

На правах рукописи

КАЛЕМБЕРГ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА

**Влияние морфологических и иммунологических механизмов
возникновения фибрилляции предсердий на результаты
изоляции устьев легочных вен, верифицированные с
применением петлевых регистраторов электрокардиограммы**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в отделе нарушений сердечного ритма и проводимости ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Давтян Карпет Воваевич

доктор медицинских наук, доцент

Благова Ольга Владимировна

Официальные оппоненты:

Ведущий научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний, профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения Института подготовки кадров высшей квалификации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук

Майков Евгений Борисович

Заведующий отделением хирургического лечения тахикардий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, г. Москва, доктор медицинских наук

Сергуладзе Сергей Юрьевич

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.02 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АкАТ	– антикардиальные антитела
ДИ	– доверительный интервал
ИКР	– интерквартильный размах
КА	– катетерная абляция
КБА	– криобаллонная абляция
ЛВ	– лёгочная вена
Me	– медиана
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММП 1,3,9	– 1,3,9 - матриксная металлопротеиназа
МПП	– межпредсердная перегородка
ОШ	– отношение шансов
РЧА	– радиочастотная абляция
СРБ	– С-реактивный белок
ЭКГ	– электрокардиограмма
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	– ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
EHRA	– European Heart Rhythm Association
CHA ₂ DS ₂ -VASc	– шкала риска тромбоэмболических осложнений (Conge-stive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular disease, Sex)
HAS-BLED	– шкала риска кровотечений (hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratio, elderly, drugs/alcohol concomitantly)
NTproBNP	– N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация сердца (New-York Heart Association)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. ФП - наиболее распространенный вид нарушений ритма сердца [Staerk J. A., et al., 2017, Virani S. S., et al, 2021]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании механизмов индукции и поддержания ФП. В конце 1990-х гг. была показана важная роль эктопической активности муфт ЛВ в патогенезе как пароксизмальной, так и персистирующей форм ФП [Haïssaguerre, M, et al., 1998]. Исходя из этого, были предложены различные методы катетерного лечения ФП, основанные, в первую очередь, на электрической изоляции устьев ЛВ.

Однако данная теория не объясняет механизм происхождения очагов триггерной активности, то есть причины появления клеток с патологической электрической функцией вне ЛВ. Очевидно, в таком случае даже радикальное (хирургическое) лечение не сможет препятствовать дальнейшему прогрессированию процесса, что подтверждается длительным наблюдением за пациентами и выявлением рецидивов аритмии спустя годы после успешной изоляции ЛВ.

В настоящее время существует и продолжает появляться множество работ, описывающих важную роль воспалительных и аутоиммунных реакций в прогрессировании структурного и электрического ремоделирования миокарда предсердий и, как следствие, рецидивировании ФП. В последние годы изучение различных этапов воспаления и гистологических изменений миокарда предсердий при ФП нашло отражение в теории атриопатии (предсердной кардиомиопатии) [H, Kottkamp, 2012, P.S., Cunha et al., 2022,]. В профессиональном сообществе широко известны фундаментальные работы Frustaci A. и соавт., показавших, что в биоптатах МПП у пациентов с изолированной ФП в 66% случаев выявляются воспалительные изменения, а в 25% - активный миокардит [Frustaci, A, et al., 1991].

Однако, несмотря на накопленные знания о связи локального и системного воспалительного процесса с развитием и рецидивированием ФП, до настоящего момента не существует четких критериев распознавания на дооперационном этапе «не-венозависимой» ФП. Кроме того, выявление взаимосвязи между признаками воспаления и рецидивированием ФП затруднено в связи с часто встречающимся

асимптомным течением ФП у пациентов, которым была выполнена изоляция устьев ЛВ.

В связи с вышеописанным, вопрос выявления предикторов рецидивирования ФП после катетерной изоляции устьев ЛВ остается актуальным. Изучение процессов, ведущих к возникновению субстрата для ФП вне муфт устьев ЛВ, позволит более точно прогнозировать потенциальный эффект от изоляции ЛВ на дооперационном этапе, оптимизировать отбор пациентов и тем самым снизить нагрузку на здравоохранение.

Цель исследования: определить клинические, морфологические и биохимические предикторы субстратной, «не-венозависимой» фибрилляции предсердий путем морфологического и иммунологического исследований у пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту рецидивов фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен, в том числе асимптомных, по данным имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства.
2. Оценить значимость ряда маркеров воспаления, белков системы протеолиза в крови как предикторов рецидива фибрилляции предсердий после процедуры изоляции легочных вен.
3. Оценить значимость концентрации N-терминального промозгового натрийуретического пептида в крови как предиктора рецидива фибрилляции предсердий после процедуры изоляции легочных вен.
4. Оценить значимость морфологических изменений миокарда по данным биопсии межпредсердной и межжелудочковой перегородки как предикторов рецидива фибрилляции предсердий после процедуры изоляции легочных вен.
5. Оценить значимость антикардиальных антител как предикторов рецидива фибрилляции предсердий после процедуры изоляции легочных вен.

Научная новизна. Впервые на проспективной исследуемой выборке сопоставлены проявления воспалительного процесса (маркеры воспаления в крови, белки системы протеолиза), уровень NTproBNP и результаты эндокардиальной биопсии с подтвержденными с помощью петлевого регистратора ЭКГ данными о рецидивировании ФП, в том числе бессимптомном.

Впервые проведена попытка выявить лабораторные предоперационные предикторы эффективности криобаллонной аблации ЛВ с учетом подтверждения бессимптомных рецидивов.

Теоретическая и практическая значимость

Сформирована модель, предсказывающая вероятность рецидивирования ФП у пациентов после криобаллонной аблации устьев ЛВ, которая после проведения дополнительной валидации может стать важным клиническим инструментом для оценки эффективности планируемой изоляции устьев ЛВ.

Выявленные в ходе исследования лабораторные и морфологические маркеры «не-венозависимой ФП» позволяют на предоперационном этапе более тщательно отбирать пациентов с хорошим ожидаемым результатом криобаллонной изоляции устьев ЛВ.

Выявлена и обоснована в ходе нескольких субанализов предикторная способность NTproBNP как маркера атриопатии у больных с ФП.

Догоспитальное выявление маркеров эффективности изоляции устьев ЛВ поможет сократить количество повторных процедур, тем самым сократить расходы на здравоохранение.

Полученные данные можно использовать для планирования более крупных рандомизированных исследований.

