

## **ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Е.А.Покушалов, А.Н.Туров, П.Л.Шугаев, С.Н.Артёменко, Я.В.Сырцева

### **НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ СПЛЕТЕНИЙ В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ**

*ФГУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Новосибирск, Россия*

*С целью разработки методики радиочастотной катетерной абляции вегетативных ганглиев в левом предсердии и оценки ее эффективности в лечении фибрилляции предсердий обследовано и прооперировано 58 пациентов в возрасте от 41 до 67 лет (средний 52,1±1,9).*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, левое предсердие, ганглионарные сплетения, автономная нервная система, легочные вены, радиочастотная катетерная абляция, вариабельность сердечного ритма

*To develop the technique of radiofrequency catheter ablation of autonomic ganglia in the left atrium and to assess its effectiveness for treatment of atrial fibrillation, fifty-eight patients aged 41-67 years (mean age 52.1±1.9 years) were examined and operated on.*

**Key words:** atrial fibrillation, left atrium, ganglionic plexuses, autonomic nervous system, pulmonary veins, radiofrequency catheter ablation, heart rate variability

Фибрилляция предсердий (ФП) является важной медико-социальной проблемой, представляя собой наиболее распространённую аритмию, создающую риск инсультов, тромбоэмболий и сердечной недостаточности. Радиочастотная (РЧ) изоляция устьев лёгочных вен (ЛВ) считается в настоящее время «золотым стандартом» интервенционного лечения ФП у пациентов без сердечной патологии [15, 28]. Однако её эффект не является абсолютным. Даже использование расширенного подхода, включающего циркулярную катетерную абляцию (РЧА), дополненную воздействием в левом предсердии (ЛП), устье коронарного синуса и верхней полой вене позволило освободить от ФП лишь 77% больных с учётом 18% повторных абляций [27].

В ряде исследований показана роль симпато-вагусного дисбаланса в качестве индуктора ФП [11, 19, 20]. Rappone C. et al. [29] идентифицировал области нервных волокон по вагусным рефлексам во время РЧА и предпринял попытку абляции этих участков в дополнение к изоляции устьев ЛВ, что увеличило общий эффект процедуры. Он же выдвинул концепцию максимально обширной вагусной денервации с устранением всех вагусных рефлексов в ЛП, что является критическим звеном для достижения лучшего результата. Однако абляция, направленная только лишь на ганглионарные сплетения левого предсердия, ещё не использовалась в медицинской практике и эффект её не известен.

Цель исследования - разработать методику катетерной абляции, ориентированной на модификацию ганглионарных сплетений (ganglionated plexus, GP) левого предсердия и и оценить ее эффективность.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

##### **Пациенты**

В исследовании приняло участие 58 пациентов с ФП, которым проведена катетерная абляция по предложенной нами методике в период с декабря 2005 года. Возраст пациентов варьировал от 41 до 67 лет (средний 52,1±1,9); мужчины составляли 67,2% оперированных

пациентов (n=39). Сопутствующая кардиальная патология была исключена на основании проведения эхокардиографии и коронарографии (у пациентов старше 50 лет либо при предъявлении жалоб на кардиалгии). Состояние гипертиреоза было исключено после анализа тиреоидных сывороточных гормонов. Артериальная гипертензия наблюдалась у 11 пациентов (18,9%).

Пароксизмальная форма ФП наблюдалась у 15 пациентов (25,9%; частота пароксизмов 9,2±1,1 в год), персистирующая - у 22 пациентов (37,9%; средняя продолжительность эпизода 21,3±5,7 суток), хроническая у 21 пациента (36,2%; средняя продолжительность 14,3±2,9 месяцев, от 5 до 39 месяцев). Аритмологический анамнез составил 6,9±0,7 (от 1 до 14) лет.

У 4 пациентов с хронической ФП (6,9%) отмечались острые нарушения мозгового кровообращения, у одного из них - ишемический инсульт двумя годами ранее. Клинические признаки сердечной недостаточности наблюдались у 43 пациентов (74,1%) с функциональным классом I (n=27; 46,6%), II (n=13; 22,4%), III (n=3; 5,2%) по NYHA. Увеличение ЛП отмечено у 41 пациента (70,7%) до 56,9±3,9 мм. Объём ЛП (по данным компьютерной томографии) составил от 53 до 141 мл (93,1±6,1 мл), причём у 19 (32,8%) пациентов он превышал 100 мл. Профилактическая антиаритмическая терапия (препараты I, III классов) была неэффективна у всех пациентов. Критериями исключения были: наличие кардиальной патологии, тромбоз предсердия, выраженная предсердная эктопическая активность, которая потребовала бы устранения триггерных механизмов ФП. Все больные дали информированное согласие на проведение абляции.

##### **Технология процедуры (ganglionated plexus ablation; GP-ablation)**

После транссептальной пункции с помощью CARTO XP (Biosense Webster) выполнялось построение анатомического 3D-изображения ЛП, которое включало от 30 до 70 точек (54,2±3,2 точек). В качестве референтного отведения использовали электрограмму коронарного синуса. Для исключения низкоамплитудного сигнала как

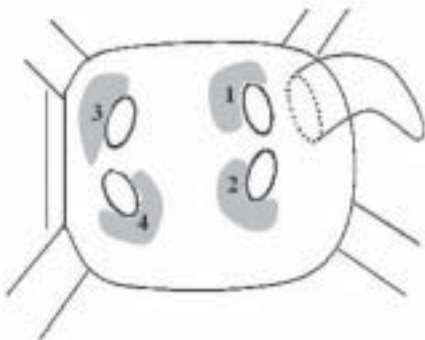
следствия плохого контакта кончика катетера с эндокардом, полученную точку принимали для построения карты, если вариабельность движения сердечной стенки (Loc) не превышала 4 мм, а длины цикла (CL) и времени локальной активации (LAT) - 2% и 3 мс соответственно (при построении на синусовом ритме) [35]. Абляция проводилась орошаемым электродом «Navi-Star Thermo-Cool» (4-мм кончик, две биполярных электродных пары с межэлектродным расстоянием 2 мм) при мощности 45-50 Вт, скорости ирригации 17 мл/мин, продолжительность аппликации 45-60 секунд.

В ходе абляции проводилось воздействие в пределах скопления вегетативных ганглиев - четырёх зон округлой или овальной формы размером 1,5-2,5 см, каждая из которых соприкасается с устьем лёгочной вены (см. рис. 1): зона 1 (left superior) примыкает к устью левой верхней ЛВ на 8-13 часов по окружности устья вены в проекции изнутри ЛП, зона 2 (left inferior) примыкает к устью левой нижней ЛВ на 5-10 часов, зона 3 (right superior) примыкает к устью правой верхней ЛВ на 7-13 часов, зона 4 (right inferior) примыкает к устью правой нижней ЛВ на 2-8 часов.

Последовательность воздействия определялась произвольно. В большинстве случаев (n=48; 82,8%) указанные области обрабатывались в очерёдности «1-2-3-4». Последовательность «2-1-3-4» использована у 3 пациентов (5,2%), «2-1-4-3» - у 2 пациента (3,4%), «3-4-1-2» - у 4 пациентов (6,9%), «4-3-1-2» - у 1 пациента (1,7%).

