «Скорее неверно», 5: «Абсолютно неверно»

Учитывая, что в данный раздел включались пациенты с начала 2014 г, оценка клинических проявлений аритмии проводилась по немодифицированной шкале EHRA:

1-отсутствие симптомов

2-легкие симптомы, нормальная повседневная деятельность не нарушена

3-серьезные симптомы, повседневная деятельность затруднена

4-инвалидизирующие симптомы, нормальная повседневная деятельность прекращена.

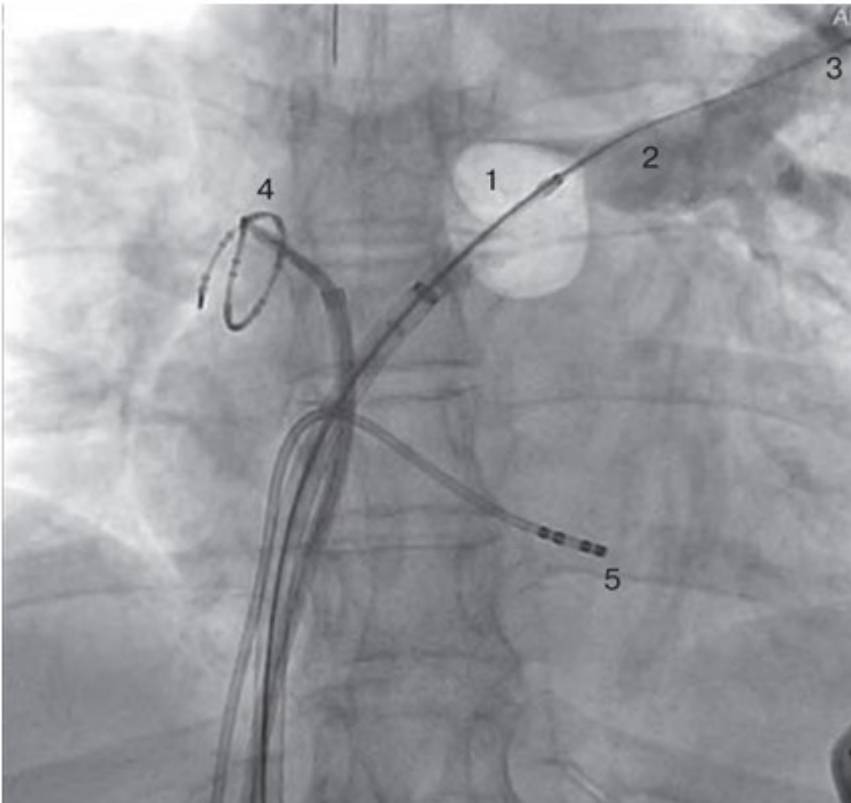
## **2.2 Группа криобаллонной аблации**

В исследование вошли данные первого национального опроса по КБА, проводимого ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2014-2015 году под эгидой Российского кардиологического общества. В данном исследовании приняли участие и предоставили свои данные 14 центров, применяющие технологию криоаблации для изоляции ЛВ. В данные центры были направлены два опросника основной и дополнительный - в случае, если центр сообщал о наличии послеоперационных осложнений. Основной опросник состоял из 8 разделов: 7 вопросов - описание опыта центра в КА; 8 - опыт КБА; 28 - техника КБА; 8 - послеоперационное ведение пациентов; 6 – периоперационная антикоагуляция; 3 - эффективность КБА; 9 - осложнения; 5 - характеристика рецидивов и повторные аблации. Каждый из центров предоставил данные о пациентах, которым была выполнена однократная процедура КБА по поводу симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП, резистентной более чем к 1 антиаритмическому препарату.

### 2.2.1 Методика криобаллоной аблации

Всем пациентам вмешательство выполнялось под местной анестезией, под контролем флюороскопической навигации, в условиях легкой седации. Трансвенозный доступ осуществлялся путем выполнения пункции правой и\или левой бедренной вены, правой подключичной вены по методике Seldinger.

После позиционирования диагностического катетера в устье коронарного синуса выполнялась трансептальная пункция (игла Brockenbough, SJM, США). В нескольких центрах применяли УЗ-контроль трансептальной пункции, с использованием чрезпищеводной или внутрисердечной эхокардиографии (ультразвуковой катетер AccuNav, BiosenseWebster, США), при наличии доступного оборудования. Количество выполненных трансептальных пункций зависело от использования дополнительного циркулярного диагностического катетера Achieve (Medtronic, США), который применялся для осуществления контроля блока проведения в ЛВ. В центрах, где применяли этот катетер, операторы выполняли один трансептальный доступ. Во всех центрах применялся криобаллонный катетер 1-ого поколения ArcticFront (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), так как до 2015г баллон 2-ого поколения не был доступен в Российской Федерации. Баллонный катетер вводился в ЛП через 14-F управляемый трансептальный интродьюсер (FlexCath, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) (Рис. 5). Положение баллонного катетера верифицировалось путем ангиографического контрастирования ЛВ, в которой он был позиционирован. Применялись баллонные катетеры с диаметром 28 мм (в 13 центрах) или 23 мм (в одном центре). Конечной точкой КБА была электрическая изоляция всех ЛВ. При необходимости выполнялись дополнительные аблации с использованием РЧ-энергии; точечные криоапликации не наносились. Линейных аблации в ЛП не проводилось.



**Рисунок 5.** *Позиционирование баллонного катетера в верхней левой ЛВ.Прямаяпозиция. 1- баллонный катетер, 2- левая верхняя ЛВ, 3- проводник, позиционированный глубоко в вене, 4 - циркулярный диагностический электрод Lasso, позиционированный в правой нижней ЛВ, 5 — диганостический электрод, позиционированный в коронарном синусе.*

В дальнейшем осуществлялось амбулаторное наблюдение пациентов. Рецидивы аритмии документировались в соответствии с локальными протоколами, принятыми в каждой клинике: с помощью ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ (каждые 1-6 месяцев), имплантации подкожного монитора ЭКГ.

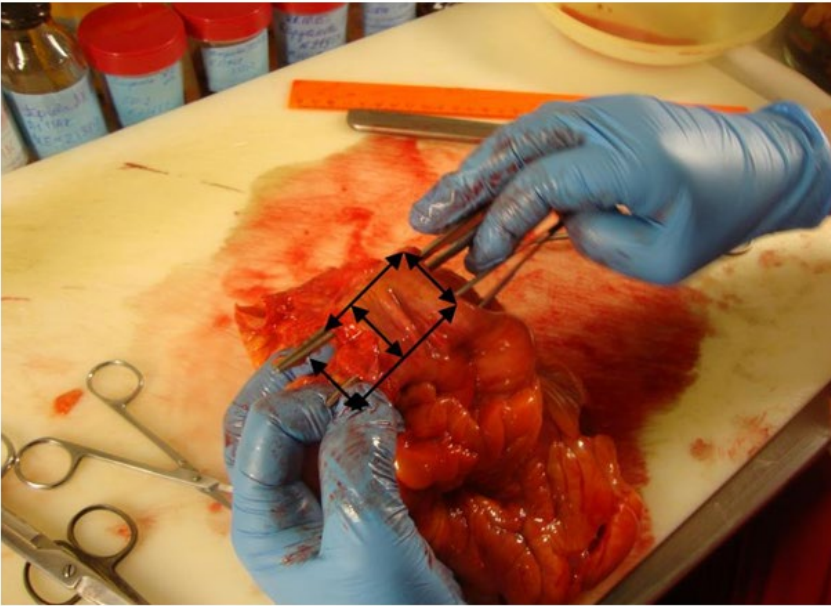
Оценка результатов КБА проводилась через 6 месяцев после однократной процедуры аблации. Дополнительный анализ отсутствия рецидивов аритмии через 12 месяцев проводился отдельно, когда информация была доступна.

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

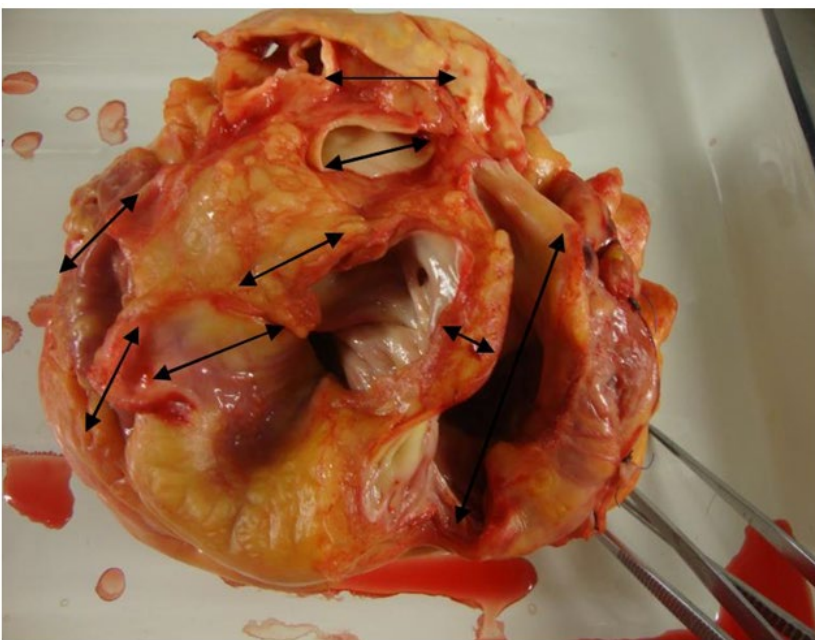
Материалом исследования послужили данные истории болезни (анамнез жизни и заболеваний, ЭКГ, ЭХО-КГ) и результатов вскрытия 41 пациента, умерших в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в возрасте от 43 до 88 лет; 23 мужчин и 18 женщин. Из них 28 пациентов страдали ИБС (основная группа, 15 мужчин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

### **2.3.1 Органометрический анализ**

Проводилась органометрия сердца с определением его веса, диаметра устьев ЛВ, высоты мышечных муфт ЛВ, дистанции между верхними, нижними, правыми, левыми ЛВ, толщины стенки ЛП, между верхними, нижними ЛВ и в центральной точке задней стенки ЛП, 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) (рис 6,7,8). Из тех же зон забирались фрагменты миокарда для гистологического исследования.



**Рисунок 6.** Задняя стенка ЛП, устья ЛВ: схема измерений при органомерии ЛП и забора материала для гистологических препаратов.



**Рисунок 7.** Предсердия, вид сверху. Схема измерений и забора материала для гистологических срезов.





**Рисунок 8.** Правое предсердие, схема измерений при органомерии (от устья КС до устьев полых вен, дистанция между полыми венами).

### 2.3.2 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Фрагменты тканей фиксировались в 10% растворе формалина. После обезвоживания образцов в спиртах 60-90°, 3 сменах в 96-процентном этаноле, смеси этанола/ксилола, затем ксилола/парафина при 56°C гистологические препараты заливались парафином. Выполнялись серийные срезы. При этом использовали санный микротом Leica с многоразовыми лезвиями. Затем гистологические срезы толщиной 2-3 мкм окрашивались гематоксилином с эозином и по ван Гизону. Тканевые препараты изучались с помощью световой микроскопии на микроскопе Leica DM 1000. В 27 случаях у пациентов с ИБС проводилось иммуногистохимическое исследование зоны устья коронарного синуса с антителами к S100, M1 мускариновым рецепторам,  $\alpha 1\text{B}$  адренергическим рецепторам, тирозингидроксилазе, холинацетилтрансферазе.