Методология и методы исследования. Исследование одноцентровое, проспективное. Подбор пациентов для участия в исследовании основывался на наличии стандартных показаний к проведению катетерной изоляции устьев ЛВ, изложенных в «Клинических рекомендациях Всероссийского научного общества аритмологов по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств» от 2017 г. Для решения задач исследования использовался комплекс клинико-инструментальных, лабораторных и статистических методов, из которых основными являлись определением маркеров воспаления и АкАТ методом иммунофлюоресцентного анализа, исследование ритма сердца с помощью имплантируемого петлевого регистратора ЭКГ, КБА и сегментарная РЧА устьев ЛВ, эндомиокардиальная биопсия и гистологический анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота рецидивирования ФП с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства составила 30% после первичной КБА устьев ЛВ и 10% после повторной изоляции ЛВ без дополнительных воздействий.
2. Изученные маркеры воспаления и белки системы протеолиза не показали прогностической значимости в отношении рецидивов ФП после изоляции устьев ЛВ.
3. У пациентов с рецидивами ФП с достигнутой изоляцией ЛВ отмечалась статистически значимо более высокая концентрация в крови NTproBNP, предикторным значением обладала концентрация > 504 пмоль/мл.
4. Предиктором рецидивирования ФП после изоляции ЛВ является вторая степень фиброза миокарда. Также с выявлением «не-венозависимой» ФП ассоциирована инфильтрация лимфоцитами эндокарда МЖП.
5. Пациенты с рецидивированием ФП после катетерной изоляции устьев ЛВ имели более высокие титры АкАТ к антигенам кардиомиоцитов и более низкий титр АкАТ к антигенам проводящей системы сердца.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

Степень достоверности результатов проведенного исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки и применением современных методов клинико-лабораторного, инструментального обследования и статистического анализа. Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 21.09.2023 г. (протокол №68/1).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международном конгрессе «Кардиостим» (Санкт-Петербург 2021, 2023 гг).

Личное участие автора заключалось в непосредственном участии в отборе пациентов в исследование, курации пациентов в стационаре в периоперационном периоде, участии в проведении КБА ЛВ и сегментарной РЧА ЛВ в качестве электрофизиолога, подготовке образцов биоптатов миокарда для

морфологического исследования и интерпретация полученных результатов, формирование базы данных, проведении 12-месячного наблюдения за пациентами, программировании и анализе данных петлевых регистраторов ЭКГ, статистической обработке полученных в исследовании данных, подготовке статей и докладов по результатам исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, в том числе 6 статей в журналах Перечня ВАК и входящих в международную базу цитирования Scopus, и 1 тезис.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 123 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, содержащего 74 источника. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 26 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одноцентровое, проспективное, выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Набор и наблюдение пациентов осуществлялись в 2017-2021 гг. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, номер протокола 01-04/18. Выборка пациентов для участия в исследовании составила 100 человек.

Критерии включения соответствовали стандартным показаниям к катетерной изоляции ЛВ при фибрилляции предсердий и были следующими: возраст старше 18 лет, пароксизмальная или персистирующая форма ФП, симптомность ФП по шкале EHRA 2b-4, подписание информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: ранее выполнявшееся интервенционное/хирургическое лечение ФП, переднезадний размер ЛП $> 5,0$ см, наличие тромба в полостях сердца, митральная регургитация ≥ 3 степени, митральный стеноз, состояние после протезирования клапанов сердца, фракция выброса ЛЖ $\leq 40\%$, хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса по NYHA, атриовентрикулярная блокада II степени (тип 2) и III степени,

транзиторная ишемическая атака головного мозга/ инсульт давностью < 6 мес., нестабильная стенокардия/ инфаркт миокарда давностью < 3 мес., выполненная коронароангиопластика или маммарокоронарное/ аортокоронарное шунтирование давностью < 6 мес., не поддающаяся коррекции артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких с установленной легочной гипертензией (> 45 мм рт.ст.), гипер- и гипотиреоз, индекс массы тела > 36 кг/м², наличие тромбозов глубоких вен конечностей, известные аномалии развития ЛВ, ограничивающие проведение КБА, тяжелые онкологические заболевания, тяжелая печеночная и почечная недостаточность.

Критерий исключения: недостижение критериев эффективной изоляции устьев ЛВ интраоперационно.

Пациентам проводилась первичная КБА ЛВ (криоконсоль CryoConsole, Medtronic (USA) с контролем достижения критериев изоляции ЛВ, одномоментно был имплантирован петлевой регистратор ЭКГ (Medtronic Reveal XT) для отслеживания рецидивов. До КБА была взята эндомиокардиальная биопсия (биопсийные щипцы Cordis Biopsy Forceps 7F 104cm) - 1 биоптат из МПП, 2 биоптата из МЖП. До операции произведен забор и биобанкирование крови (документированная процедура «Биобанкирование» QMS_BB_DP-14) для последующего изучения уровней маркеров воспаления: СРБ, фактор некроза опухоли-альфа (анализатор SUNRISE, Tecan, Австрия), интерлейкин 1-бета (анализатор SUNRISE, Tecan, Австрия), АкАТ (методом иммуноферментного анализа с применением чистых антител против IgG человека, меченых флюоресцеинизотиоцианатом или его аналогами (препарат “Алекса 480”), а также люминесцирующих сывороток против IgG человека производства ННИЭМ им. Н. Ф. Гамалея), NTproBNP (анализатор PathFast) и белков системы протеолиза (ММП-1,3,9, трансформирующий фактор роста бета 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ -1, фактор роста фибробластов, белок, связывающий жирные кислоты; анализатор TECAN Infinite M PLEX 200).

Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

1 этап - включение пациентов и первичная КБА устьев ЛВ, забор материала (кровь, биопсия) для дальнейшего исследования. Всем пациентам

до операции проводился забор венозной крови и ее биобанкирование с целью дальнейшего определения в крови уровня маркеров воспаления, NTproBNP, белков системы протеолиза (СРБ, фактор некроза опухоли, интерлейкин 1-бета, белок, связывающий жирные кислоты, МПП-1,3,9, трансформирующий фактор роста бета 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ -1, фактор роста фибробластов) и АкАТ. Далее всем пациентам проводилась первичная КБА устьев ЛВ. В ходе операции до начала аблационного воздействия выполнялась биопсия МПП и МЖП, а также имплантация петлевого регистратора ЭКГ.

2 этап – наблюдение. Амбулаторное наблюдение продолжалось в течение 1 года после оперативного вмешательства с графиком визитов 3, 6, 12 мес и включало оценку статуса пациента и считывание данных петлевого регистратора ЭКГ. Конечной точкой наблюдения являлось рецидивирование ФП вне слепого периода (по истечении 3 мес после операции). Эти пациенты направлялись на повторную изоляцию ЛВ методом сегментарной РЧА.