Конечной точкой процедуры считали исчезновение предсердного потенциала в указанных областях с регистрацией изоэлектрической линии, а также отсутствие вагусных рефлексов при последних аппликациях. Электрическая активность в устьях лёгочных вен не изучалась, и её исчезновение не являлось целью вмешательства. В протокол процедуры включалась попытка электрической индукции ФП после завершения схемы абляции в объёме учащающей стимуляции с пар CSprox и CSdist с частотой от 200 до 400 импульсов в минуту с повторением этой последовательности на фоне фармакологической провокации - внутривенной инфузии изопроterenоло (0,5-3 мкг/мин) для пациентов с пароксизмальной ФП.

В ходе операции проводилось внутривенное введение гепарина для поддержания значений АСТ 300-400 сек. Двадцати восьми пациентам (48,3%) одновременно вы-



**Рис. 1. Схема GP-абляции. Показана эндокардиальная поверхность левого предсердия (вид изнутри после удаления его передней стенки). 1-4 - четыре области для радиочастотного воздействия. Объяснения в тексте.**

полнена абляция каво-трикуспидального перешейка, показанием для которой стали:

- 1) наличие документированных независимых пароксизмов типичного трепетания предсердий (ТП) (n=5),
- 2) эпизоды крупноволнового мерцания с формой волн поверхностной ЭКГ, идентичной типичному ТП (n=5),
- 3) трансформация ФП в типичное ТП во время фрагментации левого предсердия (n=3),
- 4) индукция типичного ТП после РЧА в левом предсердии (n=15).

#### **Наблюдение после абляции**

Все пациенты принимали варфарин на протяжении месяца после процедуры для профилактики тромбоэмболических осложнений. Антиаритмические препараты, а именно кордарон (n=15; 25,9%), соталол (n=4; 6,9%) и пропанорм (n=2; 3,4%) назначались в течение периоперационного периода больным с постоянной ФП с целью профилактики ятрогенных аритмий. Схема последующего наблюдения включала осмотр через один, три, шесть месяцев после процедуры с проведением суточного мониторирования ЭКГ и эхокардиографии.

#### **Вариабельность сердечного ритма**

Изучение вариабельности сердечного ритма (BCP) проводилось по стандартной методике [38] у 17 пациентов с пароксизмальной ФП до и после абляции (через  $9,1 \pm 2,1$  суток) в качестве индикатора активности автономной нервной системы.

Использовался стандартный метод статистического анализа данных СМ ЭКГ: SDNN - стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период, rMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR.

Также проводился спектральный анализ по коротким 5-минутным участкам ЭКГ. Изучались абсолютные значения в мс мощности низких (LF) и высоких (HF) частот, их относительные характеристики ( $\ln LF$ ,  $\ln HF$ ). Баланс вегетативных влияний оценивался по соотношению низких и высоких частот спектра (LF/HF).

#### **Статистический анализ**

Все результаты выражены как арифметическое среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий между средними и долями при соответствии распределения вариант закону нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента при значении  $p=0,05$  (уровень достоверности для медиан - 95%) и  $\chi^2$ -критерий для дискретных переменных. Для оценки статистических различий изменений основных характеристик внутри групп и между группами использовали непараметрический Wilcoxon-Mann-Whitney U-тест.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Интраоперационный эффект**

В процессе абляции нанесены от 75 до 135 РЧ аппликации ( $21,9 \pm 3,1$  на каждую из четырёх зон) (рис. 2 - см. на цветной вклейке). Осложнений не было. Время рентгеноскопии составило от 5 до 28 минут ( $9,1 \pm 1,3$  мин), общая продолжительность процедуры - от 110 до 195 мин. ( $135,4 \pm 12,1$  мин).

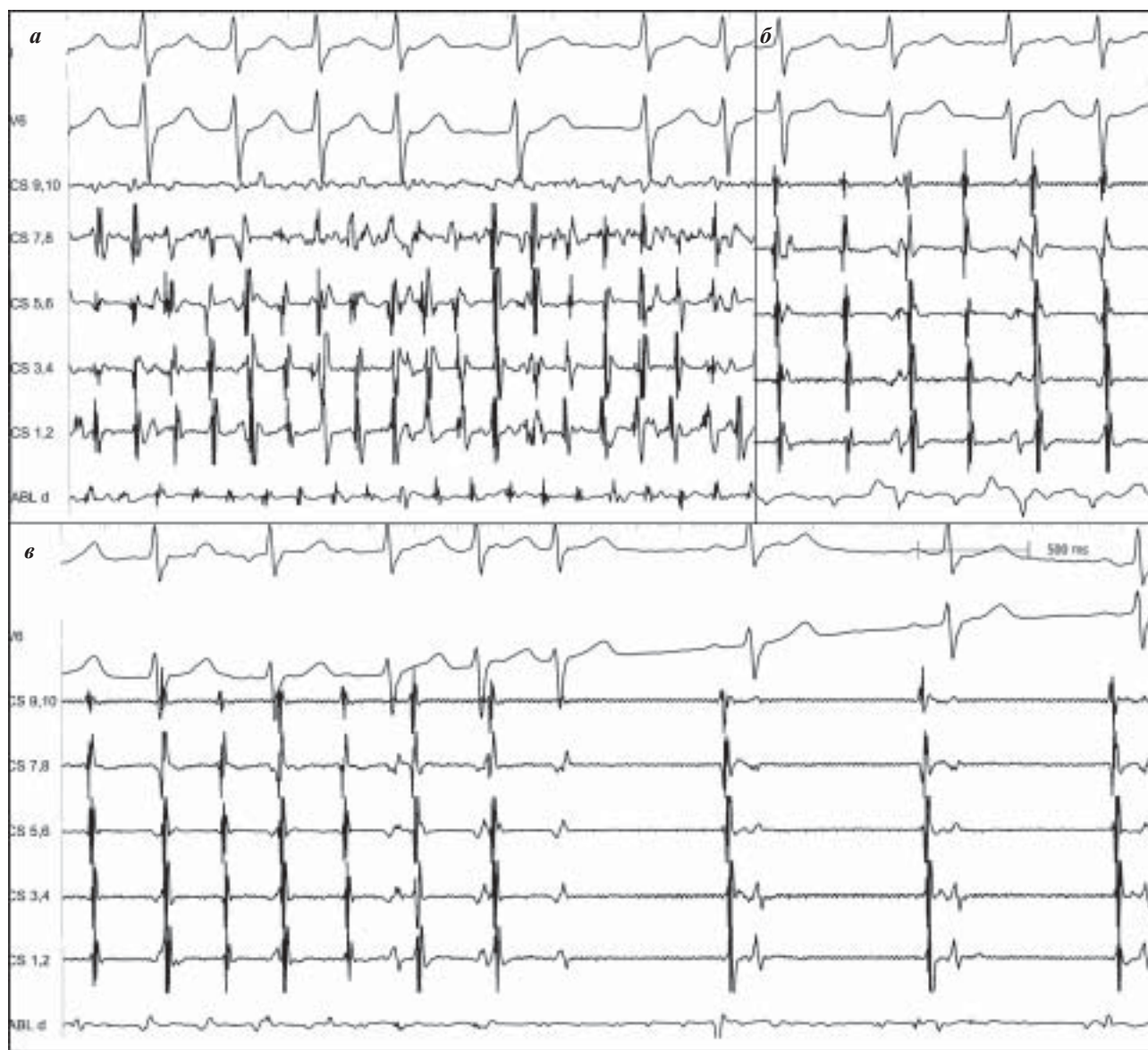
Нами проведён анализ динамики ФП во время РЧА. ФП на момент процедуры наблюдалась у 34 пациентов (58,6%), из них у 28 пациентов она наблюдалась исходно,