Иммуногистохимические препараты готовились в течение 48 часов с антителами к: S100 (поликлональное кроличье антитело фирмы DakoCytomation в разведении 1:800), M1 мускариновым рецепторам (поликлональное кроличье антитело фирмы Abcam в разведении 1:500),  $\alpha$ 1B адренергическим рецепторам (поликлональное кроличье антитело фирмы Abcam в разведении 1:500), тирозингидроксилазе (поликлональное кроличье антитело фирмы Abcam в разведении 1:500), холинацетилтрансферазе (поликлональное овечье антитело фирмы Abcam в разведении 1:50). Для овечьего первичного антитела применялись вторичные овечьи антитела HRP-DAB System Cell and Tissue Staining Kit (R and D Systems a bio-technebrand). Схема приготовления иммуногистохимических препаратов сводилась к следующим этапам:

1. Срезы помещались в термостат с температурой 56°C на 20 минут.
2. Депарафинизация парафиновых срезов проходила в ксилоле, в абсолютном спирте и 96° этиловом спирте.
3. Затем срезы переносились в Трис-буфер
4. Срезы помещались в 3% раствор перекиси водорода (5 минут при 6°C).
5. Проводилось промывание в дистиллированной воде
6. Тканевые образцы обрабатывались в водяной бане Thermo в ЭДТА (pH 9,0; для S100 - в цитратном буфере (pH 6,0)).
7. Промывание в Трис-буфере с Tween 20 проводилось дважды (по 5 минут).
8. Инкубация с первичными антителами шла 30 минут при температуре 23°C.
9. Затем срезы промывались в Трис-буфере с Tween 20
10. Помещались в EnvisionMouse/Rabbit на 30 мин при 23°C.
11. Промывание в Трис-буфере с Tween 20 проводилось дважды.
12. При комнатной температуре выполнялась реакция с DAB под контролем микроскопа Leica DM 1000.
13. Срезы промывались дистиллированной водой.
14. Ядра докрашивались гематоксилином (2 мин).
15. Препараты заключались в среду Diamount (Diapath).

Для овечьего антитела Cholineacetyltransferase использовался отдельный протокол:

1. Реакция с перекисью водорода (из набора HRP-DAB System) 5 минут при комнатной температуре
2. Промывание в Трис-буфере
3. Инкубация с SerumBlockingReagent D
4. Инкубация с AvidinBlockingReagent
5. Промывание в Трис-буфере
6. Инкубация с BiotinBlockingReagent D (15 минут при комнатной температуре)
7. Промывание в Трис-буфере
8. Инкубация с первичными антителами (30 минут при комнатной температуре).
9. Промывание в Трис-буфере
10. Инкубация с вторичными антителами (30 мин при комнатной температуре).
11. Промывание в Трис-буфере
12. Реакция с HSS-HRP
13. Реакция с DAB
14. Промывание в дистиллированной воде (3 мин).
15. Подкрашивание ядер гематоксилином (2 мин). Заключение в среду Diamount (Diapath).

Проводилась морфометрия гистологических и иммуногистохимических препаратов 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.

## **2.4 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 применением 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  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### Результаты

#### 3.1 Клинический раздел. Группа радиочастотной абляции

В группу РЧА было включено 78 пациентов (36 женщин (46%), 42 мужчины (54 %)). При этом средний возраст женщин составил  $58,3 \pm 7,2$  лет, тогда как средний возраст мужчин -  $54,0 \pm 9,1$  года. Длительность анамнеза ФП у женщин была статистически значимо больше, чем у мужчин (медиана 3.5 лет против 2,2 лет, соответственно).

Отдельно необходимо отметить, что при выделении двух возрастных групп до 60 лет и  $\geq 61$  лет, отмечалось, что группу пациентов в возрасте менее 60 лет составляют преимущественно мужчины (62,5%). При этом среди мужчин отмечено 4 (10%) пациента с длительно персистирующей формой ФП. Группу пациентов старше 60 лет составили 42% мужчин и 58% женщин. У 23% из них отмечалась персистирующая форма ФП. Длительно персистирующая форма ФП наблюдалась у 5% женщин.

Среди сопутствующей патологии преобладала гипертоническая болезнь (82%) пациентов. Перенесенные коронарные вмешательства в анамнезе имели 14% пациентов. 6% пациентов страдали хронической сердечной недостаточностью III ФК (NYHA). 0% женщин и у 32% мужчин имели ожирение I-II степени. В 10 случаях отмечался компенсированный сахарный диабет тип 2: у 7 женщин и 3 мужчин. Клинические характеристики пациентов представлены в Таблице №2.

**Таблица 2 - Клинические характеристики пациентов**

Пациенты (N)	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.*

До выполнения КА женщины имели более выраженную симптомность ФП согласно классификации EHRA score: у 76 % женщин степень клинических проявлений составила III. Мужчины в 52% случаев имели степень клинических проявлений II, в 48% случаев-III. КЖ до оперативного лечения у женщин было статистически значимо ниже, чем у мужчин, в частности, по психологическому параметру (15,9 у женщин против 19,9 у мужчин;  $p < 0,05$ ) (рис.9). При этом отмечалась обратная корреляционная связь выраженности клинических проявления и психологических показателей КЖ ( $r = -0,03$ ,  $p < 0,05$ ).

Статистически значимых различий в параметрах КЖ в исследуемых возрастных группах не было выявлено.

### **3.1.1 Особенности проведения катетерной аблации**

Дополнительно 9 (25%) женщинам выполнялась линейная аблация кавотрикуспидального истмуса, 6 (15%) - аблация перитмитрального трепетания предсердий, у 8 (23%) выполнялись дополнительные линейные воздействия по крыше ЛП, а у 1 (3%) - изоляция верхней полой вены. У 7 (16%) мужчин выполнялись воздействия по крыше и задней стенке ЛП, в 2 (4%) случаев –

изоляция верхней полой вены, в 13 (32%) - абляция КТИ, в 3 (8%) – абляция митрального перешейка.

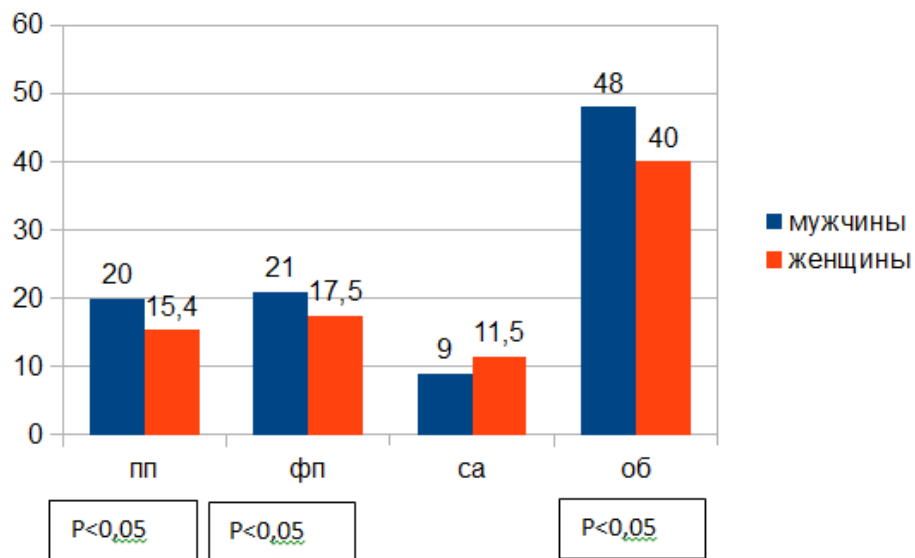
### 3.1.2 Эффективность

Общая эффективность КА через 12 месяцев после выполнения однократного интервенционного лечения составила 70%. Эффективность для мужчин через 12 месяцев - 78%, для женщин — 58% ( $p < 0,05$ ). Среди женщин с рецидивом у двух пациенток отмечалась персистирующая форма ФП, у остальных — пароксизмальная. Эффективность катетерного лечения в возрастной группе менее 60 лет составила 75%, а в группе старше 60 лет - 65%.

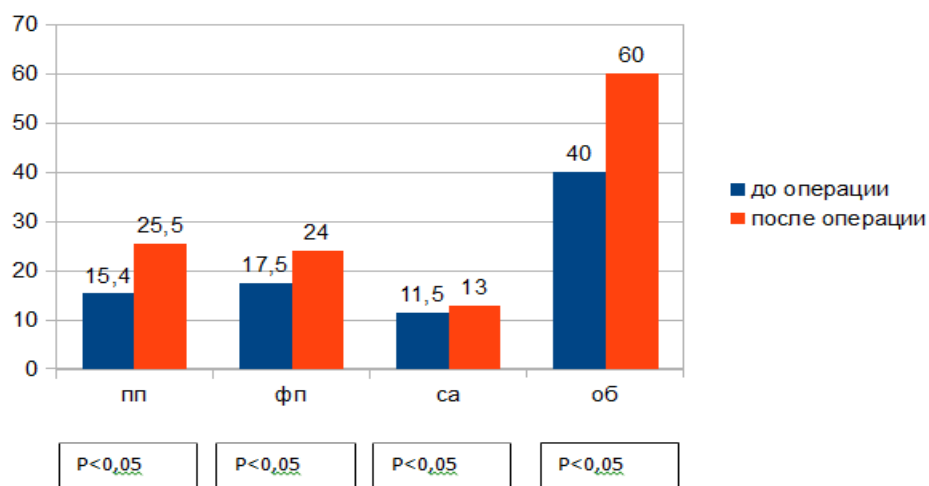
Клинические факторы (форма ФП, анамнез типичного трепетания, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, фракция выброса левого желудочка, диаметр ЛП) не имели ассоциации с наличием рецидива аритмии ( $p > 0,05$ ). Также проведение дополнительных абляций 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 ( $\chi = 5,2$ ,  $p < 0,05$ ).

При аналогичном анализе влияния дополнительных линий абляции (абляция митрального истмуса, изоляция верхней полой вены, изоляция задней стенки ЛП), выполненных во время процедуры, не получено данных об их взаимосвязи с рецидивом аритмии ( $\chi = 0,435$ ,  $p = 0,51$ ).

У всех пациентов без рецидивов аритмии через 1 год после однократной процедуры отмечалось значительное улучшение параметров КЖ., а так же отсутствие проявлений ФП (EHRA score – 1), Отмечалось увеличение психологического параметра КЖ у женщин с  $15,4 \pm 3,5$  до  $25,5 \pm 5,4$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 10), у мужчин с -  $20 \pm 4,4$  до  $23 \pm 4,8$  баллов ( $p < 0,05$ ) (рис.11). При этом значимых различий в параметрах КЖ между мужчинами и женщинами выявлено не было.