3 этап – наблюдение после повторного оперативного вмешательства продолжалось в течение 1 года по протоколу, аналогичному 2 этапу, и включало считывание данных петлевого регистратора ЭКГ. Конечной точкой наблюдения было рецидивирование ФП вне слепого периода (по истечении 3 мес после операции).

По результатам всех этапов наблюдения были сформированы группы для последовательного анализа данных:

1. Пациенты с рецидивами ФП и без рецидивов после первичной КБА устьев ЛВ. Цель анализа – изучить предсказательную способность лабораторных и морфологических параметров в отношении рецидива ФП у пациентов после первой процедуры аблации.

2. Пациенты с «венозависимой» и «не-венозависимой» ФП (сформированы по признаку наличия или отсутствия ФП после достигнутой изоляции ЛВ). Цель анализа – оценить ассоциации бинарных и количественных переменных с развитием рецидива ФП после второй процедуры.

3. Группы пациентов:

А) с эффектом от однократной изоляции ЛВ, Б) с эффектом от двукратной изоляции ЛВ, В) без эффекта, несмотря на изоляцию ЛВ («не-венозависимая» ФП). Цель данного анализа – проверить достоверность полученных данных о предикторном значении NTproBNP в отношении «не-венозависимой» ФП.

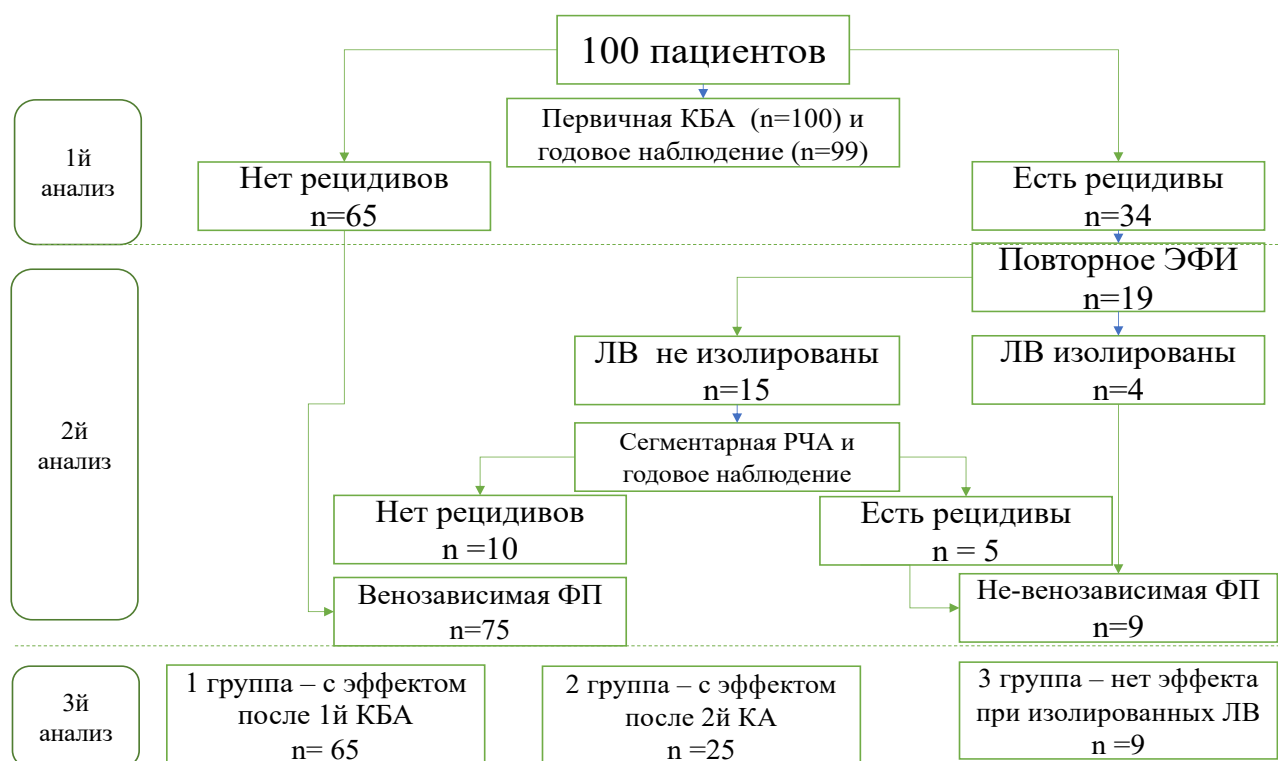


Рисунок 1 — Дизайн исследования

За весь период исследования один пациент выбыл на втором месяце наблюдения по причине нагноения ложа петлевого регистратора и его удаления; 15 пациентов выбыли на втором этапе по причине отказа от повторного электрофизиологического исследования и РЧА.

Статистическая обработка результатов. Все расчеты проводились с использованием среды для статистических вычислений R (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР) [25%; 75%] при непараметрическом распределении, и в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием

критерия Манна–Уитни и t-критерия Стьюдента. Оценка ассоциации бинарных и количественных переменных с развитием рецидива проводилась с использованием логистических регрессионных моделей, в качестве мер эффекта использовалось ОШ с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение количественных признаков между тремя группами было проведено с использованием критерия Краскела-Уоллисо при непараметрическом распределении и дисперсионного анализа (ANOVA) при нормальном распределении. Значения считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст включенных пациентов составил $58,0 \pm 9,4$ лет, возраст манифестации аритмии $53,2 \pm 10,2$ лет. Большинство пациентов относилось к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc – 2). Ме длительности анамнеза ФП составила 4,5 года. Пять пациентов имели системные заболевания: миастения (n=1), псориаз (n=2), лимфогранулематоз в анамнезе и полихимиотерапия по этому поводу 20 лет назад (n=1), подагра (n=1).

Таблица 1— Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет M \pm SD	58,2 \pm 9,4
Возраст манифестации аритмии, лет M \pm SD	53,2 \pm 10,2
Длительность анамнеза фибрилляции предсердий, лет Me [ИКР]	4,5 [2;7]
Количество баллов по CHA ₂ DS ₂ VASc, Me [ИКР]	2 [1;3]
Количество баллов по HASBLED, Me [ИКР]	1 [0;2]
Индекс массы тела, Me [ИКР]	29,5 [27,5;32,2]
Переднезадний размер ЛП (мм), M \pm SD	41,20 \pm 3,73
Фракция выброса ЛЖ (%), Me [ИКР]	63 [60;66]
Женский пол, n (%)	42 (42)
Форма ФП, пароксизмальная n (%)	89 (89)
Симптомность по EHRA (%)	
I класс	2
IIa класс	11
IIb класс	43
III класс	44
Гипертоническая болезнь, n (%)	71 (71)

Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (1)
Острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт) в анамнезе, n (%)	2 (2)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	5 (1)
Системные заболевания, n (%)	5 (5)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	4 (4)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	4 (4)

Частота рецидивирования ФП в течение годового наблюдения с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства составила 34,3% после первичной КБА устьев ЛВ и 10,7% после повторной изоляции ЛВ без дополнительных воздействий.