у 6 пациентов возникла при введении электродов и начале РЧ воздействия. В 32/34 случаев во время аблации произошло купирование ФП, лишь в двух случаях синусовый ритм был восстановлен трансторакальной электрической кардиоверсией после завершения всей схемы аблации. Нормализация ритма происходила либо путём последовательной электрофизиологической трансформации аритмии (n=17; 53,1%) в направлении упорядочения фронта, снижения вариабельности и увеличения длины цикла начиная с 225,4±23,5 мс накануне аблации и до 309,2±19,2 мс перед восстановлением синусового ритма (рис. 3), либо путём внезапного прекращения ФП без эффекта её электрического преобразования (n=15; 46,9%) (рис. 4).

Эффект «купирования» ФП (AF termination) наблюдался в зоне 4 - у 12 пациентов (37,5%), зоне 3 - у 11 пациентов (34,4%), зоне 2 - у 6 пациентов (18,8%) и в зоне 1 - у 3 пациентов (9,3%). Таким образом, практически в 75% случаев «феномен купирования» наблюдался при абла-

ции в зонах, примыкающих к правым венам. Однако подобная анатомическая специфика была имитирована преимущественной «1-2-3-4»-последовательностью. При анализе купирующего эффекта аблации в зависимости от очередности обработки зон установлено, что восстановление синусового ритма происходило при воздействии в зоне с порядковым номером 3,34±0,3 при «1-2-3-4»-последовательности и в зоне с порядковым номером 3,41±0,4 при любой другой очередности аблации (p>0,05). Следовательно, вне зависимости от последовательности аблации вегетативных ганглиев эффект купирования ФП наступал на последних этапах процедуры, то есть носил «финальный» характер.

У 14 пациентов перед стабилизацией синусового ритма наблюдалось от одного до четырёх эпизодов кратковременного его восстановления на несколько секунд с повторным возникновением ФП (stop and restart; рис. 5а). Подобный эффект возникал на 59,6±15,6 аппликации, в то время как эффект окончательного восстановления



**Рис. 3. Купирование ФП путём электрофизиологической трансформации (пациент Н., 49 лет, хроническая ФП 14 месяцев): а - до аблации, б - перед купированием, в - момент купирования. Обращает внимание снижение вариабельности предсердного цикла и увеличение его длины с 140-190 мс до 260-300 мс перед купированием. Здесь и далее, CS - электрограммы из коронарного синуса, Abl - с аблационного электрода.**



синусового ритма был ещё более поздним ( $70,2 \pm 11,1$  аппликация). Индукция ФП (AF initiation; рис. 5б) во время абляции возникла у 6 пациентов при обработке первых двух зон (на  $17,3 \pm 6,1$  аппликации). Хронология возникновения указанных эффектов показана на рис. 6, кото-

рый демонстрирует, что эффект инициации ФП возникал чаще при абляции первой зоны, эффект «перезапуска» - при абляции третьей, а эффект купирования - при абляции четвёртой в порядке очередности зоны. Указанная закономерность свидетельствует, на наш взгляд, о



Рис. 4. Купирование ФП без электрофизиологической трансформации.

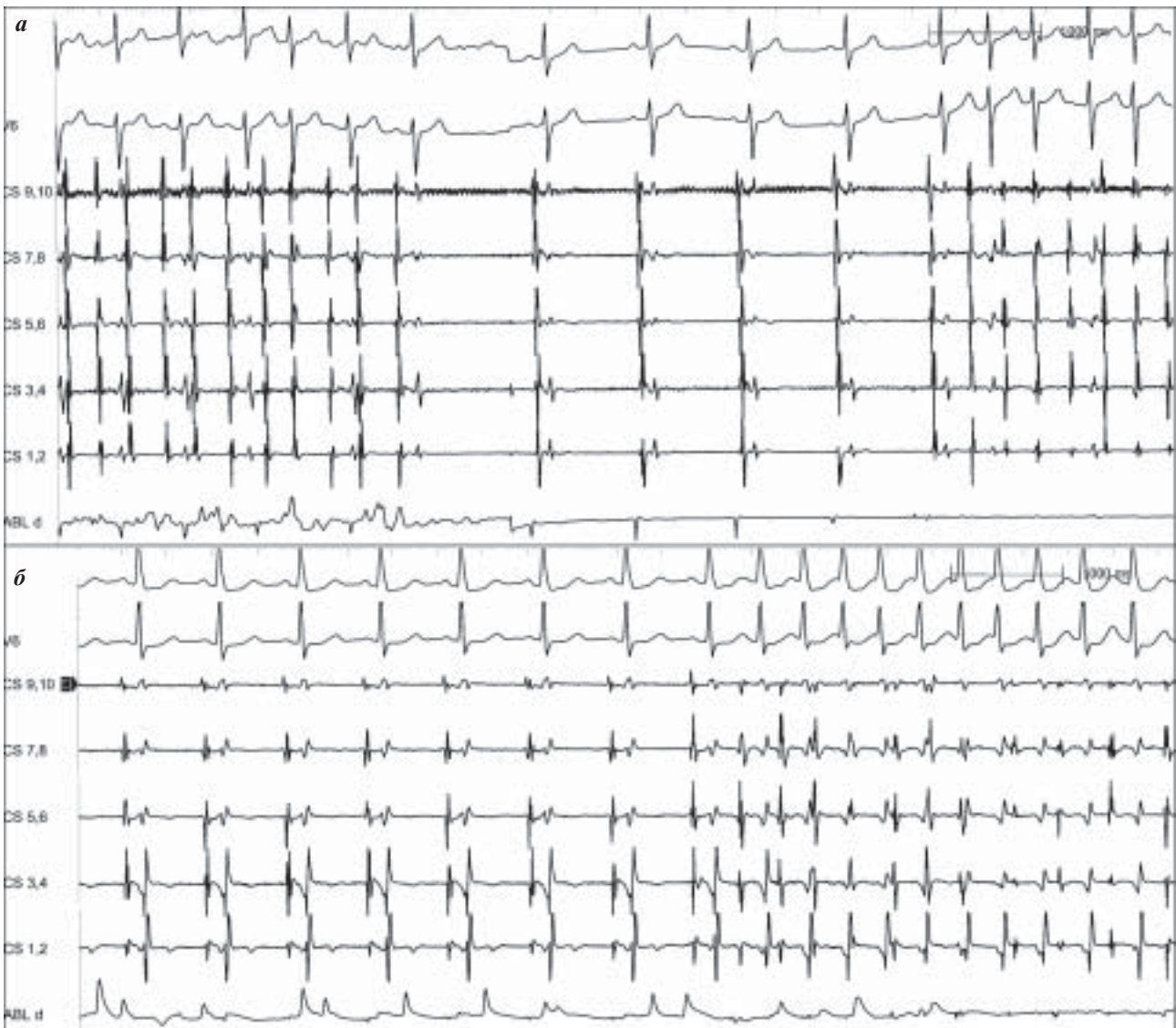
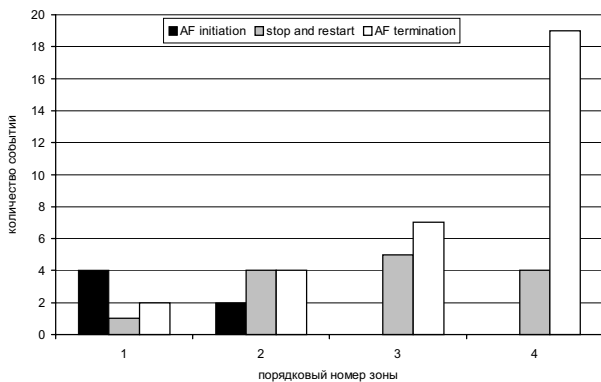


Рис. 5. Эффекты трансформации ритма во время GP-абляции: а - «stop and restart», б - «AF initiation».