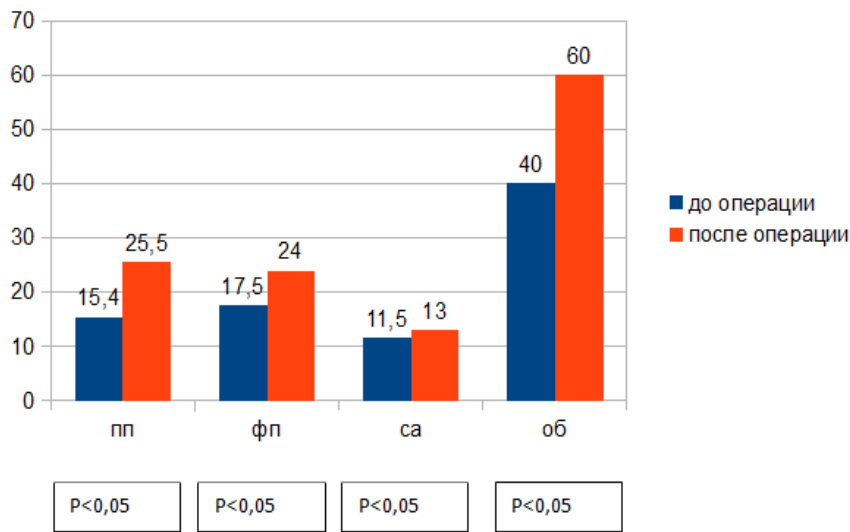


**Рисунок 9.** Качество жизни у пациентов до интервенционного лечения. (ПП— психологический параметр, ФП -физический параметр, СА- сексуальная активность, ОБ - общий балл)



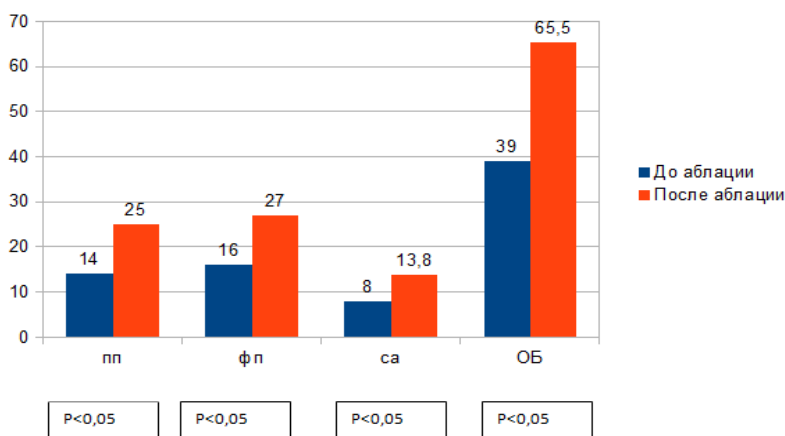
**Рисунок 10.** Качество жизни у женщин до и после интервенционного лечения. (ПП— психологический параметр, ФП -физический параметр, СА- сексуальная активность, ОБ - общий балл)





**Рисунок 11.** Динамика качества жизни мужчин до и после интервенционного лечения (ПП — психологический параметр, ФП -физический параметр, СА- сексуальная активность, ОБ -общий балл).

При анализе параметров качества жизни у пациентов с рецидивом аритмии так же отмечалось увеличение общего балла с  $39 \pm 8,8$  до  $65,5 \pm 11,2$  ( $p < 0,05$ ). (рис. 12).



**Рисунок 12.** Динамика параметров качества жизни в группе пациентов с рецидивами ФП (ПП - психологический параметр, ФП -физический параметр, СА- сексуальная активность, ОБ -общий балл)

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) ( $P>0.05$ ). Всем пациентам выполнялась длительная компрессия области пункции под контролем ультразвукового дуплексного сканирования. Ни одному пациенту не потребовалась хирургическая коррекция данного осложнения.

Следует упомянуть о единственном случае развития серьезного послеоперационного осложнения - интраоперационном развитии гемоперикарда, которое сформировалось у одной пациентки из всей выборки в результате длительногo воздействия в области верхнего полюса правой верхней легочной вены. Для коррекции данного осложнения было выполнено дренирование перикардиальной полости. После поставки перикардиального дренажа было однократно эвакуировано около 200 мл геморрагического отделяемого. В дальнейшем поступление крови в перикардиальную полость прекратилось. Контроль осуществлялся наблюдением отделяемого по дренажу, также выполнением трансторакальной ЭХОКГ через 1, 3, 6 и 12 часов после дренирования перикардиальной полости.

В течение первого года наблюдения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не отмечалось. Летальных исходов в течение первого года также не зафиксировано.

### **3.2 Клинический раздел. Группа криобаллоной аблации**

Однократная КБА была выполнена у 457 пациентов (273 мужчины (56,3%); 184 женщины; средний возраст —  $54,8 \pm 5,4$  лет). У 428 (94%) пациентов ФП была пароксизмальной, у 29 (6%) — персистирующей. Средний срок госпитализации составил 3 дня (IQR: 3; 4). Регулярное динамическое наблюдение пациентов проводилось в 11 центрах. Рецидивы аритмии документировались с помощью имплантации подкожного ЭКГ-монитора проводилась в 2 центрах (у 60% и 13% пациентов); рутинное применение ЭКГ и Холтеровского мониторирования (каждые 1-6 месяцев) выполнялось во всех центрах. В 9 центрах осуществлялся удаленный мониторинг пациентов (дополнительные звонки каждые 3, 6 или 12 месяцев).

Свобода от рецидивов аритмии наблюдалась у 63,9% пациентов с пароксизмальной формой ФП (без применения антиаритмической терапии, с учетом 3-месячного слепого периода). КБА персистирующей формы ФП выполняли только в 2 центрах. Эффективность КБА в этих центрах составила 66,7% и 50%.

В 6 центрах проводилось наблюдение пациентов сроком более 12 месяцев. Отсутствие аритмии наблюдалось у 64,1% (50-75,8%) пациентов. В одном из 2х центров, где имплантировались подкожные ЭКГ-мониторы, эффективность КБА составила 66% через 12 месяцев. Ритмичные предсердные тахикардии в качестве рецидива были отмечены у 18 (4%) пациентов, при этом у 11 (2,4%) из них, в конечном итоге, было верифицировано типичное трепетание предсердий. Левопредсердные тахикардии были документированы у 6 (1,3%) пациентов, у 1 (0,2%) из них – предсердная «re-entry» тахикардия.

У 25 пациентов (7,1% пациентов из 12 центров) были выполнены повторные процедуры; во всех случаях повторная изоляция легочных вен выполнялась РЧ-током.

### **3.2.1 Нежелательные события, связанные с КБА**

Серьезные осложнения возникли у 7 (1,5%) пациентов. Интраоперационный гемоперикард развился у 4 пациентов, что потребовало выполнения чрезкожного дренирования перикардальной полости. Острое нарушение мозгового кровообращения возникло у 2 пациентов. При этом только у одного пациента сформировались стойкие неврологические нарушения. У другого пациента произошел полный регресс симптоматики. Длительный парез правого диафрагмального нерва (более 6 месяцев) сформировалось у 1 пациента. Малые нежелательные события возникли у 37 (8%) пациентов: перикардальный выпот – 1 (0,2%), транзиторная дисфункция диафрагмального нерва – 23 (5%), транзиторное кровохарканье – 5 (1%), сосудистые осложнения – 8 (1,8%). У 5 пациентов с кровохарканьем симптомы спонтанно регрессировали в течение 2 суток. При этом не было выявлено специфической причины этого осложнения. Общее количество

нежелательных событий было выше у женщин, чем у мужчин (12% против 4,9%;  $p < 0,05$ ), в основном, за счет более высокой частоты формирования потпункционных гематом (1,7% у женщин против 0% у мужчин,  $p < 0,05$ ). В течении первых 3 месяцев после КБА не было выявлено летальных исходов.

### 3.3 Морфологический раздел

По результатам проведенного исследования в общей выборке пациентов существенных различий по сопутствующей патологии и возрасту между мужчинами и женщинами не было выявлено (средний возраст мужчин -  $63 \pm 15$  лет, женщин -  $66 \pm 13$ ;  $p = 0,4$ ). Однако, по данным ЭКГ у женщин были статистически достоверно короче сегмент PQ и QRS. В данной выборке также можно отметить, что у женщин больше фракция выброса ( $53,61 \% \pm 2,91$  против  $34,21 \% \pm 2,99$ ) (таблица №3).

**Таблица 3 - Клинические характеристики пациентов**

Характеристика	Мужчины (n=23)	Женщины (n=18)
Возраст, лет	$63 \pm 15$	$66 \pm 13$
Ишемическая болезнь сердца, кол-во	15	13
Острый инфаркт миокарда, кол-во	14	9
Соединительно-тканная дисплазия, кол-во	2	1
Ревматическая болезнь сердца, кол-во	1	2
Дилатационная кардиомиопатия, кол-во	2	0

Миокардит/эндокардит, кол-во	2	0
Фибрилляция предсердий, кол-во	7	8
Другая патология, кол-во	1	4
ФВ, %	34,21±2,99*	53,61±2,91*
PQ, мс	197,6±12,3*	153,5±6,9*
QRS, мс	111±6,2*	95,833±6,8*
QT, мс	391,67±26,06	398±16,03

«\*» - статистически достоверное различие параметров у мужчин и женщин ( $p < 0,05$ )

### 3.3.1 Анализ органометрических показателей

Было выявлено, что у мужчин статистически значимо 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 (Таблица 4).

В группе с ФП было выявлено, что дистанция от устья коронарного синуса до верхней полой вены статистически значимо больше, чем в группе пациентов без ФП ( $6,9 \pm 0,21$  мм против  $6,17 \pm 0,03$  мм,  $p < 0,05$ ). У этих пациентов была обнаружена значимая 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 ЛВ, дистанцией между верхними ЛВ, дистанцией между нижними и верхними ЛВ, а также дистанцией от устья коронарного синуса до верхней полой вены ( $r > 0,6$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 4 - Органометрические показатели предсердий у мужчин и женщин

Зоны измерений	Мужчины (n=23)	Женщины (n=18)	Результаты сравнения
Вес сердца, гр	600,065±24,30	472,83±23.7	p>0,05
Высота мышечной муфты верхней левой ЛВ, см	0,695±0,09	0,4667±0,11	p>0,05
Диаметр устья верхней правой ЛВ, см	1,43±0,09	1,375±0,12	p>0,05
Высота мышечной муфты верхней правой ЛВ, см	0,4±0,11	0,28 ±0,06	p>0,05
Диаметр устья нижней левой ЛВ, см	1,25±0,097	1,1±0,07	p>0,05
Высота мышечной муфты нижней левой ЛВ, см	0,51 ±0,11	0,343±0,04	p>0,05
Диаметр устья нижней правой ЛВ, см	1,31±0,13	1,43±0,1	p>0,05
Высота мышечной муфты нижней правой ЛВ, см	0,477 ±0,063	0,355±0,06	p>0,05

<b>Зоны измерений</b>	<b>Мужчины (n=23)</b>	<b>Женщины (n=18)</b>	<b>Результаты сравнения</b>
Дистанция между устьями верхних ЛВ, см	5,08 ±0,42	3,889±0,3	p>0,05
Дистанция между устьями нижних ЛВ, см	4,53±0,34	3,6±0,2	P<0,05*
Дистанция между устьями верхних и нижних ЛВ, см	2,655±0,22	2,14±0,12	p>0,05
Дистанция между устьями правых ЛВ, см	2,375±0,34	1,755 ±0,15	p>0,05
Дистанция между устьями левых ЛВ, см	1,915±0,35	1,156 ±0,15	p>0,05
Толщина стенки между устьями верхних ЛВ см	0,227 ±0,04	0,155 ±0,01	p>0,05
Толщина стенки между устьями нижних ЛВ, см	0,171 ±0,02	0,124 ±0,01	P<0,05*
Толщина стенки между устьями верхних и нижних ЛВ, см	0,176 ±0,01	0,14±0,01	p>0,05
Дистанция между верхней и нижней ПВ, см	6,21±0,25	6,055 ±0,35	p>0,05

<b>Зоны измерений</b>	<b>Мужчины (n=23)</b>	<b>Женщины (n=18)</b>	<b>Результаты сравнения</b>
Толщина стенки ПП между верхней и нижней полыми венами, см	0,113 ±0,01	0,0989±0,01	P>0,05
Диаметр устья коронарного синуса, см	1,165±0,08	1,11 ±0,06	P>0,05
Дистанция между коронарным синусом и ВПВ, см	6,857 ±0,21	6,044 ±0,03	p<0,05*
Дистанция между коронарным синусом и нижней полый веной, см	2,755±0,265	2,844 ±0,25	p>0,05
Толщина заднего перешейка МПП, см	0,53±0,05	0,427 ±0,03	p>0,05

«\*» - статистически достоверное различие параметров у мужчин и женщин (p <0,05)

### **3.3.2 Результаты гистологического исследования**

Гистологическое исследование показало, что при ФП во всех исследуемых зонах определяется мелкоочаговый, периваскулярный и/или перимускулярный кардиосклероз, при дилатационной кардиомиопатии и ревматических пороках сердца - «фиброз-оплетку», а при ИБС – периваскулярный фиброз. Крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз не был выявлен ни в одном случае. При



сравнительном анализе 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 ЛВ (Таблица №5).