Уровень NTproBNP как предиктор рецидивирования ФП после изоляции устьев ЛВ

Выявлена связь уровня NTproBNP и исходов КБА устьев ЛВ.

При сравнении групп с рецидивами ФП и без рецидивов после первичной КБА устьев ЛВ отмечено статистически значимое более высокое значение NTproBNP в группе пациентов с рецидивированием ФП (70,8 [47,0;190] vs 164 [85,4;484] пмоль/мл соответственно, $p=0,008$).

При разделении пациентов на группы с известным статусом изоляции ЛВ (с «венозависимой» и «не-венозависимой» ФП) был получен аналогичный результат: уровень NTproBNP был статистически значимо более высоким в группе пациентов, имеющих рецидивы из-за наличия субстрата вне ЛВ, то есть «не-венозависимую» ФП (83,6 [48,5;202] vs 563 [126;1073] пмоль/мл соответственно, $p=0,002$).

В однофакторном регрессионном анализе было показано, что увеличение концентрации NTproBNP в 2 раза ассоциировано с увеличением шансов рецидива ФВ после изоляции ЛВ в среднем в 2 раза – ОШ=2,16 [95% ДИ: 1,33; 3,29] (рисунок 2).

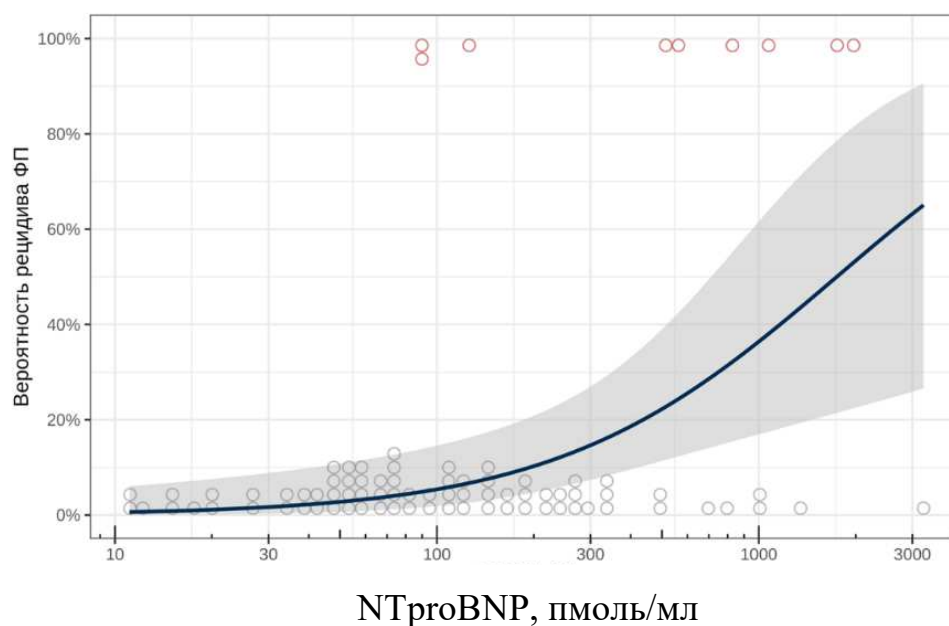


Рисунок 2 — Вероятность развития рецидива ФП после изоляции ЛВ в зависимости от концентрации NTproBNP

По данным ROC анализа уровень NTproBNP > 504 пмоль/мл имеет специфичность 92% и чувствительность 66,7%, AUC – 0,82, 95% ДИ 0,67–0,96 для предсказания рецидивирования ФП после успешной изоляции устьев ЛВ (рисунок 3).

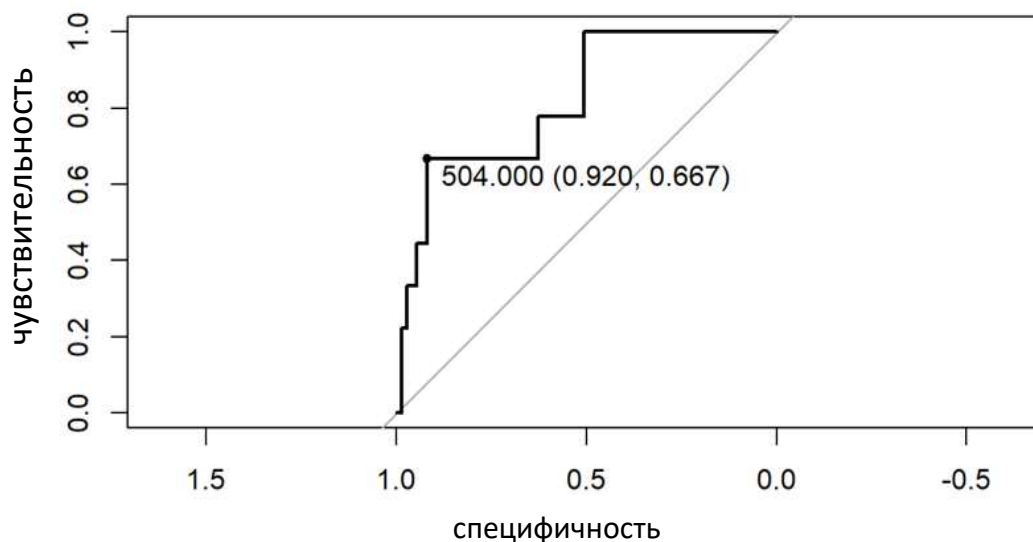


Рисунок 3 — ROC-кривая связи уровня NTproBNP с рецидивированием ФП

Для ответа на вопрос, что именно предсказывает NTproBNP – любой рецидив ФП вне зависимости от механизма ФП, или именно «не-венозависимую» ФП, был проведен дополнительный субанализ, в ходе которого были

сопоставлены три группы пациентов - пациенты с отсутствием рецидивов ФП в течение 1 года после первичной изоляции устьев ЛВ, с отсутствием рецидивов после второй изоляции ЛВ, и пациенты, у которых не удалось добиться свободы от аритмии, несмотря на достигнутую изоляцию ЛВ.

