

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДО И ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

*Н. В. Сичинава\**, *М. В. Носкова*, *Е. С. Котанова*, *С. Ф. Соколов<sup>1</sup>*, *А. Ш. Ревивили*

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН,  
<sup>1</sup> Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава, Москва

---

*С целью изучения особенностей вегетативного статуса у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (ФП) до интервенционного вмешательства и оценки влияния парасимпатической денервации в дополнение к радиочастотной абляции легочных вен и левого предсердия на отдаленный прогноз после операции в до- и послеоперационном периоде обследованы 55 пациентов (35 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 22 лет до 61 года (средний возраст – 45,9±9,14 года).*

*Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, ганглионарные сплетения, фибрилляция предсердий, радиочастотная катетерная абляция.*

*In order to assess the autonomous nervous status in patients with different forms of atrial fibrillation before interventional procedure and to find out the influence of parasympathetic denervation in addition to radiofrequency ablation of pulmonary veins ostia and left atrium on late postoperative prognosis, 55 patients (35 male, 20 female) aged 22–61 years (45,9±9,14) were observed before and after operation.*

*Key words: heart rate variability, autonomic nervous system, ganglionated plexuses, atrial fibrillation, radiofrequency catheter ablation.*

---

Следует признать, что фибрилляция предсердий (ФП) до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой современной аритмологии.

Особую группу составляют пациенты молодого и среднего возраста (до 60 лет) без органической патологии сердечно-сосудистой системы, у которых ФП, нередко резистентная к антиаритмической терапии, носит изолированный, идиопатический

---

\* Адрес для переписки: e-mail: iveria-07@mail. ru

характер. Возможно, за термином «изолированная ФП» скрывается во многих случаях вегетативный дисбаланс (неконтролируемый выброс в ткани медиаторов). Аргументами, свидетельствующими о возможном присутствии нейромедиаторов в схеме патофизиологического процесса, приводящего к развитию пароксизмов ФП, являются обнаруженные в ряде клинических и экспериментальных исследований изменения автономной активности непосредственно перед возникновением приступа ФП [8, 10, 40]. Как показывает практика, во время радиочастотной абляции (РЧА) в области левого предсердия, в непосредственной близости к устьям легочных вен (ЛВ), проводимой по поводу фибрилляции предсердий, часто наблюдается синусовая брадикардия, асистолия, артериальная гипотензия преходящего характера [13], что можно расценивать как результат стимуляции внутрисердечных ганглионарных сплетений (ganglionated plexuses – GP), являющихся конечным звеном парасимпатической регуляции органа (в нашем случае – сердца) [14, 35]. После упомянутой процедуры отмечаются проявления частичной вагусной денервации. Данный эффект впервые обнаружили M. Hsieh и соавт. [24], которые считали, что эта «автономная дисфункция» является осложнением процедуры РЧА. Позже были опубликованы результаты исследований, в которых оценивалось влияние радиочастотной абляции на вегетативный профиль на основе изучения показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий [16, 29, 30]. В работах анализировались показатели ВСР непосредственно после интервенционного устранения ФП, прослеживались отдаленные результаты и во многих случаях была доказана положительная роль максимально обширной радиочастотной парасимпатической денервации – значительное снижение основных параметров ВСР и увеличение общего эффекта процедуры [30]. Однако долговременный эффект от вегетативной денервации все еще не установлен ввиду отсутствия длительного катамнеза. Также не совсем ясно, какая категория больных с ФП может получить «выгоду» от воздействия на периферическое звено вегетативной нервной системы (ВНС), так как, в частности, хирургическая вегетативная блокада во время аортокоронарного шунтирования не предотвращает развитие послеоперационной ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца [17].

Цель нашего исследования – выявление индивидуальных характеристик вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с различными формами ФП до интервенционного вмешательства, изучение особенностей вегетативной модуляции после РЧА устьев легочных вен и левого предсердия в зависимости от клинических харак-

теристик пациентов и объема проводимой процедуры и оценка влияния степени изменения ВСР на отдаленный прогноз после процедуры РЧА в левом предсердии.

### Материал и методы

В отделении хирургического лечения тахикардий НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с апреля по сентябрь 2007 г. обследованы и прооперированы 55 пациентов с ФП в возрасте от 22 лет до 61 года (средний возраст –  $45,9 \pm 9,14$  года), из них с пароксизмальной формой – 35 (63,6%), персистентной – 20 (36,4%). Соотношение мужчин и женщин составило 35 (63,6%) и 20 (36,4%) соответственно. Длительность аритмологического анамнеза – от 1,5 до 15 лет (в среднем –  $5,57 \pm 3,9$  года). Профилактическая антиаритмическая терапия препаратами IA, IC, II, III, IV классов (по классификации Vaughan–Williams) была неэффективна у всех больных. Критерием отбора данной категории больных явилось исключение сопутствующей кардиальной патологии на основе данных ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ и коронарографии по показаниям. Также не вошли в исследование пациенты с сахарным диабетом и гормонально активными заболеваниями щитовидной железы. Сочетание с трепетанием предсердий (ТП) I типа было выявлено у 18 (32,7%) пациентов. У них потребовалось проведение дополнительных линейных РЧ-воздействий в области кавотрикуспидального перешейка правого предсердия (ПП). Артериальная гипертензия наблюдалась у 17 пациентов (30,9%).