**Таблица 5 - Относительная площадь фиброза и липоматоза в различных зонах предсердий у мужчин и женщин**

<b>Фиброз/липоматоз в зонах измерений</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>p</b>
Фиброз между устьями верхних легочных вен, %	12,07±1,1	13,2±1,77	p>0,05
Липоматоз между устьями верхних легочных вен, %	3,3±1,47	4,43±1,37	<b>P&lt;0,05</b>
Фиброз между устьями нижних легочных вен, %	11,5±1,10	11,6±1,66	p>0,05
Липоматоз между устьями нижних легочных вен, %	2,07±1,18	0,67±0,32	p>0,05
Фиброз между устьями верхних и нижних легочных вен, %	11,9±1,42	11,52±1,31	p>0,05
Липоматоз между устьями верхних и нижних легочных вен, %	1,85±0,79	1,74±0,55	p>0,05
Фиброз между устьями верхней и нижней полых вен, %	23,63±2,9	19,17±3,04	<b>P&lt;0,05</b>
Липоматоз между устьями верхней и нижней полых вен, %	15,9±2,35	17,19±3,19	p>0,05
Фиброз в зоне устья коронарного синуса, %	14,6±1,69	13,76±1,35	p>0,05
Липоматоз в зоне устья коронарного синуса, %	7,16±1,83	6,50±2,62	<b>P&lt;0,05</b>

<b>Фиброз/липоматоз в зонах измерений</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>p</b>
Фиброз в заднем перешейке межпредсердной перегородки, %	10,8±1,19	11,30±1,10	p>0,05
Липоматоз в заднем перешейке межпредсердной перегородки, %	8,4±2,55	6,67±1,53	p>0,05

Максимальное количество ганглиев на площадь препарата у женщин определялось между верхними и нижними ЛВ, а у мужчин - в зоне устья коронарного синуса (рисунок 13) и между нижними ЛВ, в то время как достоверных различий между мужчинами и женщинами по максимальной плотности распределения нервных волокон не было (Таблица №6). Наименьшее количество ганглиев на площадь препарата, как у мужчин, так и у женщин, отмечалось 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 синоатриального 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 количеством жировой ткани:  $r = -0,5$ ;  $p < 0,05$ . Соотношение фиброзной ткани к жировой у мужчин составляло 1:2,5, а у женщин 1:4,6 ( $p=0,043$ ).

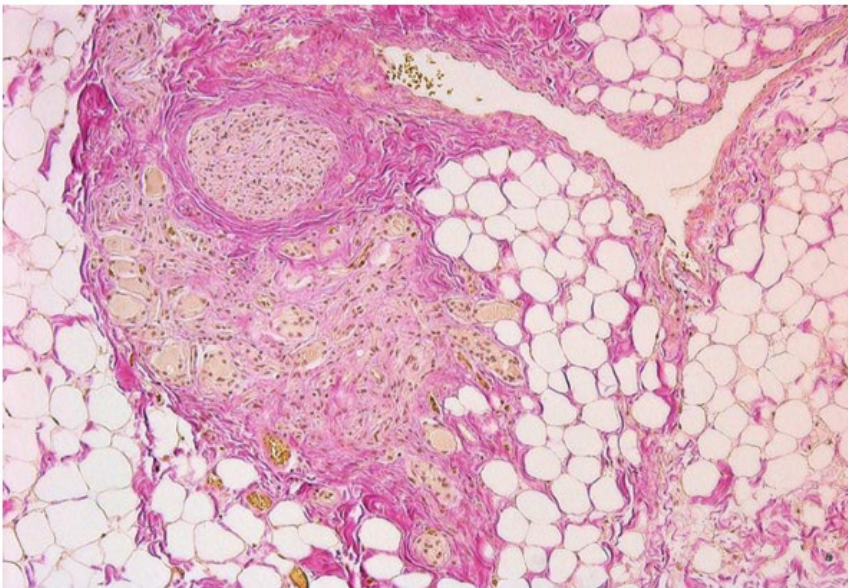
В группе пациентов с ФП относительная площадь фиброзной ткани была статистически значимо больше между нижними легочными венами, чем у пациентов без ФП ( $14,6 \pm 1,8$  мм<sup>2</sup> против  $9,8 \pm 0,9$  мм<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ).

При этом количество нервных волокон и ганглиев на площадь препарата во всех 23 исследованных зонах не отличалась от таковой у пациентов без фибрилляции предсердий.

В общей выборке была выявлена положительная корреляционная связь между ФВ и количеством нервных волокон на площадь препарата в устье

коронарного синуса и верхней правой ЛВ ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ), а также отрицательная корреляционная связь между массой сердца и количеством нервных волокон на площадь препарата в зоне между верхними ЛВ ( $r = - 0,03$ ,  $p < 0,05$ ) и относительной площадью жировой клетчатки между верхними ЛВ ( $r = - 0,034$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечалась положительная корреляционная связь между количеством нервных волокон и количеством ганглиев на площадь препарата ( $r = 0,53$ ,  $p < 0,05$ ).

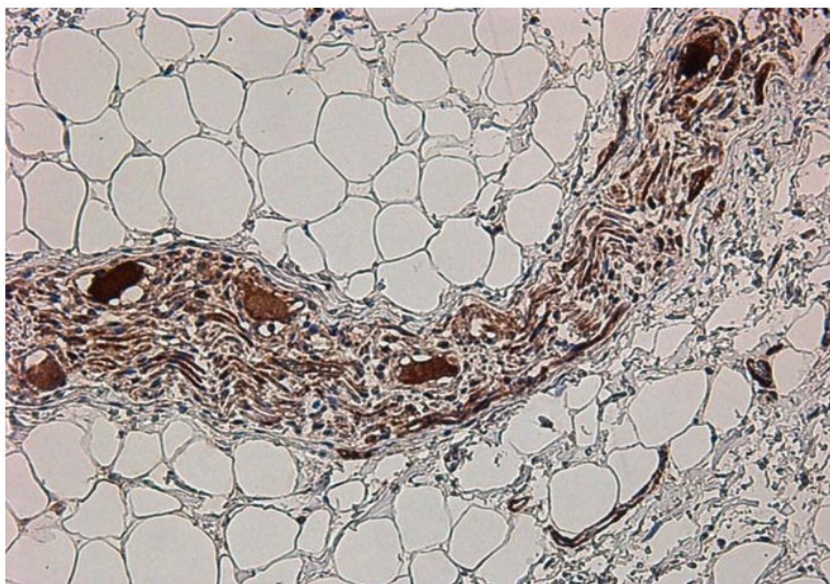
Не было выявлено связи плотности нервных волокон и ганглиев с возрастом, количеством фиброзной и жировой ткани.



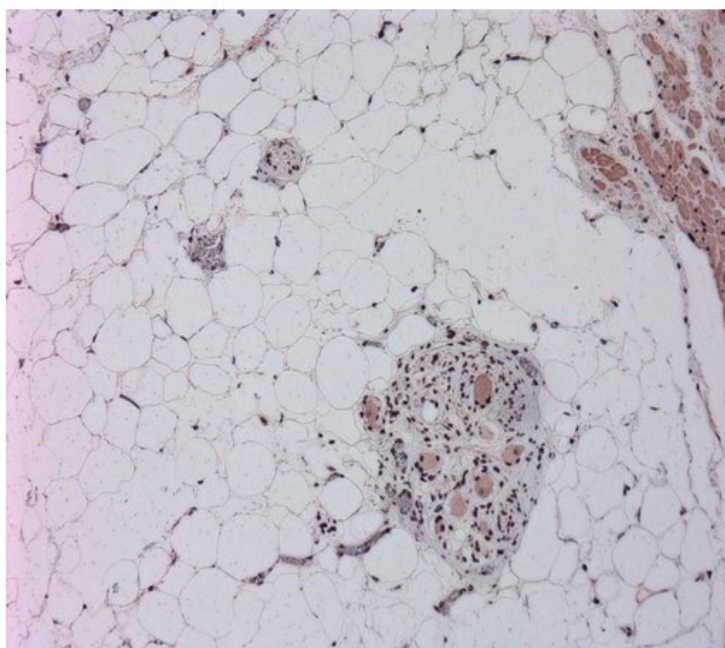
**Рисунок 13.** *Нервный ганглий в зоне устья коронарного синуса. Окраска гематоксилин-эозин,  $\times 100$ .*

### 3.3.3 Анализ иммуногистохимических данных

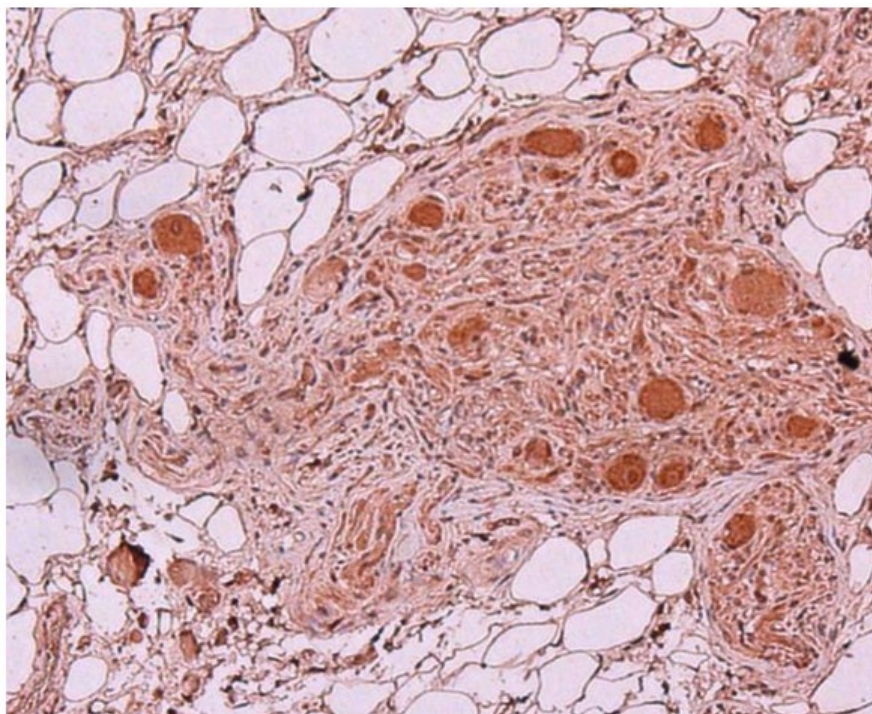
Учитывая то, что максимальное количество нервных волокон и ганглиев на площадь препарата отмечалось в зоне устья коронарного синуса и между ЛВ, иммуногистохимическое исследование было проведено именно в этих зонах (рис. 14, 15, 16).