Сравнение трех групп показало, что у пациентов с «не-венозависимой» ФП имеется более высокий уровень NTproBNP (563 [126;1073] пмоль/мл), чем у пациентов с отсутствием ФП после первичного вмешательства (76,7 [47,2;189] пмоль/мл) и повторного вмешательства, то есть с «венозависимой ФП» (159 [72,1;385] пмоль/мл), $p=0,001$ для всех показателей.

Учитывая ограничение по численности групп для проведения многофакторного анализа, для наглядности распределения показателей в группах и дополнительной интерпретации этих находок, был проведен описательный анализ и выполнена визуализация в виде точечных графиков и boxplot.

Самый низкий уровень NTproBNP имели пациенты, не имевшие рецидивов уже после первичной КБА устьев ЛВ. Пациенты, имевшие субстрат для ФП вне ЛВ, имели самый высокий уровень NTproBNP (рисунок 4).

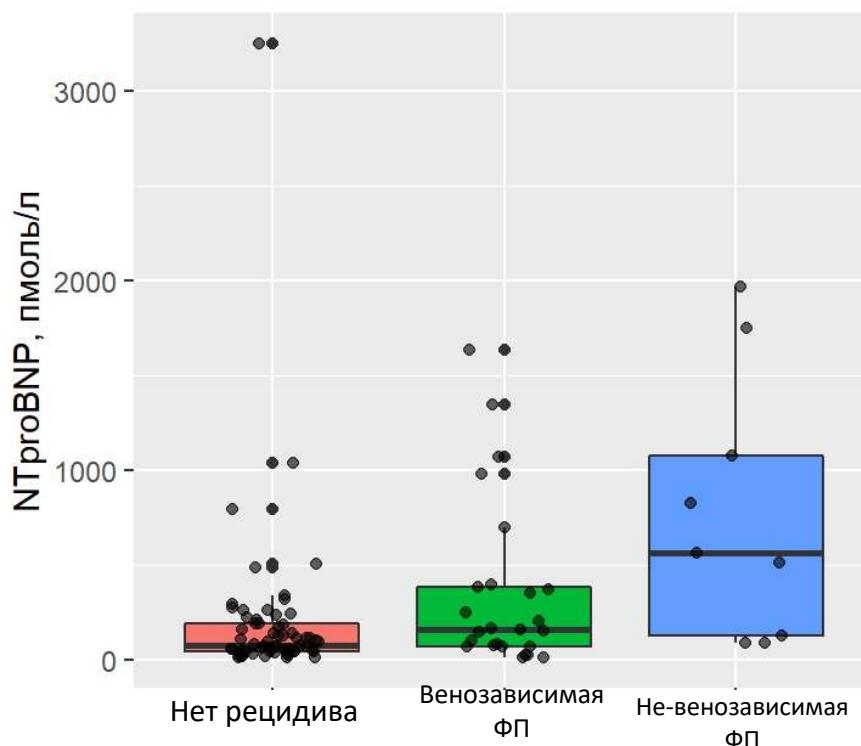


Рисунок 4 — Сравнение уровней NTproBNP в группах пациентов без рецидивов, пациентов с «венозависимой» ФП и пациентов с «не-венозависимой ФП»

Связь маркеров воспаления, фиброза и белков системы протеолиза с рецидивированием ФП после изоляции устьев ЛВ

Исследованные в данной работе маркеры воспаления, фиброза и белки системы протеолиза (СРБ, фактор некроза опухоли, интерлейкин 1-бета, белок, связывающий жирные кислоты, МПП-1,3,9, трансформирующий фактор роста бета 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ -1, фактор роста фибробластов) не продемонстрировали связи с рецидивированием ФП после изоляции устьев ЛВ.

Однако, было обнаружено, что у пациентов, имеющих воспалительные изменения в эндокарде (в частности, инфильтрацию лимфоцитами ≥ 14 лимфоцитов в поле зрения), оказался более высоким уровень интерлейкина-1 бета по сравнению с лицами без воспалительных изменений (0,69 [0,58;0,79] пг/мл, 0,92 [0,83;1,19] пг/мл, $p=0,001$).

Связь параметров эндокардиальной биопсии с рецидивированием ФП после изоляции устьев ЛВ

Данные эндокардиальной биопсии были доступны для 54 пациентов. Анализ биоптатов МПП был затруднен из-за нерепрезентативности материала – более 80% биоптатов представлены фиброзной тканью. При анализе биоптатов МЖП у 38 (70%) из 54 пациентов были выявлены критерии морфологического диагноза миокардита, а также различные отдельные изменения (рисунок 5).

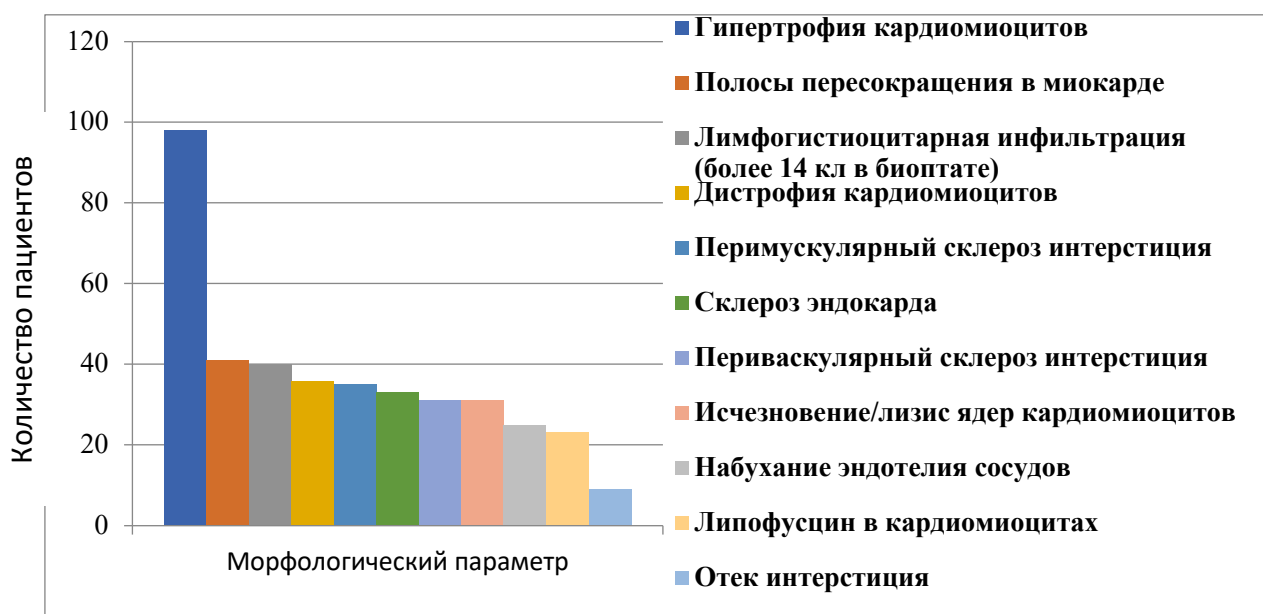


Рисунок 5 — Распространенность отдельных морфологических изменений в биоптатах МЖП