Всем пациентам выполнялась спиральная компьютерная томография с ангиографией легочных вен для изучения их анатомических особенностей и размеров объема левого предсердия (ЛП) с последующей трехмерной реконструкцией. Объем ЛП составил от 56 до 161 мл ( $99,9 \pm 19,4$  мл). Из всех больных коллектор правых ЛВ был обнаружен у 1 (1,8%) пациента, коллектор левых ЛВ – у 13 (23,6%).

Всем больным проводилось суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру («Astrocard», «Meditec», Россия) с функцией автоматического временного анализа показателей вариабельности сердечного ритма на фоне отмены антиаритмических препаратов с учетом пяти периодов полувыведения препарата. Исследовались основные характеристики сердечного ритма:

- средняя, минимальная и максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) за сутки;
- *MeanNN* – средняя длительность интервалов R–R;
- *SDNN* – стандартное отклонение всех R–R интервалов за рассматриваемый период; физиоло-

гическая интерпретация (ФИ) – интегральный показатель, преимущественно отражающий суммарный эффект влияния на синусный узел симпатического и парасимпатического отделов ВНС [1];

- *RMSSD* – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов *R–R*; показатель оценивает степень различия двух соседних интервалов *R–R*, при отсутствии колебаний соседних интервалов *R–R* или высокой степени вегетативной блокады сердца данный параметр стремится к нулю [3];

- *pNN50* – процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов *R–R* более чем на 50 мс (ФИ – показатель степени преобладания парасимпатического звена вегетативной регуляции над симпатическим) [1].

Для получения сравнимых результатов анализировались записи примерно одинаковой продолжительности (в среднем  $22 \pm 0,8$  ч), при наличии нарушений ритма или зашумленных участков более чем в 10% анализируемых синусовых комплексов, запись признавалась непригодной для дальнейшей интерпретации.

На основании данных холтеровского мониторинга, включающих показатели ВСП, и клинической картины заболевания в нашем исследовании исходно можно выделить только два типа ФП: смешанный – у 51 (92,7%) и вагозависимый – у 4 (7,3%) больных. При суточном мониторинге ЭКГ у больных с повышенным вагальным тонусом наблюдались эпизоды брадикардии с ЧСС менее 40 уд/мин и паузы более 2 с, границы диапазона значений временных показателей ВСП были выше принятых для данного исследования норм – показатель *SDNN*<sub>ср.</sub> составил  $212 \pm 20,1$  мс, *RMSSD*<sub>ср.</sub> –  $121 \pm 21,4$  мс, *pNN50*<sub>ср.</sub> –  $41,95 \pm 6,51$ %. Суправентрикулярные экстрасистолы и пароксизмы ФП преобладали в ночное время, под утро или в покое, тогда как при смешанном типе экстрасистолия наблюдалась с одинаковой частотой как в дневное, так и в ночное время, приступы ФП без четкой связи с провоцирующими факторами возникали в любое время суток.

**Предоперационная подготовка.** Всем больным на дооперационном этапе кроме стандартных клинико-диагностических обследований, включающих электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, трансторакальную эхокардиографию, спиральную компьютерную томографию с ангиографией ЛВ, проводилась чреспищеводная ЭхоКГ с целью исключения наличия тромбов в ЛП и его ушке.

Всем больным за 3–4 нед до операции назначали непрямые антикоагулянты (фенилин или варфарин) с целью достижения уровня МНО от 2 до 2,5. За день до операции производилась отмена анти-

коагулянтов с переходом на подкожное введение 5000–10 000 ЕД гепарина за 8 ч до процедуры.

**Электрофизиологическое исследование.** У всех больных на операции под комбинированной анестезией пунктировались дважды правая бедренная вена и левая подключичная вена. Стандартно устанавливался 10-полюсный электрод в коронарный синус. Далее через интродьюсер PREFACE™ («Biosense Webster», США) проводилась игла к межпредсердной перегородке, под флюороскопическим контролем и контролем инвазивного давления через иглу Брокенбурга выполнялась трансептальная пункция. В левое предсердие проводился катетер, выполнялась ангиография. Затем в ЛП проводился аблационный орошаемый электрод. Интродьюсер PREFACE™ вновь перемещался в полость ЛП и через него проводился многополюсный катетер Lasso-2515.

При электрофизиологическом исследовании определение точки наиболее ранней активации муфт легочных вен проводилось на синусовом ритме либо применялась стимуляция с проксимальной пары электрода, установленного в коронарном синусе. При эктопических и пароксизмальных формах аритмии картирование проводилось на экстрасистолии и/или на запуске тахикардии с регистрацией наиболее раннего спайка ЛВ. Если больной поступал на операцию со стабильным приступом ФП (в исследуемой группе 6 случаев – 10,9%), радиочастотные воздействия начинались с вены, в устье которой регистрировалась наиболее частая активация, имеющая непрерывный или залповый характер на многополюсном катетере Lasso. Проводилась полная или сегментарная изоляция аритмогенных участков ЛВ до достижения полного электрического разобщения мышечных муфт ЛВ от миокарда ЛП, о чем свидетельствовало полное исчезновение спайков ЛВ на катетерах, исчезновение эктопической активности в венах или появление изолированной электрической активности ЛВ [20].