**Рис. 6. Последовательность возникновения эффектов изменения ритма во время GP-аблации. Объяснения в тексте.**

последовательном устранении механизмов поддержания ФП по мере «выключения» ганглионарных скоплений.

Частая электростимуляция после завершения схемы аблации не привела ни в одном случае к индукции устойчивого пароксизма ФП. Неустойчивые пароксизмы, имевшие спонтанное завершение через 3-120 секунд ( $11,9 \pm 5,1$  сек), получены у 8 (13,8%) пациентов без использования изопроterenола и затем у 11 (19%) пациентов после введения изопроterenола. Таким образом, ФП не удалось индуцировать даже на кратковременный срок агрессивной электростимуляцией на фоне фармакологической провокации у 47 (81%) пациентов.

#### **Интраоперационные вагусные рефлексы**

Во время воздействия нами наблюдались вагусные реакции, главным образом, в виде возникновения брадиаритмий. У 9 пациентов (15,5%) в процессе локального воздействия отмечен кашлевой рефлекс; у 14 пациентов (24,1%) - гипотензия. В процессе GP-аблации у 19 пациентов (32,8%) отмечалась острая болевая реакция, что потребовало проведения внеплановой анестезии.

Хронотропная реакция в виде урежения частоты сердечных сокращений на 8-15 ударов в минуту наблюдалась нами на протяжении практически 60-80% всех аппликаций. Помимо этого зарегистрировано 252 эпизода выраженной брадиаритмии; от 1 до 12 на каждую процедуру ( $4,3 \pm 0,9$  эпизода). Эти периоды (рис. 7) были представлены:

- 1) синусовой брадикардией менее 40 в минуту (68 случаев; 27%);
- 2) арестом синусового узла с паузами более 2 секунд (43 случая; 17,1%);
- 3) атриовентрикулярной (АВ) блокадой I, II и III степени (29 случаев; 11,5%);
- 4) уменьшением частоты сердечных сокращений или возникновением пауз более 3 секунд на фоне ФП (112 случаев; 44,4%).

Указанные феномены имели преходящий характер и спонтанно исчезали после прекращения воздействия, однако в 13 случаях (5,1%) в связи с прогрессирующим снижением ЧСС вплоть до асистолии потребовалось проведение кратковременной электростимуляции. У семи пациентов РЧА проводилась на фоне внутривенной инфузии изопроterenола для профилактики очередных эпизодов критической брадикардии.

Необходимо отметить, что периоды АВ блокады изолированно наблюдались лишь у пациентов с ФП на

момент операции; у пациентов с синусовым ритмом они никогда не имели самостоятельного значения и возникали в сочетании с синусовой брадикардией. Этот факт наталкивает на мысль о превалирующем угнетающем влиянии РЧ воздействия на функцию синусового узла, которое, по-видимому, наблюдалась и у пациентов с интраоперационной ФП, однако не могло быть определена визуально. Данное положение объясняет более низкую относительную частоту бради-эпизодов у пациентов с ФП, чем у пациентов с синусовым ритмом на момент аблации ( $3,3 \pm 0,7$  и  $5,8 \pm 0,9$  случая за процедуру;  $p < 0,005$ ). В подтверждение этому, лишь четыре пациента не имели существенной брадикардии во время аблации и все они относились к группе с ФП в качестве интраоперационного ритма. Не было обнаружено связи между характером брадикардии в зависимости от области проводимого РЧ воздействия. Таким образом, мы не смогли констатировать явление преимущественной иннервации синусового или АВ узлов из отдельных сплетений вегетативных ганглиев.

Вагусная реакция наблюдалась преимущественно в начале процесса аблации. В частности, 80,2% эпизодов брадикардии приходились на первые 30% аппликаций, а средний порядковый номер бради-иницирующих аппликаций составил  $19,1 \pm 8,4$  при использовании последовательности аблации «1-2-3-4» и  $23,2 \pm 9,5$  ( $p > 0,05$ ) при использовании всех других последовательностей. Это подтверждает тем самым универсальность «стартового» характера вагусной брадикардии вне зависимости от топографии воздействия.

Подобная закономерность наблюдалась и при анализе аблации в каждой из четырёх областей. Причём средний порядковый номер бради-иницирующих аппликаций в отдельно взятой зоне составил  $6,3 \pm 2,7$ , а 84% эпизодов брадикардии приходились на первые 50% аппликаций в каждой зоне.

Таким образом, аблация в четырёх указанных зонах сопровождалась выраженной вагусной реакцией, подтверждая правильность выбранных зон-мишеней. Для ваго-зависимых брадикардий был характерен преимущественно «стартовый» характер как по отношению ко всему процессу аблации, так и к воздействию в отдельно взятой зоне. Вероятным объяснением первому явлению нам представляется включение ответных компенсаторных реакций со стороны симпатoadреналовой системы. Причиной второго феномена может являться развитие отёка в области воздействия, что ослабляет рецепцию и инициацию рефлекторных дуг.

#### **Наблюдение за пациентами**

Пациенты наблюдались на протяжении от 1 до 6 месяцев ( $3,7 \pm 0,8$  месяцев). У всех регистрировался синусовый ритм. Антиаритмические препараты принимают шесть пациентов (10,3%). За время наблюдения отмечены четырнадцать пароксизмов у восьми пациентов (13,8%), десять из них завершились спонтанно, четыре - потребовали медикаментозной кардиоверсии.