**Рисунок 14.** *Экспрессия M1- мускариновых рецепторов*



**Рисунок 15.** *Экспрессия тирозингидроксилазы*



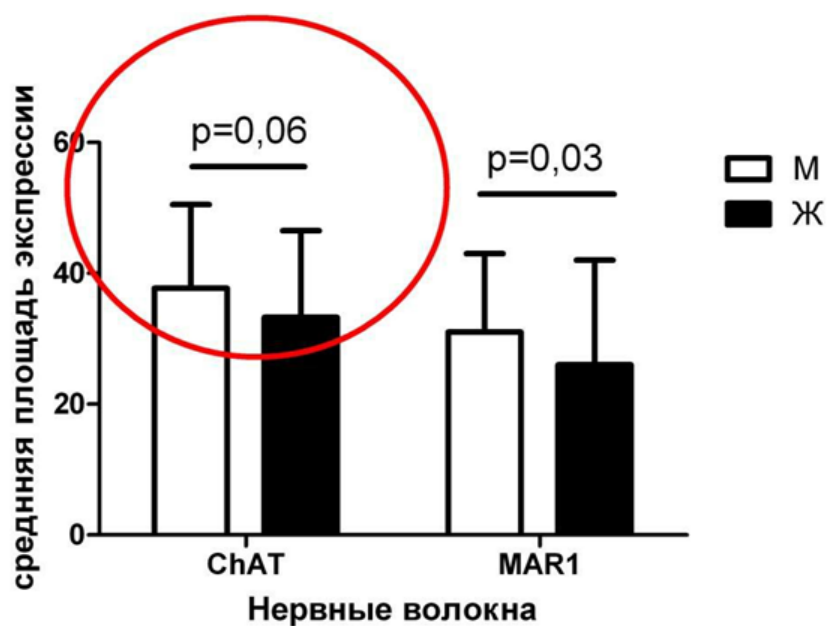
**Рисунок 16.** Экспрессия холинацетилтрансферазы

Средняя площадь экспрессии М1-мускариновых рецепторов в нервных волокнах у мужчин была  $31,0 \pm 12,1$  % и статистически значимо отличалась от площади экспрессии у женщин —  $26,9 \pm 16,6$  %;  $p=0,03$ . При этом площадь экспрессии в ганглиях не различалась (мужчины:  $27,2 \pm 9,1$  %; женщины:  $26,1 \pm 14,8$  %,  $p=0,7$ ).

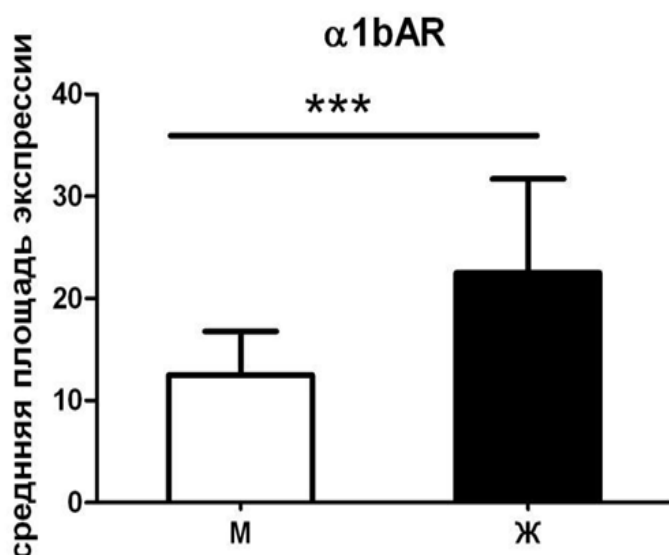
Средняя площадь экспрессии холинацетилтрансферазы в нервных волокнах у мужчин была  $37,8 \pm 12,7$  % и значимо не отличалась от женщин —  $33,3 \pm 13,2$  %;  $p=0,06$ . В нервных ганглиях экспрессия холинацетилтрансферазы у мужчин и женщин также значимо не различалась (мужчины  $37,4 \pm 9,5$ ; женщины:  $42 \pm 10,8$  %,  $p=0,2$ ) (рис. 17).

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

22,5±9,2%; мужчины: 12,5±4,3%,  $p < 0,001$ ) (рис. 18).



**Рисунок 17.** Средняя площадь экспрессии холинацетилтрансферазы и M1-мускариновых рецепторов у мужчин и женщин. Красным кругом различия в экспрессии холинэргических рецепторов у мужчин и женщин, однако статистически достоверно.



**Рисунок 18.** Площадь экспрессии α1В адренергических рецепторов у мужчин и женщин. \*\*\*-статистически достоверное различие ( $p < 0,02$ ).

Средняя площадь экспрессии тирозингидроксилазы в нервных волокнах и ганглиях у мужчин и женщин значимо 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, экспрессирующих S100 и средней относительной площадью жировой ткани в устье коронарного синуса (мужчин:  $r = 0,85$   $p < 0,05$ ; женщин:  $r = 0,7$ ,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 6 - Распределения нервных волокон и ганглиев (сравнение между мужчинами и женщинами) (ед/мм<sup>2</sup>)**

<b>Зона измерений</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>p</b>
Верхняя левая ЛВ (ганглии)	0,001±0,005	0,008±0,003	p>0,05
Верхняя левая ЛВ (Н/вол)	0,31±0,047	0,283±0,03	p>0,05
Верхняя правая ЛВ (ганглии)	0,004±0,002	0,007±0,003	p>0,05
Верхняя правая ЛВ (Н/вол)	0,236±0,03	0,26±0,04	p>0,05
Нижняя левая ЛВ (ганглии)	0,010±0,004	0,007±0,003	p>0,05
Нижняя левая ЛВ (Н/вол)	0,461±0,68	0,429±0,09	p>0,05
Нижняя правая ЛВ (ганглии)	0,012±0,006	0,003±0,001	p>0,05
Нижняя правая ЛВ (Н/вол)	0,252±0,03	0,323±0,04	p>0,05
ВЛВ стенка (ганглии)	0,0123± 0,003	0,014±0,005	p>0,05
ВЛВ стенка (Н/вол)	0,3625±0,04	0,474±0,07	p>0,05
НВ стенка (ганглии)	0,0144±0,009	0,02±0,005	<b>P&lt;0,05</b>
НЛВ стенка (Н/вол)	0,422±0,11	0,6±0,09	p>0,05
ВЛВ и НЛВ (ганглии)	0,0091±0,003	0,01±0,004	p>0,05
ВЛВ и НЛВ (Н/вол)	0,363±0,044	0,41±0,055	p>0,05
ВПВ и НПВ (ганглии)	0,038±0,006	0,040±0,005	p>0,05
ВПВ и НПВ (Н/вол)	0,37±0,04	0,607±0,07	<b>P&lt;0,05</b>

<b>Зона измерений</b>	<b>Мужчины</b>	<b>Женщины</b>	<b>p</b>
Коронарный синус (ганглии)	0,051±0,008	0,045±0,008	p>0,05
Коронарный синус (Н/вол)	0,39±0,049	0,55±0,07	<b>P&lt;0,05</b>
МПП (ганглии)	0,016±0,001	0,016±0,003	p>0,05
МПП (Н/вол)	0,31±0,02	0,438±0,057	p>0,05
СА-узел (ганглии)	0,01±0,002	0,01±0,004	p>0,05
СА-узел (Н/вол)	0,26±0,03	0,267±0,044	p>0,05
АВ- узел (ганглии)	0,01±0,008	0	p>0,05
АВ- узел (Н/вол)	0,05±0,012	0,04±0,01	p>0,05



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

В настоящее время метод окружной изоляции легочных вен является самым эффективным методом лечения ФП, что подтверждается многочисленными исследованиями. При этом катетерная изоляция легочных вен имеет ощутимые преимущества перед другими стратегиями лечения ФП, такие как низкая травматичность и высокая эффективность. По данным различных исследований, частота свободы от ФП после однократной аблации варьирует от 70% до 90% [101, 90]. Необходимо так же помнить, что именно при катетерной аблации ЛВ, в сравнении с другими методами лечения ФП, отмечается значительное улучшение качества жизни.

Данные о различиях в эффективности катетерной аблации ФП между мужчинами и женщинами противоречивы. Michelena H.I. et al. сообщают о сопоставимой эффективности [53]. В рекомендациях ESC 2017 года также сообщается о сопоставимой эффективности катетерной аблации. Однако данные, свидетельствующие о том, что в течение первого года после операции частота рецидивов аритмии значимо ниже у мужчин, чем у женщин. В тоже время у пациентов более старшего возраста эффективность катетерной аблации выше по сравнению с более молодыми пациентами [61]. В исследовании E. Zado и соавт. (2008) взаимосвязи рецидива аритмии с возрастом не установлено, а в мета-анализе E.M. Valk и соавт. (2010) такая ассоциация была продемонстрирована только в 1 из 22 исследований. В этом же обзоре не удалось выявить различий в эффективности операций у лиц различного пола.

В тоже время известно, что женский пол предрасположен к более выраженному фиброзу ремоделированию левого предсердия [86], а также подвержен формированию длительно персистирующей формы ФП.

В нашем исследовании общая эффективность катетерной аблации составила 70%, что в целом соответствует литературным данным. Однако при анализе гендерных различий выявлено, что эффективность РЧА легочных вен у женщин

ниже, чем у мужчин (78% у мужчин против 58% у женщин). В тоже время, при выделении двух возрастных групп менее 60 лет и более 60 лет, выявлено что в группе пациентов старше 60 лет преобладают женщины, при этом среди них выше процент пациенток с персистирующей формой ФП. Эффективность радиочастотной аблации в данной группе составила 65%, что ниже по сравнению с группой пациентов в возрасте менее 60 лет. Полученные данные соответствуют данным Affirm study, где женщины более предрасположены к развитию персистирующей формы ФП за счет более выраженного фиброзного ремоделирования левого предсердия [86].

По данным литературы, наиболее вероятным фактором, оказывающим влияние на частоту рецидивов ФП в послеоперационном периоде, традиционно является возраст. В тоже время практически во всех многоцентровых исследованиях в качестве основного предиктора выступает дилатация ЛП (увеличение диаметра или объема ЛП). Накопленные данные свидетельствуют, что, чем меньше параметры ЛП, тем выше эффективность катетерной аблации. Однако показатели объема ЛП, как признак степени ремоделирования предсердного миокарда, в нашем исследовании у мужчин и у женщин были сопоставимы.