Если после РЧА устьев ЛВ индуцировалась стабильная ФП (у 27, или 49,1% больных), то таким пациентам после РЧ-изоляции ЛВ были дополнительно созданы так называемые стандартные линии РЧА в ЛП – вокруг устьев ЛВ, по крыше ЛП между верхними ЛВ, линия, соединяющая левую нижнюю ЛВ с кольцом митрального клапана (левый истмус-блок), а также, при необходимости, линии от правой нижней ЛВ к кольцу митрального клапана и от левой верхней ЛВ по передней стенке ЛП до митрального клапана [26–28]. У одного пациента на первом этапе для выполнения линейных воздействий в ЛП использовалась система трехмерного нефлюороскопического картирования «CARTO», проведена совместная процедура

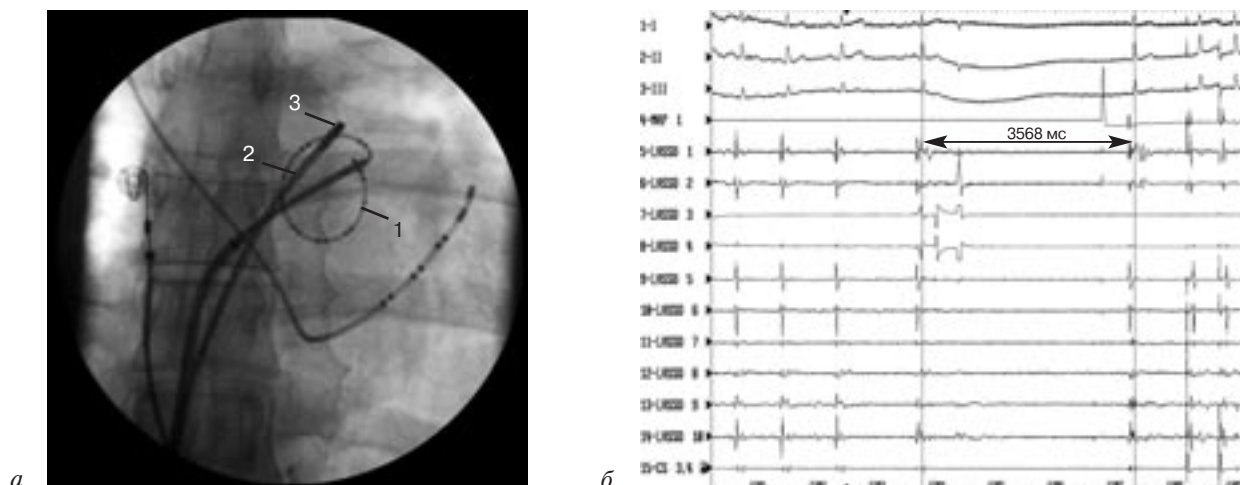


Рис. 1. Асистолия при абляции в устье левой легочной вены:

*а* – рентгенограмма – катетер Lasso (1) установлен в устье левой верхней легочной вены, абляционным электродом (2) проводится абляция в зоне 12 ч по периметру (3); *б* – электрограмма во время нанесения РЧ-воздействий в устье левой верхней легочной вены, стрелкой указан период асистолии длительностью 3568 мс (интраоперационная вегетативная реакция)

с использованием катетера Lasso и орошаемого электрода NaviStar ThermoCool.

Нужно отметить, что у 54 больных, вне зависимости от формы аритмии, при первом исследовании использовалась методика с применением катетера Lasso. При необходимости повторных процедур, в зависимости от формы аритмии и ее проявлений в послеоперационном периоде, применялась либо аналогичная методика, либо для выполнения линейных абляций в ЛП использовали орошаемый катетер NaviStar ThermoCool («Biosense Webster», США) и система нефлюороскопического картирования «CARTO».

У 21 пациента наблюдалось купирование ФП, исчезновение предсердной экстрасистолии или трансформация аритмии в ТП при абляции в области устьев ЛВ, из них у 19 – при абляции в коллекторе ЛВ либо при воздействиях в одной из левых ЛВ, у 3 – при воздействиях в правой верхней ЛВ. У 10 (18%) пациентов потребовалось проведение электрической (200–300 Дж) или фармакологической (новокаинамид) кардиоверсии. У двух пациентов при неэффективности наружной кардиоверсии синусовый ритм восстановлен с помощью эндокардиальной кардиоверсии (с помощью энергии 15 и 20 Дж).

**Интраоперационные вегетативные реакции.** Выявленные вагосимпатические феномены были представлены в виде: выраженной депрессии синусного узла вплоть до остановки его деятельности длительностью от 2 до 4 с – 6 эпизодов (10,9%), снижения ЧСС более чем на 35% от исходного уровня – 9 эпизодов (16,4%), появления транзиторной АВ-блокады II степени (Мобитц 2) на синусовом ритме и пауз более 2,5 с при ФП – 4 эпи-

зоды (7,3%). Наибольшее количество вагусных рефлексов наблюдалось при воздействии в области устья левой верхней ЛВ (рис. 1) и в коллекторе левых ЛВ. В пяти случаях в связи с прогрессирующим снижением ЧСС вплоть до асистолии потребовалось проведение временной электростимуляции. Акселерация синусового ритма более чем на 25% от исходного уровня развивалась при абляции в зоне устья правой верхней ЛВ – 19 эпизодов (34,5%). Чаще радиочастотные воздействия начинались именно с устья правой верхней ЛВ. В некоторых случаях, в отличие от парасимпатических реакций, которые в основном имели преходящий характер и спонтанно исчезали после прекращения воздействия, учащение базового ритма сохранялось до конца процедуры, и в связи с этим при дальнейшей обработке остальных ЛВ вагусные реакции не наблюдались.