Повторные аблации выполнены трём больным через 7, 7 и 9 суток после GP-аблации. Двум пациентам проведена аблация каво-трикуспидального перешейка по поводу типичного трепетания предсердий, одному пациенту - сегментарная изоляция устья правой нижней



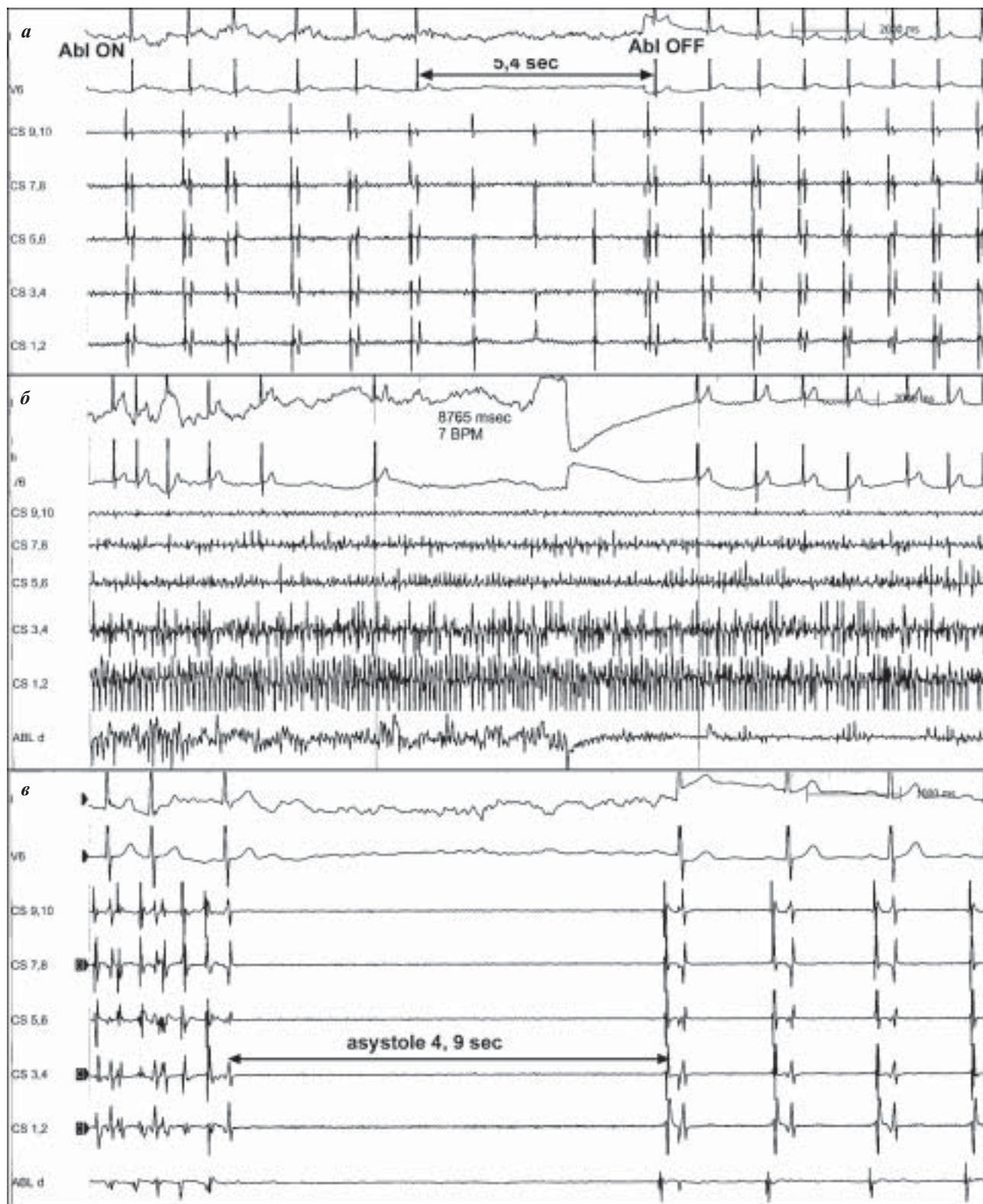
лёгочной вены по поводу частой блокированной экстрасистолы из её муфты.

У 43 пациентов с исходной симптоматикой сердечной недостаточности (ФК  $1,43 \pm 0,2$  по NYHA) наблюдались её исчезновение (у 29 пациентов) или регресс (у 14 пациентов) до ФК  $1,13 \pm 0,2$  по NYHA. Отмечено уменьшение размера левого предсердия у пациентов с его исходной дилатацией с  $56,9 \pm 3,9$  мм до  $43,6 \pm 4,2$  мм ( $p < 0,01$ ).

#### *Изменение вегетативного профиля у оперированных пациентов*

При анализе статистических параметров после абляции (см. табл. 1) произошло снижение показателей - уменьшение SDNN на 30,2% ( $p < 0,001$ ) и rMSSD на 47,4% ( $p < 0,001$ ).

Динамика спектральных показателей показала увеличение активности низкочастотного спектра на 16,7%



**Рис. 7. Интраоперационные вагусные брадикардии: а - синусовая брадикардия (32 в минуту) + полная АВ блокада с асистолией 5,4 сек, б - асистолическая пауза 8,8 сек во время ФП, в - восстановление синусового ритма через асистолию 4,9 сек.**

Таблица 1.

## Динамика показателей variability синусового ритма до и после GP-абляции

	до РЧА	после РЧА	P
SDNN, ms	126,5±25,2	88,3±22,5	<0,001
rMSSD, ms	42,4±8,9	22,3±6,1	<0,001
mean HR, bmp	69,9±7,3	77,9±9,3	<0,001
min HR, bmp	41,9±7,9	46,9±6,3	<0,001
max HR, bmp	132,9±8,4	137,8±8,1	0,075
ln LF	5,27±0,39	6,15±0,44	<0,01
ln HF	4,65±0,45	3,95±0,41	<0,001
LF/HF	1,13±0,06	1,55±0,07	<0,001

( $p < 0,01$ ) с преобладанием симпатического тонуса и снижение активности высокочастотного спектра на 15,1% ( $p < 0,001$ ), т.е. блокирование вагусных влияний. В результате указанных эффектов отношение LF/HF увеличилось на 37,2% за счет доминирующей роли симпатической нервной системы. Таким образом, GP-абляция привела к снижению парасимпатической и повышению симпатической иннервации сердца, что можно считать «нормализующим» вегетативным эффектом.

Сравнение показателей variability сердечно-го ритма у пациентов с отсутствием ФП и её рецидивом после абляции выявило значимые отличия. В частности, у пациентов с рецидивом ФП выявлялись большие значения SDNN (97,5±22,3 мс и 79,3±27,8 мс;  $p < 0,001$ ), rMSSD (30,8±6,9 мс и 20,7±7,1 мс;  $p < 0,001$ ), меньшие значения LF/HF (1,29±0,08 и 1,53±0,07;  $p < 0,001$ ), что указывало на меньшую парасимпатическую денервацию по сравнению с пациентами, имевшими полный эффект абляции.

Также проведено сравнение указанных групп по числу интраоперационных вагусных реакций. Пациенты с рецидивом ФП отличались менее выраженной вагусной брадикардией (2,3±1,1 и 4,8±0,8 эпизодов соответственно;  $p < 0,01$ ). Таким образом, интенсивность вагусной брадикардии во время абляции, а также степень парасимпатической денервации после неё могут выступать мощными предикторами эффекта GP-абляции.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

## Основные положения

Исследование показывает, что эффект изолированной абляции вегетативных ганглиев в ЛП по меньшей мере сопоставим по эффективности с изоляцией устьев ЛВ, что выдвигает на первый план в развитии ФП - роль анатомических субстратов автономной нервной системы. Отсутствие аритмии наблюдалось у 86,2% больных, что рассматривается нами как хороший результат с учётом того, что более трети пациентов исходно имели хроническую ФП.