Также в нашем исследовании не было выявлено связи каких-либо сопутствующих факторов с рецидивом аритмии: ни общий коморбидный фон, ни ФВ ЛЖ, ни диаметр ЛП не оказали влияния на рецидив аритмии. Однако, женский пол являлся независимым фактором, ассоциированным с рецидивом ФП. Аналогичные данные подтверждаются и другими исследованиями [77].

При анализе качества жизни пациентов в до и после катетерной аблации отмечено, что мужчины легче переносят приступы аритмии ФП, по сравнению с женщинами и имеют более высокий психологический параметр качества жизни. У женщин до операции отмечались более выраженные клинические проявления, согласно классификации EHRA score, что приводило к значительному ограничению повседневной деятельности. Выявленная отрицательная корреляционная связь между степенью клинических проявлений ФП и показателями психологического компонента качества жизни, позволяет сделать

вывод, что именно выраженная симптомность ФП влияет на качество жизни у женщин. Ряд авторов также отмечают взаимосвязь повышенного уровня тревожности у женского пола ассоциированного с выраженным снижением психологических параметров качества жизни [40].

При этом, необходимо отметить, что у всех пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия рецидива аритмии, через 12 месяцев после однократной радиочастотной аблации отмечается статистически достоверное улучшение качества жизни с одновременным снижением симптомности аритмии. В исследованиях, оценивающих качество жизни пациентов до и после катетерной аблации, показано, что катетерная аблация повышает качество жизни пациентов независимо ни от методики выполнения, ни от клинико-морфологических и анатомических особенностей пациента, ни от исхода катетерной аблации, кроме тех пациентов, у которых рецидив ФП протекает с выраженной клинической симптоматикой [70, 48]. Данное явление можно объяснить тем, что после выполнения изоляции легочных вен, устранена лишь часть триггерных механизмов в ЛП, и как следствие, причиной рецидива является неоднородность сформировавшегося повреждения. Но, несмотря на это, часть предсердного миокарда изолирована от эктопических очагов, инициирующих фибрилляцию предсердий, что делает приступы аритмии более короткими и с низкой частотой сердечных сокращений, что в свою очередь приводит к улучшению самочувствия пациента. В тоже время данные многофакторного анализа, проведенного Efremidis M. et al. в 2014 году, показывают, что повышенный уровень тревоги и депрессии являлся предиктором рецидива ФП после однократной радиочастотной аблации [43].

В настоящее время, согласно рекомендациям, улучшение параметров качества жизни является одним из основных направлений лечения ФП и имеет не меньшее значение, чем отсутствие зарегистрированных пароксизмов аритмии. Этот факт можно объяснить тем, что приступы ФП, а также ожидание приступов, часто сопровождаются чувством страха и тревоги, а необходимость длительного приема лекарственной терапии ограничивают и затрудняют повседневную активность, снижая тем самым социальную адаптацию пациентов.

Влияние на психологические, физические и социальные параметры качества жизни пациента позволяет значительно повысить эффективность терапии. В связи с этим представляется важным тот факт, что современные методики, в частности, выполнение катетерной абляции достоверно улучшают качество жизни как за счет снижения количества приступов и выраженности симптомов аритмии, так и вследствие уменьшения потребности в приеме антиаритмических препаратов и антикоагулянтов в послеоперационном периоде.

Вторым этапом выявления гендерных различий при катетерном лечении фибрилляции предсердий была оценка эффективности и безопасности криобаллонной изоляции легочных вен. Эффективность криобаллонной абляции в данном исследовании была несколько ниже, чем в других исследованиях. Это можно объяснить тем, что полученные данные - это результаты многоцентрового исследования и был собран опыт выполнения криобаллонной изоляции легочных вен на протяжении всей деятельности аритмологического центра с момента начала деятельности. Однако это доказывает, что именно данная процедура может использоваться при недостаточном опыте у специалистов центра для лечения фибрилляции предсердий. При этом, гендерных различий в результативности криобаллонной абляции выявлено не было, что может быть объяснено преобладанием в данной выборке пациентов с пароксизмальной формой ФП.

При оценке безопасности криобаллонной абляции было отмечено, что среди женщин выше процент возникновения малых послеоперационных осложнений.

Отмечается большее количество незначительных послеоперационных осложнений среди женщин, что, возможно, является следствием анатомических особенностей, преобладанием среди женщин пациентов с лишней массой тела. Подобная тенденция отмечается и в других исследованиях [15].

Учитывая, что данный результат получен в группах с разными методами абляции, которые выполнялись специалистами разного уровня и в различное время, а также подтвержден литературными данными, можно смело утверждать, что требуется разработка методов профилактики формирования малых послеоперационных осложнений, которыми будут тщательный отбор пациентов, обучение специалистов дополнительным методам контроля точности пункции (УЗ-

ассистированная пункция магистральных сосудов), обязательная нейтрализация гепарина после окончания процедура, а также применение дополнительных методов гемостаза.

Однако нельзя забывать, что по данным исследования EURObservational Research Programme, в котором были изучены результаты более чем 1000 аблаций, выполненных в крупных центрах Европы, именно малые послеоперационные осложнения были наиболее распространены (1,3%) наряду с реактивным перикардитом (2%).

В данном исследовании проведен сравнительный анализ морфологического строения и иннервации миокарда предсердий у мужчин и у женщин при сердечно-сосудистых заболеваниях. При анализе данных историй болезни умерших пациентов, было выявлено, что мужчины и женщины одинаково часто страдали ишемической болезнью сердца, однако именно мужчины чаще имели в анамнезе крупноочаговый инфаркт миокарда (при аутопсийном исследовании соответственно постинфарктные рубцы), которому соответствовала сниженная фракция выброса ЛЖ. Гистологическое исследование предсердий не выявило ни в одном случае постинфарктный крупноочаговый фиброз. Имеющиеся данные о различиях в типе фиброза при ИБС и фибрилляции предсердий [58] позволяют опровергнуть влияние коморбидного фона на выявленные гендерные различия в гистологической структуре миокарда предсердий.

Обнаружены различия морфологических показателей при заболеваниях сердца: у мужчин статистически достоверно больше средняя масса сердца, толщина стенки ЛП между нижними ЛВ, расстояние от устья коронарного синуса до верхней полой вены, высота муфты нижней правой ЛВ, расстояние между нижними ЛВ. Различия в морфометрических показателях между мужчинами и женщинами может определяться исходно разным фенотипом, который формируется под действием различного гормонального фона [73]. Однако наличие у мужчин сниженной фракции выброса, как результат ишемической болезни сердца (перенесенных инфарктов миокарда), может быть связано с увеличением размеров камер сердца и увеличению массы миокарда. В то же время полученные в

этом исследовании данные противоречат ранее опубликованным данным Affirm study, что именно женский пол ассоциирован с большими размерами ЛП [86].

У мужчин относительная плотность фиброза больше между полыми венами, а жировой ткани – в устье коронарного синуса. Максимальная плотность ганглиев у мужчин наблюдалась в зоне устья коронарного синуса и между нижними легочными венами, а у женщин - между верхними и нижними легочными венами. Соотношение фиброзной ткани к жировой в зоне коронарного синуса у мужчин составляла 1:2,5, а у женщин 1:4,6. В то же время известно, что женщины с длительно персистирующей фибрилляцией предсердий более склонны к фиброзу ремоделированию миокарда ЛП, чем мужчины, что, как упоминалось ранее, может приводить к снижению эффективности катетерной аблации у женщин [49].

Влияние адренергической и холинергической иннервации на миокард при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы изучается достаточно активно. Так при сердечной недостаточности или синдроме удлинённого QT, симпатическая стимуляция провоцирует жизнеугрожающие аритмии, в то время как активация парасимпатической иннервации имеет антиаритмогенное действие на желудочки [56]. Аналогичное влияние периферической нервной системы можно проследить в условиях острой ишемии миокарда: симпатическая активность способствует возникновению злокачественных аритмий, а активация блуждающего нерва может оказывать антиаритмогенный эффект, а при хронической ИБС происходит повсеместное снижение плотности холин- и адренергических нервных сплетений, деструктивные изменения миелиновых и амиелиновых волокон, отсутствие катехоламинов и резкое снижение активности ацетилхолинэстеразы. Необходимо отметить, что в нашем исследовании впервые было выявлено, что максимальная иннервация миокарда предсердий наблюдается не в специализированных структурах проводящей системы сердца, а в зоне устья коронарного синуса и между устьями ЛВ, что противоречит данным японских ученых [29].

Необходимо отметить, что многочисленные исследования, посвященные изучению электрофизиологии фибрилляции предсердий, свидетельствуют, что именно в этих зонах наиболее часто располагаются триггеры аритмии.

Однако полученные нами данные абсолютно соответствуют описанию распределения предсердных гангионарных сплетений, описанных Armour JA et al. [57]. В тоже время некоторые авторы отмечают снижение плотности нервных волокон, экспрессирующих ацетилхолинэстеразу в направлении от синусного узла к атриовентрикулярному. В их работе указывается, что в нервных волокнах может экспрессироваться либо ацетилхолинэстераза, либо тирозинкиназа, тогда как данное исследование выявило одновременное присутствие холинергических и адренергических рецепторов в одних и тех же структурах нервной системы сердца, вне зависимости от сопутствующей патологии.

Учитывая, что максимальная площадь нервных ганглиев и волокон определялась в зоне коронарного синуса и между устьями легочных вен, иммуногистохимическое исследование выполнялось только в этих зонах. Необходимо отметить, что впервые в сердце выявлены мускариновые рецепторы 1 типа, которые до сегодняшнего дня были описаны в желудочно-кишечном тракте, коре и гиппокампе головного мозга [108]. Средняя площадь экспрессии M1 мускариновых рецепторов в нервных волокнах зоны устья коронарного синуса достоверно выше у мужчин, а в возрастной группе 60-70 лет экспрессия  $\alpha 1B$  адренергических рецепторов - у женщин.

Существуют данные, что женщины в фертильном возрасте имеет меньшую симпатoadреналовую активность, повышенную активность вагусной регуляции ЧСС [93,107], по сравнению с мужчинами. При этом у женщин в постменопаузальном периоде симпатический тонус сопоставим с таковым у мужчин [93]. Учитывая эти данные, а также полученные в данном исследовании данные об увеличении экспрессии адренергических рецепторов у женщин в постменопаузе, можно предположить, почему женщины предрасположены к формированию ФП в более старшем возрасте, по сравнению с мужчинами, а также к более тяжелым формам аритмии.

Таким образом, данное исследование результатов однократной катетерной аблации фибрилляции предсердий, а также морфологической и гистологической структуры миокарда предсердий, было направлено на выявление гендерных различий. В качестве основного вывода можно выделить, что женский пол является независимым предиктором рецидива ФП. Женский пол ассоциирован с более низким качеством жизни при ФП. Выявленные различия в структуре миокарда предсердий могут объяснять различия в течении и результатах катетерной аблации ФП.