## Результаты

**Послеоперационные наблюдения.** При выписке из стационара всем пациентам с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений после операции назначалась антикоагулянтная терапия варфарином. С целью профилактики рецидивов ФП в послеоперационном периоде назначалась комбинация соталекса с аллапинином в терапевтических дозах в течение 3 мес. Если на протяжении этого периода стабильно удерживался синусовый ритм, антиаритмические препараты (ААП) отменялись. Рецидив фибрилляции предсердий возник у 21 пациента, из них у 7 (12,7%) в сроки до 3 месяцев. У 14 (25,5%) пациентов развитие рецидивов было связано с отменой ААП (через три мес). Выполнено 11 повторных процедур: повтор-

но изолированы ЛВ у четырех больных (7,3%), двум больным (3,6%) РЧ-изоляция ЛВ и дополнительные линейные РЧ-воздействия проведены в ЛП, а у пяти (9,1%) больных выполнена РЧ-модификация операции «лабиринт». У остальных пациентов контроль ритма осуществляется в настоящее время приемом ААП, планируется проведение повторной процедуры РЧА. В целом, эффективность интервенционного лечения в нашей исследуемой группе за 6 мес наблюдения составила 80,0% (с учетом приема неэффективных ранее ААП). А у 38,4% пациентов удерживается стабильный синусовый ритм без антиаритмической терапии (ААТ), несмотря на то что объем левого предсердия превышал нормальные значения у большинства больных на 20–50% (то есть специального отбора пациентов на РЧА не проводилось).

**Изменения вегетативного профиля у оперированных пациентов.** Схема послеоперационного наблюдения за динамикой вегетативного профиля с проведением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на основе анализа показателей ВСР (MeanNN, SDNN, RMSSD, pNN50) включала исследования через 48 ч, 3 и 6 мес после процедуры. Во время пребывания в стационаре как до, так и после операции пациентам ААП не назначались. Поскольку после выписки из отделения больные принимали ААТ, их предупреждали о необходимости отмены лекарственных средств перед визитом в стационар (исследование выполняется по истечении не менее чем 5 периодов полувыведения препарата). На основе полученных данных, показателей вариабельности сердечного ритма за весь наблюдаемый период проведен сравнительный анализ группы пациентов с отсутствием ФП в послеоперационном периоде с группой пациентов, у которых наблюдался рецидив после аблации. В группе эффективных процедур блокада вагусных (или вегетативных) влияний подтверждалась в виде достоверно большей отрицательной динамики статистических параметров ВСР по сравнению с группой рецидивов: SDNN –  $75,7 \pm 4,13$  и  $111,3 \pm 10,9$  мс соответственно ( $p < 0,001$ ); RMSSD –  $21,2 \pm 3,73$  и  $58,3 \pm 18,5$  мс ( $p < 0,001$ ). В первой группе на преобладание симпатических влияний на сердечный ритм указывали высокие значения средней и минимальной ЧСС по результатам суточного мониторирования: средняя ЧСС до операции –  $63,7 \pm 9,4$  уд/мин, после операции –  $76,7 \pm 8,5$  уд/мин ( $p = 0,00038$ ); минимальная ЧСС до операции –  $44,2 \pm 7,0$  уд/мин, после операции –  $60,2 \pm 7,7$  уд/мин ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). Также проведено сравнение данных групп по числу интраоперационных вагусных реакций. У 6 (35,9%) пациентов с возвратом пароксизмов ФП и с малоизмененными показателями ВСР после операции выявлялись упомянутые эффекты во время РЧА. В 13 случаях (34,2%)

были отмечены парасимпатические реакции в ответ на РЧ-воздействия у пациентов с положительным результатом, однако в этой группе все временные параметры ВСР были статистически достоверно снижены по сравнению с исходными значениями.

Представляет большой интерес изучение зависимости изменений вегетативного профиля от различных факторов: объема ЛП, продолжительности анамнеза фибрилляции предсердий, объема повреждения эндокарда ЛП и общей продолжительности процедуры РЧА. При сравнении больных с рецидивом после аблации и без него по вышеперечисленным параметрам существенных отличий не выявлено за исключением длительности анамнеза ФП, который составил  $7,73 \pm 1,27$  и  $5,24 \pm 0,5$  года ( $p = 0,028$ ) соответственно (табл. 1).

Для определения изменений показателей ВСР в динамике сравнивались результаты, полученные в различные сроки (48 ч, 3 мес, 6 мес) после интервенционного устранения ФП в двух группах больных. В группе больных без рецидива после РЧА выявлена тенденция к снижению минимальной и максимальной ЧСС за сутки и увеличению показателей ВСР, однако изменение всех параметров до исходных значений не наблюдалось. При сопоставлении дооперационных результатов с данными, полученными через 6 мес после операции, различия оставались статистически достоверными (табл. 2). В группе рецидивов на всех изученных сроках заметных сдвигов не выявлено (табл. 3).

### Обсуждение

Проведенное нами исследование демонстрирует, что РЧА в области устьев легочных вен, дополненная линейными воздействиями в левом предсердии, в случае персистирующей формы фибрилляции предсердий приводит к автономной модификации, отображающейся в разной степени изменения показателей вариабельности сердечного ритма.