Проведенное исследование не выявило четких предикторов рецидива ФП среди морфологических изменений, соответствующих диагнозу миокардит. Однако, ряд отдельных морфологических изменений коррелировал с исходами у пациентов. Так, при сопоставлении пациентов с «венозависимой» и «не-венозависимой» ФП степень фиброза показала себя статистически значимым предиктором рецидива ФП у пациентов с «не-венозависимой» ФП, частота рецидива у пациентов с 1 степенью составила 2/29 (6,9%), у пациентов со 2 степенью и более – 5/16 (31,2%), ОШ = 6,14, 95% ДИ: 1,14; 47,6, ($p=0,0462$) (рисунок 6).

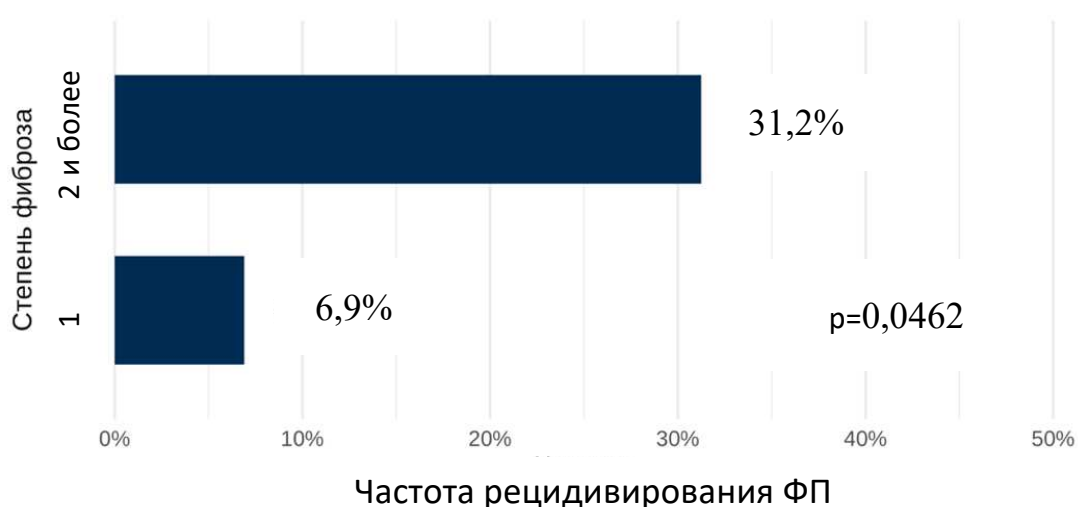


Рисунок 6 — Частота рецидивирования ФП после изоляции устьев ЛВ в зависимости от степени фиброза МЖП

При сравнении пациентов с рецидивами ФП и без после первой процедуры статистически значимых различий по степени фиброза выявлено не было, что указывает на предиктивную способность степени фиброза в отношении именно «не-венозависимой» ФП.

Также выявлено, что инфильтрация лимфоцитами (наличие >14 лимфоцитов в поле зрения) эндокарда МЖП продемонстрировала тенденцию к ассоциации с увеличением шансов развития рецидива ФП в среднем в 9 раз ОШ=9,0 [95% ДИ: 0,89; 95,37], $p=0,0519$ (рисунок 7).



Рисунок 7 — Частота рецидивирования ФП после изоляции устьев ЛВ в зависимости от наличия инфильтрации лимфоцитами эндокарда МЖП

АкАТ и их связь с рецидивированием ФП после изоляции устьев ЛВ

Показана взаимосвязь титров отдельных АкАТ и рецидивов ФП. В частности, определялся статистически значимо более высокий уровень АкАТ к антигенам кардиомиоцитов в группе пациентов с рецидивированием ФП (после первой процедуры изоляции ЛВ) (титр 80,0 [40,0;80,0] vs титр 80,0[80,0;160], p=0,006).

При ROC анализе определялась небольшая площадь под характеристической кривой (0,68, 95% ДИ 0,57–0,79) и невысокие чувствительность и специфичность АкАТ в отношении рецидивов ФП (при границе ≥ 80 специфичность 42% и чувствительность 88%) (рисунок 8).

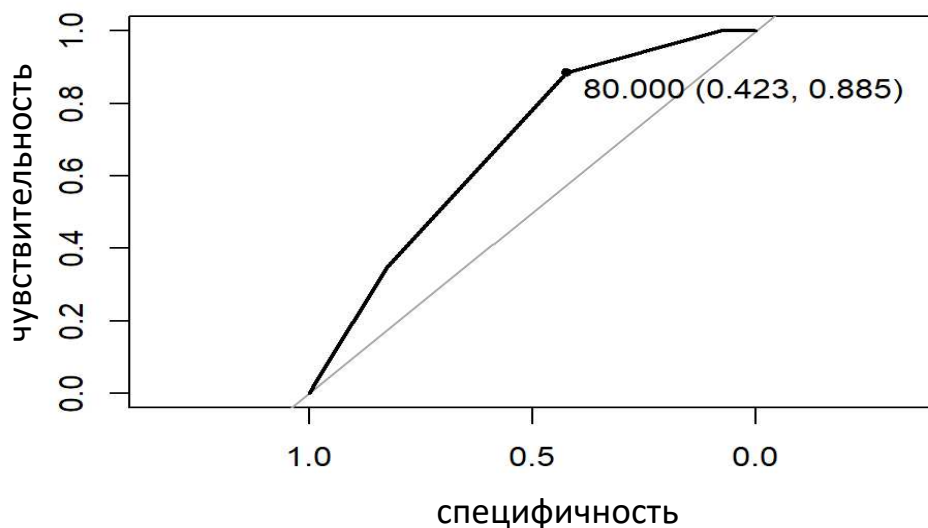


Рисунок 8 — ROC-кривая прогностической значимости уровня АкАТ к кардиомиоцитам в отношении рецидивов ФП

При сравнении групп пациентов с «венозависимой» и «не-венозависимой» ФП была выявлена статистически значимо меньшая концентрация АкАТ к проводящей системе сердца в группе пациентов с «не-венозависимой» ФП ($p=0,003$) (таблица 2).