В настоящее время используются три принципа радикального воздействия на механизмы ФП: предсердная компартментализация (подобно MAZE-III [10]), изоляция триггерных участков (методики изоляции устьев лёгочных вен [15, 28]) и воздействие на отдельные электрофизиологические механизмы (например, абляция зон фракционированной электрограммы [24]). Нами использована принципиально новая мишень для абляции - субэпи-

кардиальные ганглионарные сплетения. Анатомия расположения данных ганглиев хорошо изучена и подробно описана [7, 33]. В этих местах отсутствовали электрофизиологические вольтажные маркёры, поэтому они обрабатывались эмпирически на основании только лишь анатомического подхода.

Можно констатировать ряд преимуществ указанного подхода:

- 1) отсутствует необходимость в активационном картировании и каком-либо предварительном электрофизиологическом исследовании;
- 2) не нарушается распространение синусового возбуждения по ЛП,
- 2) отсутствуют линии по задней стенке ЛП, а значит и риск повреждения пищевода,
- 3) отсутствует риск стеноза лёгочных вен,
- 4) отсутствуют аритмогенные эффекты: ни у одного пациента не наблюдались какие-либо левопредсердные тахикардии.

Таким образом, мы получили безопасную технологию с риском осложнений, сопоставимым с Lasso-технологией, при клиническом эффекте, превосходящем циркулярную изоляцию устьев лёгочных вен на основе CARTO (по нашим собственным данным).

Как известно [2], человеческое сердце иннервируется обоими отделами автономной нервной системы: симпатическим и парасимпатическим, которые непрерывно взаимодействуя, создают вагосимпатический баланс. Центральный отдел симпатической нервной системы представлен промежуточными нейронами грудного и нижнешейного отдела спинного мозга, которые образуют синаптические контакты с паравертебральными ганглиями в виде ganglion stellate и truncus sympathicus. Их волокна формируют «сердечный нерв» (симпатическую часть кардиального сплетения).

Центральный отдел парасимпатической нервной системы представлен нейронами ядер блуждающего нерва в продолговатом мозге, аксоны которых составляют сам нерв и затем парасимпатический компонент кардиального сплетения. Периферические парасимпатические нейроны и формируют паракардиальные субэпикардальные ганглии и ганглионарные сплетения, которые стали объектом абляции. Marron [22] идентифицировал густую сеть специализированных нервных немиелиновых окончаний и С-волокон, густо оплетающих заднюю стенку ЛП и проникающих, главным образом, вдоль лёгочных вен. Следовательно, практически любое РЧ воздействие в левом предсердии и лёгочных венах приведёт к автономной модификации. В то время как симпатические волокна диффузно распределены по предсердной стенке, парасимпатические привязаны к определённым областям, где находят соответствующие ганглии [30]. В то же время, взаимосвязи сердечных ганглиев очень сложны и не могут считаться лишь компонентом парасимпатической системы. Gagliardi M. et al. [14] показали, что GP могут быть активированы при стимуляции и симпатических постганглионарных волокон. Butler C. [4] обнаружил, что они включают эфферентные парасимпатические и симпатические нейроны, а также афферентные волокна. Возможно, этим объясняется полученное нами «нормализующее» влияние GP-абляции на HF-компо-

нент, что ранее не наблюдалось другими авторами [29], поскольку объектом их воздействия были, по-видимому, нервные окончания или преганглионарные волокна.

У всех пациентов сохранялась та же электрическая активность в лёгочных венах, что и до начала абляции. Поэтому эффект абляции можно объяснить лишь с позиций вегетативной денервации сердца, что подтверждалось мощными интраоперационными вагусными рефлексами и денервационными критериями ВСП после абляции. Возможна также роль уменьшения площади (на 5-20%) активно возбуждающегося миокарда за счёт склерозирования обработанных областей.

Поскольку расположение вегетативных ганглиев подвержено законам индивидуальной variability, использовали широкую абляцию каждой зоны, что можно было избежать при возможности прижизненной визуализации точной топографии GP у каждого пациента.

#### **GP как мишень катетерной абляции**

Роль автономной нервной системы в создании условий для возникновения и поддержания ФП известна давно [5, 9], с чем связана одна из наиболее ранних теорий её происхождения. Coumel [9] и позже Chen [5] описали подгруппы пациентов с пароксизмами ФП и повышенной парасимпатической активностью. У этих пациентов были эффективны препараты IC класса и предсердная электростимуляция, предупреждающая синусовую брадикардию как индуктор ФП.

Установлено электрофизиологическое влияние парасимпатической активности непосредственно на предсердный миокард, что создаёт предпосылки её патологических эффектов. Вагусная стимуляция сокращает предсердный эффективный рефрактерный период [34], вызывает предсердную гетерогенность [16], ослабляет насосную предсердную функцию [4], уменьшает длину цикла [37], тем самым создаёт условия для циркуляции нескольких re-entry [21], что облегчает индукцию и стабилизацию ФП [26]. Именно эти эффекты были использованы при создании первых экспериментальных моделей ФП [40].

Изменения автономной активности перед возникновением пароксизма нашли подтверждение в нескольких исследованиях [3, 17], но с противоречивыми результатами. Большинство авторов отмечают преобладание парасимпатической активности, особенно во время «ночной» ФП [8]. Другие [12], напротив, отметили тенденцию к симпатическому доминированию или утрате вагусной активности, что предшествовало, например, послеоперационной ФП [11]. Чтобы объяснить столь различные наблюдения, предположили, что вагозависимая ФП развивается наиболее часто у пациентов с нормальным сердцем и преобладает ночью, когда вагусный фон относительно высок, в то время как адренергически индуцированная ФП возникает у пациентов с органической сердечной патологией и регистрируется чаще в течение дня [19-20]. Последние исследования у пациентов с фокусной ФП, инициируемой из лёгочных вен, продемонстрировали фоновое адренергическое доминирование со «вспышкой» вагусной гиперактивности за несколько минут до ФП, что говорит о важности не столько автономного фона, сколько вегетативной модуляции накануне пароксизма [3, 41].

Chiou C. показал, что эпикардиальная РЧ абляция GP областей снижала индуцируемость ФП и вызывала денервацию синусового и атриовентрикулярного узлов [7]. Наконец, Schauer et al. [32] показал недавно, что катетерная радиочастотная модификация GP, примыкающих к правой лёгочной артерии и полым венам, может предотвращать индукцию вагусно-опосредованной ФП у собак. Всё это послужило теоретическими предпосылками для нашей работы.

#### **Вегетативная денервация как маркёр эффекта GP-абляции**

Hsieh M. et al. [18] впервые по данным изменения вегетативного профиля сердечного ритма обнаружили эффект парасимпатической денервации при абляции устьев ЛВ и определили его как «автономная дисфункция». Подобный эффект отмечен при фокусной абляции [18], изоляции устьев лёгочных вен [25], линейных воздействиях в левом предсердии [29] и даже при процедуре MAZE-III [6]. Pappone C. et al. [29] показал, что РЧ вегетативная денервация, основанная на поиске вагусных рефлексов, уменьшает рецидивы ФП после изоляции устьев лёгочных вен на протяжении 12 месяцев. Это исследование сместило акценты в отношении вегетативной денервации, которая перестала восприниматься как осложнение и стала рассматриваться как цель абляции и залог её успеха.