Прежде чем перейти к рассмотрению возможных причин, в соответствии с которыми показатели ВСР снижаются, и анализу влияния указанного феномена на исход процедуры, необходимо остановиться на некоторых аспектах взаимосвязи между тонусом вегетативной нервной системой и ФП. В настоящее время наиболее приемлемой является следующая точка зрения: большинство нейронов интраорганных ганглиев сердца относится к парасимпатическим [3, 14, 35], а холинергическая стимуляция является определяющей в формировании пароксизмальной готовности при ФП. Хорошо известно, что вагусная активность проявляется синусовой брадикардией, кроме этого холинергические влияния изменяют электрофизиологические характеристики предсердной ткани, что повышает ее потенциальную аритмогенность – в частности,

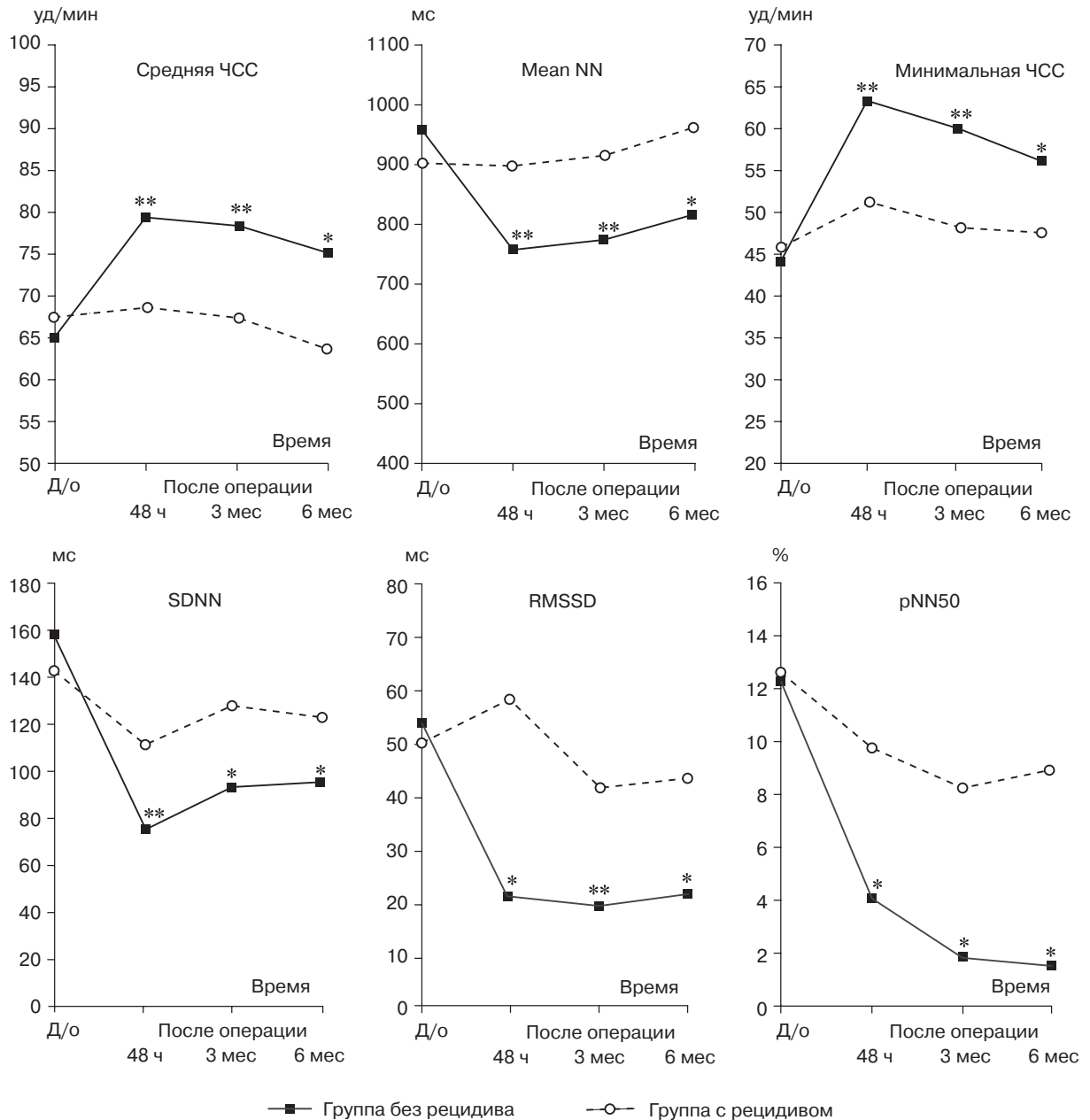


Рис. 2. Изменения среднесуточных параметров ЧСС и показателей variability сердечного ритма по данным суточного мониторинга до и в различные сроки после РЧА у пациентов с рецидивом ФП и без него  
 \* Различие между средними значениями в группах соответствует  $p < 0,05$ ; \*\* различие между средними значениями в группах соответствует  $p < 0,01$

сокращает предсердный эффективный рефрактерный период [36], вызывает электрофизиологическую гетерогенность миокарда предсердий [22], снижает систолическую функцию предсердий [36], уменьшает длину цикла [37], тем самым создает условия для циркуляции нескольких зон ригентри [28]. Кажется естественным предположение, что в ряде случаев острое усиление вагусной стимуляции под влиянием различных раздражающих факторов приводит к вышесказанным изменениям, которые облегчают индукцию и стабилизацию ФП. Преобладание парасимпатической активнос-

ти непосредственно перед развитием пароксизма ФП находит подтверждение как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [26, 37, 38]. Хотя уже в середине 90-х гг. предполагалось, что вагусная денервация с помощью РЧА-абляции может снизить индуцируемость ФП (опыты на собаках) [2, 15], лишь на протяжении последних нескольких лет начались клинические исследования.