## 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 7%).
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 фибрилляция предсердий 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 сокращений**

- ФП — фибрилляция предсердий  
ЛП — левое предсердие  
ЛЖ — левый желудочек  
ЛВ — легочные вены  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ЭКГ — электрокардиография  
ЭХО-КГ — эхокардиография  
КЖ — качество жизни  
МНО — международное нормализованное отношение  
ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
РЧА — радиочастотная абляция  
КБА — криобаллонная абляция  
ПБА — поверхностная бедренная артерия  
ОБА — общая бедренная артерия  
КС — коронарный синус  
МПП — межпредсердная перегородка  
ВПЛВ — верхняя правая легочная вена  
ВЛЛВ — верхняя левая легочная вена  
НПЛВ — нижняя правая легочная вена  
НЛЛВ — нижняя левая легочная вена

### Список литературы

1. Ардашев, А.В. Сопоставление клинических данных и результатов математического моделирования при радиочастотной абляции у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий: кардиоверсия может быть заключительным этапом комбинированного лечения / А.В. Ардашев, М.Е. Мазуров, Е.Г. Желяков // Кардиология. - 2015. Т.55. - № 10. - С.46-51.
2. Безопасность одновременного применения непрямых и прямых антикоагулянтов при катетерной абляции фибрилляции предсердий: исследование на большой группе пациентов / Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев, С. В. Гуреев, Н. В. Свиридова, Ю. В. Миллер, Н. О. Дмитриевская, Е. И. Яковлева, В. С. Оршанская, В. А. Маринин // Вестник аритмологии. - 2008. - №. 53. - С. 21-26.
3. Бокерия, Л.А. Современные методы хирургического лечения фибрилляции предсердий. Миниинвазивные и торакоскопические операции / Л.А.Бокерия, З.Б. Махании, М.Б. Биниашвили // Анналы аритмологии. 2006: - №2. - С.17-27.
4. Клинические факторы качества жизни больных с фибрилляцией предсердий, проходящих интервенционное лечение / А. Н. Алёхин, Е. А. Трифонова, И. О. Чумакова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2011. - №. 4. - С. 15-23.
5. Криобаллонная абляция для изоляции легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий: первый опыт в России / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, В. С. Оршанская, Г. В. Колунин, В. Е. Харац, А. В. Павлов, В. А. Кузнецов, Е. В. Шляхто // Кардиология. - 2012. - Т. 52. - №. 4. - С. 38-48.
6. Лебедев, Д. С. Антикоагулянтная подготовка пациентов перед катетерной абляцией фибрилляции предсердий: снижение риска осложнений во время вмешательства / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2009. - №. 1. - С. 3-9.

7. Митрофанова Л.Б. Виды фиброза и его распространенность в предсердиях при фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и ревматизма // Вестник аритмологии. -2011.- № 75. - С. 10-16.
8. Михайлов С. С. Клиническая анатомия сердца. — М.: Медицина, 1987. 288 С.
9. Новый подход в лечении фибрилляции предсердий: катетерная абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии /Е.А. Покушалов, А.Н.Туров, П.Л. Шугаев и др. // Вестник Аритмологии. - 2006. - №45. - С.17-27
- 10.Отношение к болезни пациентов с фибрилляцией предсердий, проходящих лечение методом катетерной абляции / А. Н. Алёхин, Е. А. Трифонова, И. О. Чумакова, Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов // Вестник аритмологии. - 2012. - №. 67. - С. 50-58.
- 11.Ревишвили А.Ш. Особенности клинической электрофизиологии легочных вен у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / А.Ш. Ревишвили, Е.В. Имнадзе // Вестник аритмологии. – 2003. - №34. – С.5-10.
- 12.Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS / P.Kirchhof, S.Benussi, D. Kotecha [et al.] // Российский кардиологический журнал. - 2017. - №(7). - С.86. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-7-7-86
- 13.Сапельников О.В. Катетерная криоабляция в лечении фибрилляции предсердий. Возможности и перспективы / О.В. Сапельников, А.А. Куликов, И.Р. Гришин [и др.] // Кардиологический вестник, No3, 2017.
- 14.Характеристика предсердной эктопии у пациентов с фокальной фибрилляцией предсердий по данным Холтеровского мониторирования / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, В. С. Оршанская, В. А. Маринин, В. М. Тихоненко // Вестник аритмологии. - 2006. - №. 45. - С.48-54.
- 15.17  $\beta$ -estradiol antagonize cardiomyocyte hypertrophy by autocrine/ paracrine stimulation of a guanilyl cyclase a receptor-cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase pathway /F.A. Babiker, L.J. de Windt, M. van Eickels [et al.] // Circulation – 2004. – V. 109. – P. 269-276.

16. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study / R.B. Schnabel, X.Yin, P. Gona [et al.] // *Lancet*. - 2015. - Vol.386(9989). - P.154-62. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
17. A novel user- friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey / R.Pisters, D. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // *Chest*. - 2010. - Vol. 138(5). - P. 1093 – 1100.
18. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) / V. Fuster, L.E. Ryden, D.S.Cannom [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – V.48. – P. 149–246.
19. Activation of proteolysis by calpains and structural changes in human paroxysmal and persistent atrial fibrillation / B.J. Brundel, J. Ausma, I.C.vanGelder [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – V. 54(Nº2). – P.380-9.
20. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation / S. Verheule, E. Wilson, T. Everett [et al.] // *Circulation*. – 2003. – V.107. – P.2615–22.
21. Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation / O.Leone, G. Boriani, B. Chiappini [et al.] // *European Heart J.* – 2004. – V.25. – P. 1237-1241.
22. Antibodies against myosin in sera of patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation / J.M. Maixent, F. Paganelli, J. Scaglione [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1998. – V. 9. – P. 612-617.
23. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes / Q. Xiong, M. Proietti, K. Senoo [et al.] // *Int J Cardiol.* - 2015. - Vol.191. - P.172-177.

24. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation / C. Rocken, B. Peters, G. Juenemann [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V.106. – P.2091–7.
25. Atrial fibrillation ablation vs antiarrhythmic drugs: A multicenter randomized trial / P. Jais, B. Cauchemez, L. MacLe [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2006. – V.3 (Suppl). – P. 1– 460.
26. Atrial fibrillation in endomyocardial fibrosis is a marker of worse prognosis / A.C. Barretto, C. Mady, A. Nussbacher [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 1998. – V.67. – P.19 – 25.
27. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation / C. T. January , L. S. Wann, J. S. Alpert, H. Calkins, J. E. Cigarroa, J. C. Cleveland Jr. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. - 2014. - V. 64. - N. 21. - P. e1-e76.
28. Atrial fibrosis helps select the appropriate patient and strategy in catheter ablation of atrial fibrillation: a DE-MRI guided approach / N. Akoum, M. Daccarett, C. McGann [et al.] // *J CardiovascElectrophysiol*. - 2011. - Jan;22(1).- P. 16-22. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01876.x
29. Autonomic Innervation of the Human Cardiac Conduction System: Changes from Infancy to Senility—An Immunohistochemical and Histochemical Analysis / L.T.C. Chow, S.S.M. Chow, R. H. Anderson [et al.] // *Anatomical Record*.- 2001.- Vol264.- P.169–182.
30. Bharti, S. Histology of the normal and diseased atrium. *Atrial Fibrillation: Mechanism and Management* / S. Bharti, M. Lev // New York: Raven Press. – 1992. – P.15–39.
31. Boyden, P.A. The effects on atrial electrophysiology and structure of surgically induced right atrial enlargement in dogs / P.A. Boyden, P.A. Hoffman // *Circ. Res*. – 1981. – V. 49. – PPP. 1319-1331.
32. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy / W.S. Lin, C.T. Tai, M.N. Hsieh [et al.] // *Circulation*. - 2003.-Vol. 107. - P3176-3183.

33. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study/P. Jaïs, B. Cauchemez, L.Macle [et al] // *Circulation*. - 2008 Vol.118(24).-2498-505. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
34. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation / C.A. Morillo, G.J. Klein, D.L. Jones [et al.] // *Circulation*. – 1995. – V.91. – P.1588–95.
35. Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy and Radiofrequency Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. A Randomized Controlled Trial / D. J.Wilber, C. Pappone, P.Neuzil [et al] // *JAMA*. - 2010. - Vol.303(4). - P.333-340.
36. Comparison of cardiac autonomic nervous system disturbed by sleep deprivation in sex and menstrual phase / S.C.Huang, A.M. Wong, C.W. Ho [et al.] // *Chin J Physiol*. - 2015.-Vol. 58 (2).- P.114-23.
37. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial / K. H. Kuck, A. Fürnkranz, K.R. Chun [et al.] // *Eur Heart J*. - 2016. - Vol.37(38).-P.2858-2865.
38. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study / L. Armin, A. Radzewitz, M. Kieser [et al.] // *Circulation*. - 2015.-Vol.132(14).- P.1311–1319 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016871.
39. Cryoballoon vs. open irrigated radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: long-term FreezeAF outcomes / L.Armin, K.Kunzmann, P. Hörmann [et al.] // *BMC CardiovascDisord*. - 2017. - Vol.17. - P.135. doi: 10.1186/s12872-017-0566-6
40. Determinants of quality of life in patients with atrial fibrillation / H.K. Jeong, J.G. Cho, K.H. Lee [et al.] // *Int J Cardiol*. - 2014. - Vol.15. - P.172(2).



41. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure / D. Li, K. Shinagawa, L. Pang [et al.] // *Circulation*. – 2001. – V.104. – P.2608–14.
42. Effects of chronic atrial fibrillation on gap junction distribution in human and rat atria / L. Polontchouk, J.A. Haefliger, B. Ebelt [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – V. 38. – P. 883-891.
43. Efremidis, M. Association of Quality of Life, Anxiety, and Depression with Left Atrial Ablation Outcomes / M. Efremidis, M.P. Letsas // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2014. – Vol. 37(6). – P.703-711. doi: 10.1111/pace.12420.
44. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans / P. Sanders, J.B. Morton, N.C. Davidson [et al.] // *Circulation*. – 2003. – V.108. – P.1461– 8.
45. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation / T.H. Everett, H. Li, J.M. Mangrum [et al.] // *Circulation*. – 2000. – V.102. – P.1454–1460.
46. Enalapril effects on atrial remodeling and atrial fibrillation in experimental congestive heart failure / Y. Shi, D. Li, J.C. Tardif [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – V.54. – P. 456-461.
47. Epicoco, G. Predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation / G. Epicoco. // *JAFIB*. – 2014. – Vol.6. – P.50-53.
48. Fiala, M. A prospective evaluation of haemodynamics, functional status, and quality of life after radiofrequency catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation / M. Fiala, D. Wichterle, V. Bulková // [Europace](#). – 2014. – Vol.16(1). – P.15-25. doi: 10.1093/europace/eut161./
49. Gender differences in fibrosis remodeling in patients with long-standing persistent atrial fibrillation / Z. Li, Z. Wang, Z. Yin, Y. Zhang, X. Xue [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol.8(32). – P.53714-53729.