Таблица 2 — Титры АкАТ в группах пациентов с «венозависимой» и «не-венозависимой» ФП

Показатель	«Венозависимая» ФП n=75	«Не-венозависимая» ФП n=9	p
Титр АкАТ к проводящей системе сердца, п (%):			0,003
>320	4 (6,9)	0 (0,0)	
320	26 (44,8)	1 (14,3)	
160	18 (31,0)	0 (0,0)	
80	10 (17,2)	6 (85,7)	
Титр АкАТ к проводящей системе сердца, Ме [ИКР]	320 [160;320]	80,0 [80,0;80,0]	

Примечание: уровень АкАТ представлен в двух видах: указание процента пациентов с каждым из разведений и в виде медианы и процентилей знаменателей проведенных разведений. Например, 1/40 записано как 40, 1/80, как 80 и т.д.

При сравнении трех групп пациентов (без рецидивов после первой процедуры, без рецидивов после двух процедур и пациентов с рецидивами ФП, несмотря на достижение изоляции ЛВ) выявлено, что пациенты с «не-венозависимой» ФП имеют более низкий уровень АкАТ к проводящей системе в сравнении с двумя другими группами (таблица 3).

Таблица 3 — Титры АкАТ в группах пациентов с эффектом от первой КБА, эффектом от повторной аблации (РЧА) и с отсутствием эффекта от вмешательств

Показатель	Эффект после первой КБА n=65	Эффект после второй аблации n=25	Нет эффекта («не-венозависимая» ФП) n=9	p
Титр АкАТ к антигенам кардиомиоцитов, Ме [ИКР]	80,0 [40,0;80,0]	80,0 [80,0;160]	80,0 [60,0;80,0]	0,003
Титр АкАТ к антигенам проводящей системы сердца, Ме [ИКР]	160 [160;320]	320 [160;320]	80,0 [80,0;80,0]	0,002

По аналогии с NTproBNP, с учетом ограничений численности выборки для проведения многофакторного регрессионного анализа, построены точечные графики для визуализации распределений показателей в группах.

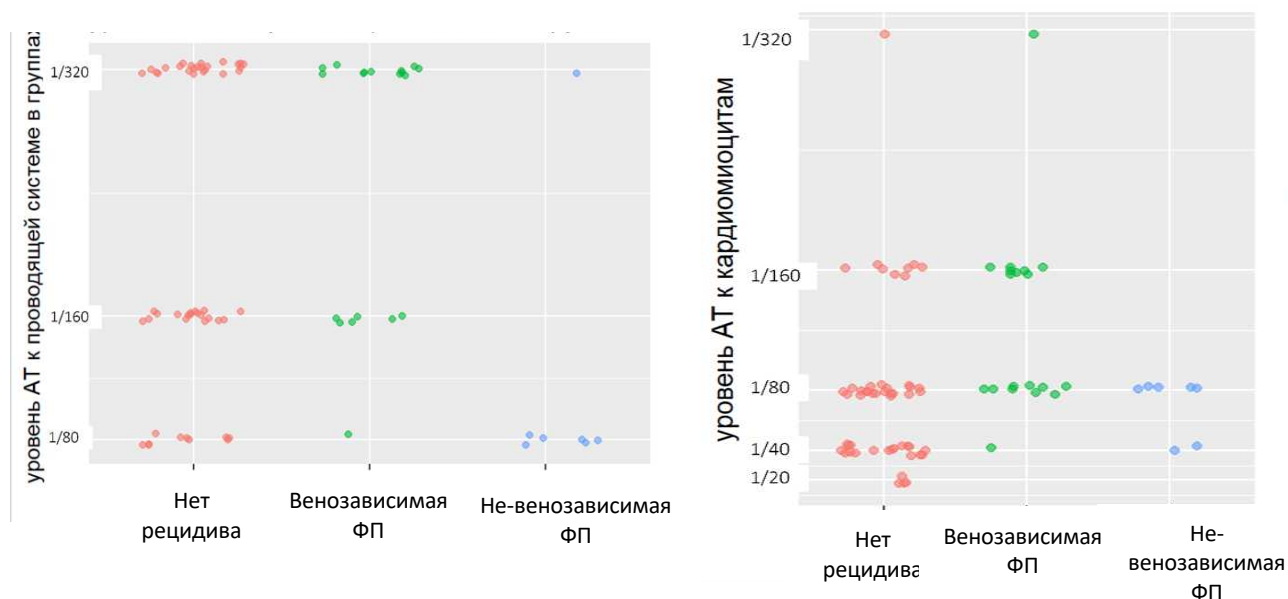


Рисунок 9 — Распределение уровней АкАТ к проводящей системе и АкАТ к антигенам кардиомиоцитов в трех группах пациентов

Учитывая позитивные результаты анализа титра АкАТ как предиктора рецидивирования ФП по данным однофакторного анализа, был проведен многофакторный анализ и построена предсказывающая модель (для рецидивов вне зависимости от механизма ФП) с включением типа и длительности ФП, уровня NTproBNP и также уровня АкАТ к антигенам кардиомиоцитов (таблица 4).

Таблица 4 — Логистическая модель для определения шанса на рецидив ФП

Название переменной	ОШ	95% ДИ		p
Intercept	0,0069	0,0004	0,0729	0,0002
Длительность анамнеза ФП (лет)	1,059	0,9718	1,1819	0,2142
Персистирующая ФП	16,9888	2,6596	180,4455	0,0067
NTproBNP (увеличение на 1 пмоль/мл)	1,0006	0,9996	1,0018	0,2410
АкАТ к антигенам кардиомиоцитов	3,1093	1,5835	6,8624	0,0021

Примечание: AIC модели: 86,684; Интерпретация – при увеличении разведения на один уровень отношение шансов рецидива увеличивается в 3,1 раза.

Параметры модели: точность: 77%; чувствительность 50%; специфичность 90,4%

Для определения значимости АкАТ в модели по предсказанию шанса на рецидив ФП, была изучена модель без включения этого показателя (таблица 5).

Показано, что добавление в модель уровня АкАТ к антигенам кардиомиоцитов увеличивает точность и специфичность теста. Для подтверждения возможности модели предсказывать рецидивы ФП требуется внешняя валидация (проверка работы на независимых выборках пациентов).