К. Marron [17], изучавший месторасположение ганглионарных сплетений в ЛП, идентифицировал густую сеть специализированных нервных немиелиновых окончаний и С-волокон, густо оп-

Таблица 1

**Клиническая характеристика и объем интервенционного вмешательства у пациентов с рецидивом и без рецидива фибрилляции предсердий**

Показатель	Группа без рецидива (n=38)	Группа с рецидивом (n=17)	p
Средний возраст, годы	45,7±1,46	47,9±2,64	0,2
Средняя длительность аритмологического анамнеза, годы	5,24±0,59	7,73±1,27	0,028*
Объем левого предсердия по данным КТ, мл	91,50±22,4	102,36±31,5	0,26
Общая продолжительность процедуры РЧА, мин	57,91±8,1	59,04±9,2	0,6
Изолированная изоляция ЛВ/ изоляция ЛВ + дополнительные линии в левом предсердии	57,9/42,1	35,2/64,8	–

Примечание. ЛВ – легочные вены, КТ – компьютерная томография.

\*Разница статистически достоверна.

Таблица 2

**Динамика показателей variability сердечного ритма до и после операции (M±m) у пациентов без рецидива ФП**

Показатель	До операции (n=38)	После операции		
		48 ч (n=38)	3 мес. (n=30)	6 мес. (n=21)
Средняя ЧСС, уд/мин	65,0±1,57	79,7±1,54	78,4±1,68	75,1±1,81
Максимальная ЧСС, уд/мин	130,2±4,82	109,5±2,33	123,1±3,06	119,5±3,10
Минимальная ЧСС, уд/мин	44,4±1,23	63,2±1,76	60,3±1,90	56,4±1,73
SDNN, мс	158,3±6,70	75,7±4,13	92,9±6,77	94,5±7,36
Mean NN, мс	954,4±25,7	761,5±23,7	773,7±18,0	817,5±27,1
RMSSD, мс	53,7±6,35	21,2±3,73	19,5±3,43	21,7±4,50
pNN50, %	12,4±2,31	4,06±2,61	1,87±0,89	1,52±0,55

Примечание. Различия между дооперационными и послеоперационными показателями (через 48 ч, 3 и 6 мес) статистически достоверны, p<0,01.

Таблица 3

**Динамика показателей variability сердечного ритма до и после операции (M±m) у пациентов с рецидивом ФП**

Показатель	До операции (n=17)	После операции		
		48 ч (n=15)	3 мес (n=13)	6 мес (n=10)
Средняя ЧСС, уд/мин	67,2±2,92	68,4±2,88	67,4±2,52	63,7±3,54
Максимальная ЧСС, уд/мин	123,2±8,65	111,5±6,82	121,1±6,60	113,7±6,27
Минимальная ЧСС, уд/мин	45,7±1,22	51,6±2,32	48,4±1,77	47,7±2,89
SDNN, мс	143,0±10,2	111,3±10,9	128,5±13,1	122,7±20,3
Mean NN, мс	906,3±29,9	896,1±37,0	912,6±41,1	956,8±64,7
RMSSD, мс	50,4±10,06	58,3±18,5	41,4±6,72	43,6±11,60
pNN50, %	12,5±3,16	9,74±3,09	8,11±2,66	8,94±3,57

Примечание. Различия между дооперационными и послеоперационными показателями (через 48 ч, 3 и 6 мес) статистически недостоверны, p>0,05.

летающих заднюю стенку ЛП и проникающих в миокард, главным образом по ходу легочных вен (рис. 3). Следовательно, практически любое РЧ-воздействие в левом предсердии и легочных венах приведет к автономной модификации. Наиболее показательным, демонстрирующим положительное влияние вегетативной денервации на результат операции, можно считать исследование С. Рарроне и соавт. [30], которые идентифицировали области нервных волокон по вагусным рефлексам во время РЧА и предприняли попытку

аблации этих участков в дополнение к изоляции устьев ЛВ, что увеличило общую эффективность воздействий.

Во всех аналогичных исследованиях описываются исключительно вагусные реакции, развивающиеся при РЧА-воздействиях преимущественно в области верхних легочных вен, а регистрируемое снижение показателей ВСР по данным суточного мониторирования ЭКГ расценивается как последствие РЧ-парасимпатической денервации, определяющее успех операции [29, 30, 33]. Помимо