50. Gender differences in muscle sympathetic nerve activity: Effect of body fat distribution / P.P. Jones , S. Snitker, J.S. Skinner [et al.] // *Am J Physiol.*- 1996.- 270:E363–6
51. Gender Differences in Post-Traumatic Stress / M.G. Modena, D. Pettorelli, G. Lauria [et al.] // *Biores Open Access.* - 2017. - Vol.6(1). P.7-14
52. Gender differences in stroke, mortality, and hospitalization among patients with atrial fibrillation: A systematic review / D.W. Chapa, B. Akintade, S.A. Thomas [et al.] // *Heart Lung.* - 2015. - Vol. 44(3). - P.189-198.
53. Gender in atrial fibrillation: Ten years later / H.I. Michelena, B.D. Powell, P.A. Brady [et al.] // *Gend Med.* - 2010. - Vol. 7. - P.206-2017.
54. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes / V. Regitz-Zagrosek, S. Oertelt-Prigione, E. Prescott [et al.] // *Eur Heart J.* - 2016. -Vol. 37(1). - P.24-348.
55. Gillis, A.M. Sex Differences in Electrophysiology, Epidemiology, Clinical Presentation, and Clinical Outcomes /A.M. Gillis // *Circulation.* - 2017.-Vol.135. - P.593-608.
56. Gradient of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi / J. Zhou, B. Scherlag, J. Edwards [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – V.18. – P.83–90.
57. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system / J.A. Armour , D.A. Murphy, B.X. Yuan [et al.] // *Anat Rec.* - 1997. - Feb; 247(2). - P. 289-98.
58. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case–control study of patients with history of atrial fibrillation / L.B. Mitrofanova, V. Orshanskaya, S. Y. Ho [et al.] // *Europace.* - 2016. - Vol.18. - P.156–162 <https://doi.org/10.1093/europace/euw361>.
59. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation /A. Frustaci, C. Chimenti, F. Bellocci [et al.] // *Circulation.* – 1997. – V.96. – P.1180–4.

- 60.HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Personnel, Policy, Procedures and Follow-Up: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation /H. Calkins, J. Brugada, D.L.Packer [et al.] // Heart Rhythm. – 2007. – V. 4 (6). – P.816-61.
- 61.Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study / M. Bhargava, L. Di Biase, P. Mohanty, S. Prasad [et al.] // Heart Rhythm. - 2009. - Vol.6(10).- P.1403-1412.
- 62.Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades / Y.Miyasaka, M.E. Barnes, B.J. Gers[et al.] // Eur Heart J. - 2006.- Vol.27(8). - P. 936-41.
- 63.Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3 / S. Pokharel, P.P. van Geel, U. C.Sharma [et al.] // Circulation. – 2004. – V.110. – P.3129 –35.
- 64.Khairy, P. New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation / P. Khairy, S. Nattel // CMAJ. - 2002. - Vol. 167(9).-P.1012-20.
- 65.Kingma, J.H. Atrial Fibrillation: A Treatable Disease? / J.H. Kingma, N.M. Van Hemel, K.I. Lie // Springer, Dordrecht. - Kluwer Academic Pub. – 1992. – P.41–57.
- 66.Lam, A. The search for atrial fibrillation and its impact on public health /A. Lam, E. Goulouti, R. Laurent // Swiss Med Wkly. - 2017. -Vol.147. P. 14447
- 67.Levy, S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation,/ S. Levy // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997. – V.20. – P.2670–4.
- 68.Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog / Y.A. Lee, C.S. Liang, M.A. Lee [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – V.93. – P.11035-40

69. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / A.N. Ganesan, N.J. Shipp, A.G. Brooks [et al.] // *J Am Heart Assoc.*-2013.- Vol. 2(2)
70. Mantovan, R. Relationship of quality of life with procedural success of atrial fibrillation ablation and postablation AF burden: substudy of the STAR AF randomized trial/R.Mantovan, L. Macle // *Can J Cardiol.* - 2013. - Vol. 29(10). - P.1211-7. doi: 10.1016/j.cjca.2013.06.006.
71. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease / P.A. Boyden, L.P. Tilley, A. Albala [et al.] // *Circulation.* – 1984. – V.69. – P.1036–47.
72. Meta-analysis of clinical characteristics of 299 carriers of LMNA gene mutations: dolamin A/C mutations portend a high risk of sudden death? / J.H. VanBerlo, W.G. de Voogt, A.J. van der Kooi [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2005. – V.83. – P.79–83.
73. Moran, G. Landscape of sex-differential transcriptome and its consequent selection in human adults / G. Moran, S. Pietrokovski // *BMC Biol.* - 2017.-P.-15-7.
74. Neural mechanisms of atrial fibrillation / H.W. Park, M.J. Shen, S.F. Lin [et al.] *Curr Opin Cardiol.* - 2012. - Vol. 27(1). -P.24-8.
75. Outcome of Invasive Electrophysiological Procedures and Gender: Are Males and Females the Same / P. Santangeli, L. Di Biase, G. Pelargonio, A. Natale // *J. of Cardiovasc Electrophysiology.* - 2011. - 22(5). - P.605–612.
76. Learning curve using the second-generation cryoballoon ablation / V. Velagić, C. de Asmundis, G. Mugnai, B. Hünük, E. Hacıoğlu, E. Ströker [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* - 2017. - V. 18(7). - P. 518-527.
77. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry / A. Sultan, J. Lüker, D. Andresen [et al.] // *Sci Rep.* - 2017. - P.16678.
78. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial

- Fibrillation (ATRIA) Study / A.S.Go, E.M.Hylek, K.A. Phillips [et al.] // JAMA. - 2001.-Vol. 285(18). P. 2370-5.
- 79.Prolonged fractionation of paced right atrial electrograms in patients with atrialflutter and fibrillation / C.T. Tai, S.A. Chen, J.W. Tzeng [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – V.37. – P.1651–7.
- 80.Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort / D.Li, S. Fareh, T. K. Leung et al. // Circulation. – 1999. – V.100. – P.87–95.
- 81.Pulmonary-Vein Isolation for Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure/ M. N. Khan, P.Jais, L. Di Biase [et al.] // N Engl J Med.- 2008.- Vol. 359.- P.1778-1785
- 82.Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial / H. Walfridsson, U.Walfridsson, J.C. Nielsen [et al.] // Europace. - 2015. - 17(2) – P.215-21.
- 83.Radiofrequency catheter ablation and antiarrhythmic drug therapy: a prospective, randomized, 4-year follow-up trial: the APAF study / C.Pappone, G. Vicedomini, G. Augello [et al.]// CircArrhythmElectrophysiol. - 2011. - Vol. 4(6). - P.808-14.
- 84.Randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: The APAF (Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation) study / C. Pappone, G. Augello, S. Sala [et al.] // J. Am CollCardiol. - 2006. - Vol.48. - P. 2340-2347
- 85.Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: Why we need gender medicine / V. Regitz-Zagrosek // Internist (Berl). - 2017.
- 86.Relation of female sex to left atrial diameter and cardiovascular death in atrial fibrillation: The AFFIRM Trial / M. Proietti, V. Raparelli, S. Basili [et al.]// Int J Cardiol. - 2016. - Vol. 207. - P.258-63.

87. Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease / G.W. Bailey, B.A. Braniff, E.W. Hancock [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1968. – V.69. – P.13–20.
88. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study / S.D. Corley, A.E. Epstein, J.P. DiMarco [et al.] // *Circulation.* – 2004. – V.109. – P.1509–1513.
89. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat / J. Ausma, H.M. van der Velden, M.H. Lenders [et al.] // *Circulation.* – 2003. – V.107. – P.2051.
90. Safety and efficacy of pulmonary vein isolation using a circular, open-irrigated mapping and ablation catheter: A multicenter registry / G. Stabile, E. De Ruvo, M. Grimaldi [et al.] // *HeartRhythm.* - 2015. - Vol.12(8). - P.1782-8.
91. Schwagten B. Cryoablation: how to improve results in atrioventricular nodal reentrant tachycardia ablation / B. Schwagten, Y. Van Belle, L. Jordaens // *Europace.* - 2010. - Vol.12(11). - P. 1522–1525. doi: 10.1093/europace/euq294
92. Sex Differences in the Electrophysiological Characteristics of Pulmonary Veins and Left Atrium and Their Clinical Implication in Atrial Fibrillation / W.C. Tsai, Yao-Chang Chen, Yung-Kuo Lin [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* - 2011. - V.4. – P. 550-559.
93. Sex-Related Differences in Autonomic Modulation of Heart Rate in Middle-aged subjects / H.V. Huikuri, S.M. Pikkujamsa, K.E. Juhani Airaksinen [et al.] // *Circulation.* 1996. - Vol.94. - P. 122-125. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.2.122>
94. Sex-related differences in peri- and post-ablation clinical data for patients with atrial flutter / B. Brembilla-Perrot, O. Huttin, V. Manenti [et al.] // *Intern J. of Cardiol.* - 2013. - Vol.168. - P.1951-54.
95. Shen M.J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias / M.J. Shen, D.P. Zipes // *Circ Res.* - 2014 – Vo.114(6). - P.1004-21.

96. Spatially distributed dominant excitation frequencies reveal hidden organization in atrial fibrillation in the Langendorff-perfused sheep heart / O. Berenfeld, R. Mandapati, S. Dixit [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2000. – V.11. – P.869–879.
97. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins / M. Haissaguerre, P. Jais, D.C. Shah [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V. 339. – P. 659-666.
98. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age / P. Platonov, L. Mitrofanova, V. Orshanskaya et al. // *Journal of the American College of Cardiology.* - 2011. - Vol. 58.
99. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat / J. Ausma, M. Wijffels, F. Thone [et al.] // *Circulation.* – 1997. – V.96. – P.3157– 63.
100. Sundt TM. The maze procedure for cure of atrial fibrillation / T.M. Sundt, C.J. Camillo, J.L. Cox. // *Cardiol. Clin.* – 1997. – V.15. – P.739 –748.
101. Temporal trends and sex differences in pulmonary vein isolation for patients with atrial fibrillation / M. AvgilTsadok, J. Gagnon, J. Joza [et al.] // *Heart Rhythm.* - 2015. – V. 12(9). – P. 1979-86.
102. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification / G.J. Wynn, D.M. Todd, M. Webber [et al.] // *Europace.* - 2014. - Vol.16. -P. 965 – 972.
103. The relationship of human atrial cellular electrophysiology to clinical function and ultrastructure / L. Mary-Rabine, A. Albert, T.D. Pham [et al.] // *Circ. Res.* – 1983. – V. 52. – P. 188-99.
104. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation / J.L. Cox, T.E. Canavan, R.B. Schuessler [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – V.101. – P.406–426.

105. The WATCHMAN left atrial appendage closure device for atrial fibrillation / S. Mobius-Winkler, M. Sandri, N. Mangner [et al.] // *J Vis Exp.* – 2012. – Vol. 28 (60). – P. 3671.
106. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation / F. Arribas, J.M. Ormaetxe, R. Peinado [et al.] // *Europace.* - 2010. - Mar; 12(3). - P. 364-70. doi: 10.1093/europace/eup421.
107. Women Have Lower Tonic Autonomic Support of Arterial Blood Pressure and Less Effective Baroreflex Buffering Than Men / D.D. Christou, P. Parker Jones, J. Jordan [et al.] // *Circulation.* – 2005. – V. 111. – P. 494-498.
108. Yamasaki, M. Preferential Localization of Muscarinic M1 Receptor on Dendritic Shaft and Spine of Cortical Pyramidal Cells and Its Anatomical Evidence for Volume Transmission / M. Yamasaki, M. Matsui, M. Watanabe. // *Journal of Neuroscience.* - 2010. - Vol. 30 (12). - P. 4408-4418.