Таблица 5 — Логистическая модель для определения шанса на рецидив ФП без учета АкАТ к кардиомиоцитам

Название переменной	ОШ	95% ДИ		p
Intercept	0,2559	0,1109	0,5419	0,0006
Длительность ФП (годы)	1,0408	0,959	1,1404	0,3248
Персистирующая форма ФП	7,8563	1,6275	57,5325	0,0174
NTproBNP	1,0006	0,9996	1,0017	0,2399

Параметры модели: точность 72%; чувствительность – 30,8%; специфичность – 92,3%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании продемонстрированы лабораторные и морфологические факторы, влияющие на исходы катетерной изоляции устьев ЛВ у пациентов с ФП. Показано, что предикторной способностью в отношении рецидивирования ФП после изоляции устьев ЛВ обладают уровень NTproBNP и высокий титр АкАТ к антигенам кардиомиоцитов. Выявлено, что уровень NTproBNP > 504 пмоль/мл и титр АкАТ к антигенам проводящей системы $\leq 1:80$ обладают предсказательной способностью в отношении «не-венозависимой» ФП.

ВЫВОДЫ

1. Частота рецидивирования фибрилляции предсердий в течение годового наблюдения с учетом выявления бессимптомных рецидивов с помощью имплантируемого подкожного петлевого регистрирующего устройства составила 34,3% после первичной криобаллонной абляции устьев легочных вен и 10,7% после повторной изоляции легочных вен без дополнительных воздействий.
2. Изученные маркеры воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли -альфа, интерлейкин -1бета, белок, связывающий жирные кислоты) и белки системы протеолиза (матриксные металлопротеиназы - 1,3,9, трансформирующий фактор роста бета 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ - 1, фактор роста фибробластов) не показали прогностической значимости в

отношении предсказания рецидивов фибрилляции предсердий после изоляции устьев легочных вен.

3. У пациентов с рецидивами фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен отмечалась статистически значимо более высокая концентрация N-терминального промозгового натрийуретического пептида, прогностически неблагоприятное значение имела концентрация > 504 пмоль/мл. Достоверно более выраженное повышение уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида отмечено у пациентов с «не-венозависимой» фибрилляцией предсердий в сравнении с «венозависимой».

4. Морфологическими предикторами рецидивирования фибрилляции предсердий после изоляции легочных вен явились фиброз миокарда желудочков (второй степени и более), а также лимфоцитарная инфильтрация эндокарда, наличие которой ассоциировалось с тенденцией к выявлению «не-венозависимой» фибрилляции предсердий.

5. Пациенты с рецидивированием фибрилляции предсердий после катетерной изоляции легочных вен имеют достоверно более высокие титры антикардиальных антител к антигенам кардиомиоцитов и более низкий титр антикардиальных антител к антигенам проводящей системы сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1бета, белок, связывающий жирные кислоты) и белков системы протеолиза (матриксные металлопротеиназы-1,3,9, тканевой фактор роста – бета 1, тканевой ингибитор металлопротеиназ -1, фактор роста фибробластов) нецелесообразно использовать с целью прогнозирования выявления «не-венозависимой» фибрилляции предсердий.

2. Уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида может рассматриваться как потенциальный инструмент для оценки степени атриопатии и предсказания рецидивов «не-венозависимой» фибрилляции предсердий после процедуры криоабляции, прогностически значимым является повышение его уровня > 504 пмоль/мл.

3. Проведение биопсии миокарда одномоментно с процедурой криоабляции информативно с целью оценки выраженности фиброза и воспаления,

но анализ морфологических данных не позволяет однозначно предсказывать исходы изоляции устьев ЛВ у пациентов с фибрилляцией предсердий.

4. Повышение уровня антикардиальных антител к антигенам кардиомиоцитов может потенциально служить предиктором атриопатии и отсутствия эффекта от изоляции устьев лёгочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК и
международную базу цитирования Scopus:

1. Давтян, К.В. Роль воспалительной теории в патогенезе фибрилляции предсердий / К.В. Давтян, А.А. Калемберг, **Е.Н. Царева**, О.В. Благова, М.С. Харлап // Российский кардиологический журнал —2019. —Т. 24. № 7. —С.110-114.
2. **Царева, Е.Н.** Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен / **Е.Н. Царева**, К.В. Давтян, А.Г. Топчян, М.С. Харлап, А.А. Калемберг, А.А. Брутян, И.А. Ефимова, Н.Л. Богданова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика — 2020. — Т. 19. № 5. — С.170-175.
3. **Калемберг, Е.Н.** Взаимосвязь морфологических изменений в миокарде и эффективности катетерной изоляции устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е.Н. Калемберг, К.В. Давтян, О.В. Благова, Е.А. Коган, А.Г. Топчян, М.С. Харлап, А.А. Брутян // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26. № 2. — С.80-89.
4. Davtyan, K.V. The predictive role of early recurrences of atrial arrhythmias after pulmonary vein cryoballoon ablation. Is blanking period an outdated concept? Insights from 12-month continuous cardiac monitoring / K.V. Davtyan, A.H. Topchyan, H.A. Brutyan, **E.N. Kalemberg**, M.S. Kharlap, G.Y. Simonyan, A.A. Kalemberg, M.V. Kuznetsova // BMC Cardiovascular Disorders — 2021. — V. 21. № 483. P. — 1-8.
5. Gumanova, N.G. Associations of adenovirus-reactive immunoglobulins with atrial fibrillation and body mass index / N.G. Gumanova, P.D. Zlobina, N.L. Bogdanova, H.A.

Brutyan, E.N. **Kalemberg**, V.A. Metelskaya, K.V.Davtyan, O.M. Drapkina // Frontiers in Cardiovascular Medicine — 2023. — V.10. — № 1190051. — P. 1-8.

6. **Калемберг, Е.Н.** Изучение значимости морфологических и лабораторных маркеров в предсказании эффективности криобаллонной изоляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий / **Е.Н. Калемберг**, К.В. Давтян, О.В. Благова, А.А. Брутян, П.Д. Злобина, М.С. Харлап. Кардиоваскулярная терапия и профилактика —2023. —Т. 22,№ 5. —с. 54-63.

Тезисы:

7. **Царева, Е.Н.** Результаты биопсии миокарда у больных с фибрилляцией предсердий, проведенной одномоментно с криобаллонной изоляцией устьев легочных вен /Е.Н. Царева, Е.А. Коган, О.В. Благова, К.В. Давтян, А.А. Брутян, Г.Ю. Симонян, А.А. Калемберг // Сборник тезисов XIV международного конгресса «Кардиостим-2020», 27-29 февраля 2020г. Санкт-Петербург. —2020. — С.123.