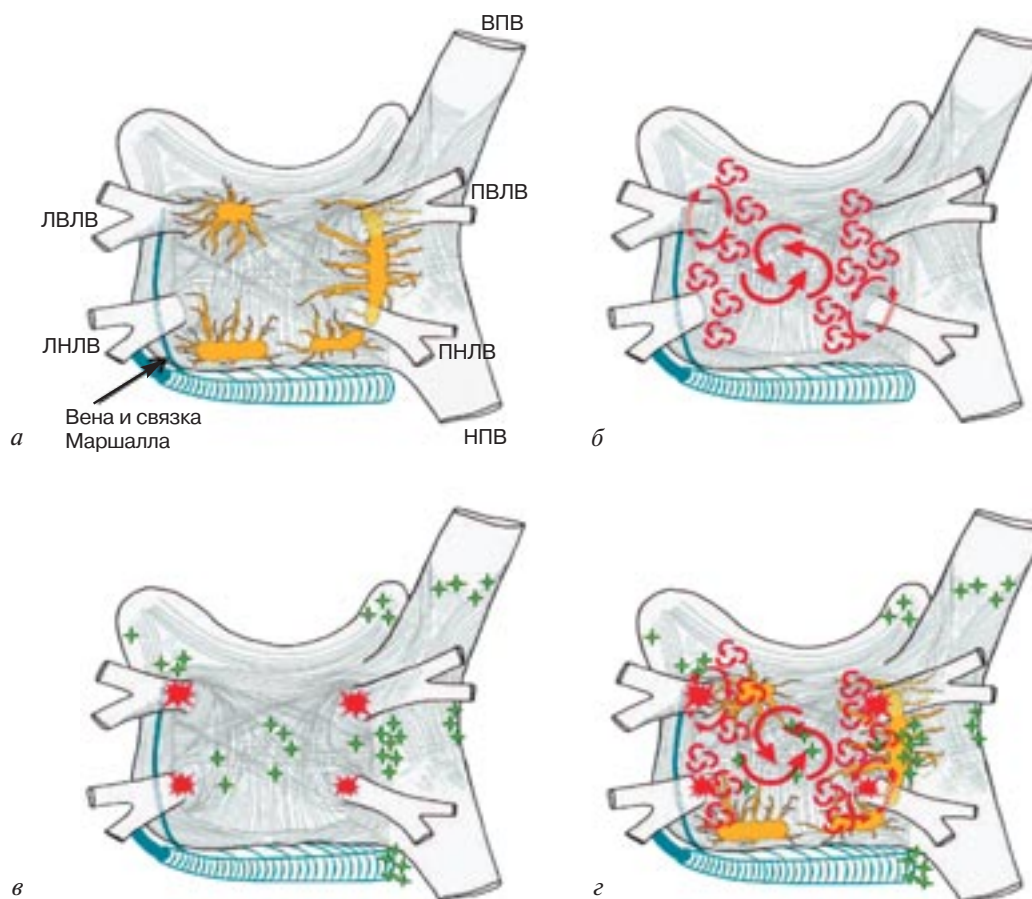


Рис. 3. Структура и механизм фибрилляции предсердий:

*a* – схематическое изображение левого и правого предсердий, вид сзади. Можно видеть тяжи мышечных волокон в легочных венах. Желтым изображены 4 главных автономных ганглионарных сплетения левого предсердия и их аксоны (левый верхний, левый нижний, правый передний, правый нижний). Синим цветом выделен коронарный синус, окруженный мышечными волокнами, имеющими сообщения с предсердиями, а также вена и связка Маршалла, которая идет от коронарного синуса к области между левой верхней легочной веной и ушком левого предсердия; *б* – крупные и малые волны риентри, играющие роль в инициации и поддержании ФП; *в* – наиболее частое расположение триггеров ФП в легочных венах (указаны красным) и вне их (указаны зеленым); *г* – комбинация анатомических и аритмических механизмов ФП (адаптировано из «Circulation», 2004, vol. 409, p. 327–334)

ВПВ – верхняя полая вена, НПВ – нижняя полая вена, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена, ПВЛВ – правая верхняя легочная вена, ПНЛВ – правая нижняя легочная вена

тормозных влияний, во время процедуры впервые нами была выявлена адренергическая реакция в виде учащения синусового ритма при нанесении РЧ-воздействий в области правой верхней легочной вены (область 8–11 ч по периметру), которая, как уже отметили, в большинстве случаев сохранялась до конца абляции.

В современной научной литературе до настоящего времени нечасты публикации, посвященные топографии симпатических внутрисердечных волокон и их роли в возникновении суправентрикулярных тахикардий. М. Gagliardi и соавт. показали, что GR могут быть активированы также при стимуляции симпатических постганглионарных волокон [17]. С. Butler и соавт. обнаружили, что GR включают эфферентные парасимпатические и симпатические нейроны, а также афферентные волокна [11]. Вероятно, причиной учащения синусо-

вого ритма более чем на 25% от исходного уровня во время РЧ-воздействия в зоне правой верхней легочной вены является раздражение симпатических составляющих сплетений. Согласно данным литературы, латентный период раздражения блуждающего нерва значительно короче, чем симпатического нерва (200 мс), а постоянный уровень ЧСС достигается быстро – через несколько сердечных циклов. Восстановление ЧСС после прекращения стимуляции происходит в течение 15–20 с, что объясняется быстрой гидролизацией ацетилхолина вследствие высокой концентрации ацетилхолинэстеразы в синусном узле. При воздействии на симпатические нервы сердца для окончательного достижения новой ЧСС должно пройти 30–60 с, так же медленно происходит и возврат к прежней ЧСС [5]. Возможно, относительная стойкость адренергических влияний объясняет более продолжи-



тельное учащение ритма вследствие обработки правой верхней ЛВ. Таким образом, анализируя характер интраоперационных вегетативных эффектов, можно сделать вывод о том, что ГР не могут считаться конечным звеном лишь парасимпатической регуляции сердца, возможно РЧА-воздействия приводят к автономной модуляции не только за счет изолированной вагусной денервации, но и имеет место частичное повреждение адренергических нервных клеток. Хотя нужно отметить, что у пациентов с тахикардией во время РЧА какие-либо отличительные черты в послеоперационных изменениях в спектре сердечного ритма не наблюдались. В данной группе, состоявшей из 19 больных, в 100% случаев выявлено снижение всех параметров ВСР и увеличение среднесуточной и минимальной ЧСС, у 18 пациентов этой группы рецидив отсутствовал. К сожалению, анализ ВСР во временной области не дает возможности подробной оценки соотношения автономных регулирующих факторов [1, 3, 5]. В отсутствие любых вегетативных влияний (например, при создании полной медикаментозной вагосимпатической блокады) уровень ЧСС (так называемый истинный ритм сердца) взрослого человека составляет 90 уд/мин и выше [17]. Регистрируемое увеличение ЧСС и снижение статистических параметров ВСР после аблации может быть как проявлением снижения парасимпатической активности, так и признаком утраты влияния обоих отделов ВНС, что имеет важное значение.