Наши данные показывают, что интенсивность интраоперационной вагусной брадикардии и степень автономной модификации на основании ВСП определяют вероятность успеха GP-абляции. Вагусные брадикардии как результат термической РЧ стимуляции парасимпатических волокон уже известны [13]. Вагусные рефлексы наблюдаются примерно в 5% случаев при абляции суправентрикулярных тахикардий в септальной области [36] и не более чем в 34,3 % случаев [29] при абляции в лёгочных венах и задней стенке ЛП. В то же время частота наблюдаемых нами вагусных реакций существенно превышала все опубликованные цифры и составила 93%, что говорит об абляции в более плотных скоплениях нервной ткани, чем при использовании других методик.

Анализ вагусных реакций показывает, что главной причиной брадикардии была депрессия синусового узла. По-видимому, реакция синусового узла на воздействие возникает первой и более выражена, а реакция АВ узла является слабой и отчётливо видна лишь во время ФП. Поэтому у пациентов с ФП на момент операции отсутствие брадикардии не может служить предиктором эффекта. В связи с этим, у пациентов с ФП трудно отследить вагусные критерии эффективности во время абляции, поэтому мы придаём важное значение неиндуцируемости ФП после воздействия.

Невозможность индукции ФП заслуживает особенного внимания и вызывает некоторое удивление, поскольку многие из этих пациентов имели лишь несколькими минутами ранее хроническую многомесячную ФП и дилатированное ЛП с объёмом более 100 мл.

Мы не обнаружили превалирующего значения каких-либо GP в иннервации структур проводящей системы, формировании вагусных рефлексов и поддержании ФП. Не смотря на то, что большая часть вагусных реакций наблюдалась в левых зонах, а феномен купирования



- в правых зонах, это было связано не с особенным значением этих зон, а с преимущественно используемой последовательностью обработки GP-областей («1-2-3-4»). В частности, 80,2% эпизодов брадикардии приходились на первые 30% аппликаций, однако купирующий эффект наблюдался при РЧА третьей или четвертой по счёту зоны, что говорит о том, что вагусные реакции носят преимущественно стартовый характер, а купирующие - финальный (рис. 8), и лишь в двух случаях наблюдалось сочетание обоих реакций за одну аппликацию (рис. 7в).

Главное значение в описанной методике, по-видимому, имеет устранение некоторого «критического количества» GP-областей. Об этом свидетельствует хронология случаев трансформации ритма: инициация ФП в начале воздействия, кратковременное купирование с перезапуском в середине и окончательное восстановление синусового ритма в конце процедуры. Поэтому судить о точности воздействия на автономную нервную систему можно по вагусным рефлексам при обработке первых двух зон, а о полноте воздействия - по завершающему купирующему эффекту.

#### **Ограничения исследования**

Исследование открывает новые возможности в лечении ФП, и в то же время, создаёт ряд новых вопросов.

Кто из пациентов является кандидатом для данной процедуры? Многие исследования [17, 19] подтверждают, что у пациентов с ФП, имеющих структурные сердечные изменения, отсутствует какое-либо изменение вагусной активности перед началом ФП, что может ограничивать у них использование данного подхода. В частности, хирургическая денервация во время аортокоронарного шунтирования не предотвратила развитие послеоперационной ФП у ишемических пациентов [1]. Необходимо помнить, что исходный автономный дисбаланс

имеет индивидуальную окраску с различной спектральной выраженностью, поэтому не все пациенты с ФП могут получить выгоду от воздействия на периферическое звено парасимпатической нервной системы.

Каков будет отдалённый эффект GP-абляции? Средняя продолжительность наблюдения за оперированными пациентами была  $3,7 \pm 0,8$  месяцев и долговременные результаты GP-абляции не известны. Ряд недавно открытых физиологических законов сердечных GP, а именно феномен «клеточной нейрональной памяти» [39], где запечатлены на биохимическом уровне все межганглионарные связи, наличие собственной гормональной системы сердца, требуют настороженного отношения к прогнозированию отдалённого эффекта. С. Chiou [7] впервые продемонстрировал в клинике явление предсердной суперчувствительности, которое наблюдалось спустя 7-10 дней после парасимпатической денервации и проявлялось в виде более выраженной реакции на methacholine. Три известных исследования variability сердечного ритма после РЧА устьев лёгочных вен [18, 25, 29] показали сохранение признаков денервации лишь на протяжении в среднем 3-6 месяцев, что послужило у ряда пациентов причиной рецидива. Не исключена также возможность реиннервации сердца, как это было показано при трансплантации сердца [23].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Абляция ганглионарных сплетений в левом предсердии (GP-абляция) является новым эффективным подходом в лечении фибрилляции предсердий. Интенсивность вагусной брадикардии во время абляции и степень автономной модификации variability сердечного ритма после процедуры являются важными предикторами последующего клинического эффекта.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Alex J., Guvendik L. Evaluation of ventral cardiac denervation as a prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Ann. Thorac. Surg.* - 2005. - V.79. - P.517-520.
2. Armour J.A. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2004. - V.287. - P.262-271.
3. Bettoni M., Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation* - 2002. - V.105. - P.2753.
4. Butler C. K., Smith F. M., Cardinal R. et al. Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial and ventricular ganglionated plexi // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* - 1990. - V.259. - P.1365-1373.
5. Chen Y.J., Chen S.A., Tai C.T. et al. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1998. - V.32. - P.732-738.
6. Chevalier P., Obadia J.F., Timour Q. et al. Thoracoscopic epicardial radiofrequency ablation for vagal atrial fibrillation in dogs // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1999. - V.22. - P.880-886.
7. Chiou C., Eble J.N., Zipes D.P. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes: the third fat pad // *Circulation.* - 1997. - V.95. - P.2573.
8. Coccagna G., Capucci A., Bauleo S. et al. Paroxysmal atrial fibrillation in sleep // *Circulation.* - 1997. - V.20. - P.396-398.
9. Coumel P. Role of the autonomic nervous system in paroxysmal atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.* - 1990. - V.13. - P.209-212.
10. Cox J.L., Canavan T.E., Schuessler R.B. et al. The surgical treatment of atrial fibrillation: II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1991. - V.101. - P.406-426.
11. Dimmer C., Tavernier R., Gjorgov N. et al. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* - 1998. - V.82. - P.22-25.
12. Fioranelli M., Piccoli M., Mileto G.M. et al. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1999. - V.22. - P.743-749.
13. Friedman P.L., Stevenson W.G., Kocovic D.Z. Autonomic dysfunction after catheter ablation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 1996. - V.7. - P.450-459.
14. Gagliardi M., Randall W.C., Bieger D. et al. Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons // *Am. J. Physiol.* - 1988. - V.255. - P.789-800.
15. Haissaguerre M., Jais P., Shah D.C. et al. Spontaneous

- initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *NEJM*. - 1998. - V.339(10). - P.659-666.
16. Hirose M., Leatmanorath Z., Laurita K.R. et al. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2002. - V.13. - P.1272-1279.
  17. Hnatkova K., Waktare J.E.P., Sopher S.M. et al. A relationship between fluctuations in heart rate and the duration of subsequent episodes of atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1998. - V.21. - P.181-185.
  18. Hsieh M., Chiou C., Wen Z. et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins // *Circulation*. - 1999. - V.100. - P.2237.
  19. Klingenhoben T., Gronefeld G., Li Y.G. et al. Heart rate variability to assess changes in cardiac vagal modulation before the onset of paroxysmal atrial fibrillation in patients with and without structural heart disease // *Ann. Noninvas. Electrocardiol.* - 1999. - V.4. - P.19-26.
  20. Lok N.S., Lau C.P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.* - 1998. - V.21. - P.386-395.
  21. Maisel W.H. Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - V.42. - P.1269-1270.
  22. Marron K., Wharton J., Sheppard M.N. et al. Distribution, morphology and neurochemistry of endocardial and epicardial nerve terminal arborizations in the human heart // *Circulation*. - 1995. - V.92. - P.2343-2351.
  23. Murphy D. A., Thompson G. W., Ardell J. L. et al. The heart reinnervates after transplantation // *Ann. Thorac. Surg.* - 2000. - V. 69(6). - P.1769 - 1781.
  24. Nademance K., McKenzie J., Kosar E. et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - V.43. - P.2044-2053.
  25. Nilsson B., Chen X., Pehrson S. et al. Increased resting heart rate following radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation // *Europace*. - 2005. - V.7(5). - P.415-420.
  26. Ninomyia I. Direct evidence of nonuniform distribution of vagal effects on dog atria // *Circ. Res.* - 1966. - V.19. - P.576-583.
  27. Oral H., Chugh A., Good E. et al. A tailored approach to catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation*. - 2006. - V.113. - P.1824-1831.
  28. Pappone C., Rosanio S., Oreta G. et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation // *Circulation*. - 2000. - V.102. - P.2619-2628.
  29. Pappone C., Santinelli V., Manguso F. et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation // *Circulation*. - 2004. - V.109. - P.327-334.
  30. Randall W.C., Ardell J.L. Nervous control of the heart: anatomy and pathophysiology. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology, from cell to bedside*. - Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. - 1990. - P.291-299.
  31. Randall W.C., Ardell J.L., Wurster R.D. et al. Vagal post-ganglionic innervation of the canine sinoatrial node // *J. Auton. Nerv. Syst.* - 1987. - V.20. - P.13-23.
  32. Schauerte P., Scherlag B.J., Pitha J. et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation // *Circulation*. - 2000. - V.102. - P.2774-2780.
  33. Singh S., Johnson P.I., Lee R.E. et al. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 1996. - V.112. - P.943-953.
  34. Smeets J.L., Allesie M.A., Lammers W.J. et al. The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium: the role of the heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium // *Circ. Res.* - 1986. - V.58. - P.96-108.
  35. Smeets J.L., Ben-Haim S.A., Rodriguez L.M. et al. New method for nonfluoroscopic endocardial mapping in humans: accuracy assessment and first clinical results // *Circulation*. - 1998. - V. 97. - P. 2426-2432.
  36. Soejima K., Akaishi M., Mitamura H. et al. Increase in heart rate after radiofrequency catheter ablation is mediated by parasympathetic nervous withdrawal and related to site of ablation // *J. Electrocardiol.* - 1997. - V.30. - P.239-246.
  37. Takahashi Y., Jais P., Hocini M. et al. Shortening of fibrillatory cycle length in the pulmonary vein during vagal excitation // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - V.47(4). - P.774 - 780.
  38. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use // *Circulation*. - 1996. - V.93. - P.1043-1065.
  39. Thompson G.W., Horackova M., Armour J.A. Chemo-transduction properties of nodose ganglion cardiac afferent neurons in guinea pigs // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2000. - V.279. - P.433-439.
  40. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation // *Circ. Res.* - 1992. - V.71. - P.271-287.
  41. Zimmermann M., Kalusche D. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* - 2001. - V.12. - P.285-291.

## НОВЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: КАТЕТЕРНАЯ АБЛАЦИЯ ГАНГЛИОНАРНЫХ СПЛЕТЕНИЙ В ЛЕВОМ ПРЕДСЕРДИИ

*Е.А.Покушалов, А.Н.Туров, П.Л.Шугаев, С.Н.Артёмов, Я.В.Сырцева*

Обследованы 58 пациентов (52,1±1,9 лет, мужчины - 67,2%) с медикаментозно-рефрактерной фибрилляцией предсердий ФП. Хроническая форма наблюдалась у 21 пациента (36,2%; средняя продолжительность 14,3±2,9 месяцев, от 5 до 39 месяцев). Пациентам выполнена абляция четырёх зон ганглионарных сплетений в левом предсердии без изоляции лёгочных вен. Интраоперационный эффект купирования ФП был достигнут в 94,1% случаев. Вагусная брадикардия наблюдалась у 93% больных (4,3±0,9 эпизода на процедуру). На протяжении 3,7±0,8 месяцев 86,2% пациентов свободны от аритмии без приёма антиаритмических препаратов. После абляции отмечено снижение

показателей SDNN, rMSSD, HF, увеличение HR<sub>min</sub>, HR<sub>mean</sub> и LF/HF. Пациенты с рецидивами ФП имели более высокие значения SDNN (97,5±22,3 и 79,3±27,8 мс, p<0,001) и менее выраженные вагусные рефлекссы во время аблации (2,3±1,1 и 4,8±0,8 эпизодов соответственно; p<0,01).

Таким образом аблация четырёх зон ганглионарных сплетений в левом предсердии является новым эффективным подходом в лечении ФП. Интенсивность вагусной брадикардии во время аблации и степень снижения показателей вариабельности сердечного ритма после процедуры являются важными предикторами последующего клинического эффекта.

#### NEW APPROACH FOR TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION: CATHETER ABLATION OF GANGLIONIC PLEXUSES IN THE LEFT ATRIUM

*E.A. Pokushalov, A.N. Turov, P.L. Shugaev, S.N. Artemenko, Ya. V. Syrtseva*

Fifty-eight patients (age 52.1±1.9 years, 67.2% of men) with medically resistant atrial fibrillation were examined. Chronic atrial fibrillation was observed in 21 patients (36.2%, duration of arrhythmia 5-39 months, mean 14.3±2.9 months). The patients underwent ablation of four zones of ganglionic plexuses in the left atrium. In 94.1% of cases, the intra-operative relief of atrial fibrillation occurred. Vagus bradycardia was observed in 93% of patients (4.3±0.9 episodes per procedure). Within 3.7±0.8 months following the procedure, 86.2% of patients were free of arrhythmia in absence of medical treatment. After the ablative procedure, the indices SDNN, rMSSD, and HF fell, and the indices HR<sub>min</sub>, HR<sub>mean</sub>, and LF/HF rose. The patient with recurrences of atrial fibrillation had higher levels of SDNN (97.5±22.3 ms and 79.3±27.8 ms, respectively; p<0.001) and less pronounced vagal reflexes in the course of the ablative procedure (2.3±1.1 and 4.8±0.8 episodes, respectively, p<0.01).

Thus, the ablation of four zones of ganglionic plexuses in the left atrium is a new effective approach to the treatment of atrial fibrillation. The intensity of vagal bradycardia in the course of ablation and the extent of the decrease in the heart rate variability indices after ablation are important predictors of the subsequent clinical effect.