Наблюдаемые нами вагусные реакции на момент аблации были выражены меньше, чем описанные в зарубежных публикациях, а отрицательная динамика параметров ВСР, как и развитие рецидивов после операции, не зависели от их интенсивности. Причину можно объяснить тем, что в наших наблюдениях операция РЧА не была основана на полном устранении парасимпатических рефлексов. Кроме того, с целью предотвращения критической брадикардии воздействия в основном начинались с устья правой верхней легочной вены, поэтому на фоне РЧ-инициируемой тахикардии отслеживать холинергические реакции не всегда удавалось. Таким образом, судить о точности воздействия на нервную систему по изменению вегетативных рефлексов сложно, и мы не считаем их критериями максимального повреждения периферического сегмента ВНС и предикторами эффекта. Первостепенное значение в определении интраоперационного успеха, с нашей точки зрения, имеет факт неиндуцируемости ФП в конце операции.

Оценкой топографии и архитектоники внутреннего нервного сплетения предсердия животных занимались многие физиологи, большинство из них пришли к выводу, что анатомия внутрисердеч-

ных сплетений варьирует у каждого индивидуума [39]. Индивидуальные анатомические особенности расположения и размеров терминальных скоплений [39] и неоднородность иннервации в сердце в целом предполагают различие в формировании автономных дизрегуляций при РЧ-воздействии на миокард предсердий – различную локализацию и глубину повреждения. Учитывая эти факты, содержательно интерпретировать полученные после РЧА показатели ВСР довольно сложно.

В проведенном нами исследовании продемонстрировано значительное снижение основных показателей ВСР и повышение среднесуточных параметров ЧСС у пациентов с положительным результатом интервенционного лечения ФП (отсутствии рецидива за весь наблюдаемый период) относительно исходных данных. С какими бы сложностями ни была сопряжена трактовка послеоперационного снижения параметров ВСР, все же они свидетельствуют о более обширном поражении периферических нервных волокон. Положительную роль автономной денервации можно рассматривать со следующей точки зрения: исчезновение потенциалов внутри вены во время первой процедуры не указывает на возможность достижения полного электрического разобщения муфт легочных вен от ЛП. Возвратные и остаточные потенциалы и отсутствие полной электрической изоляции ЛВ от ЛП могут способствовать развитию ранних рецидивов ФП. Возможно, устранение «определенного количества» нервных окончаний может прервать вегетативную стимуляцию, под влиянием которой предсердная ткань могла бы приобрести свойства аритмогенности, тем самым не давая возможности остаточным и возвратным потенциалам себя реализовать. Также возможно, что высокая ЧСС и ригидность ритма обеспечивают временное подавление или угнетение их спонтанной активности – сверхчастое подавление (*overdrive suppression*).

Не исключено, что при изоляции легочных вен создается препятствие для диффундирования более высоких концентраций медиаторов к мышечным муфтам ЛВ и демаскирование их аритмогенных свойств.

Дискутабельным является вопрос о роли вегетативного дисбаланса в качестве провоцирующего фактора аритмии при структурно измененном сердце. Нельзя оставить без внимания, что, по нашим данным, в группе рецидивов пациенты имели достоверно большую продолжительность анамнеза аритмии, большие размеры ЛП и, несмотря на то что кроме изоляции легочных вен они подвергались линейным воздействиям в ЛП, имели малоизмененные значения показателей ВСР после операции. Многие исследования [23, 26] подтверждают,

что у пациентов с ФП, имеющих структурные сердечные изменения, отсутствует какое-либо изменение вагусной активности перед началом ФП. Длительно существующая ФП ассоциируется со структурным и электрофизиологическим ремоделированием предсердной ткани, частью которой, по мнению многих авторов, является и патологическая перестройка вегетативных нервных окончаний. Исследования на собаках показали, что высокая предсердная ЧСС при ФП приводит к гетерогенному повышению симпатической иннервации, удлинению и разрастанию нервных окончаний [12, 25]. Кроме того, как известно, комплекс холинергических и адренергических внутрисердечных нервных сплетений в совокупности с чувствительными окончаниями разной сложности осуществляют не только регуляцию функционирования сердца для достижения полезного приспособительного результата, но и тканевого состава. Несомненна и обратная зависимость, когда изменившиеся условия функционирования предсердий приводят к изменениям предсердной ткани с вовлечением в процесс нервных сплетений в виде дегенерации нервно-мышечных коммуникаций с истощением содержания медиаторов [6]. Обнаруживаемые при нейроморфологических исследованиях изменения рецепторных и эфферентных элементов обычно наступают после длительных, чаще повторных, патологических воздействий. Изоляция глиальной оболочкой, по-видимому, обуславливает их сохранность в первое время после начала неблагоприятных воздействий [32]. R. Gonzalez и соавт. при изучении биоптатов предсердной ткани у пациентов с хронической формой фибрилляции показали достоверно низкую активность ацетилхолинэстеразы по сравнению с пациентами, у которых был синусовый ритм [18]. Возможно, в основе этого явления лежит постепенное уменьшение содержания ацетилхолина и соответственно компенсаторное ослабление активности ацетилхолинэстеразы. На основе вышесказанного можно предположить, что в процессе развития ФП от первых ее пароксизмов до хронической формы постепенно утрачивается роль медиаторного механизма запуска и поддержания аритмии и, кроме индивидуальной variability анатомии GP, причиной отсутствия корреляции между площадью повреждения ЛП и степенью снижения ВСП может быть исходное состояние (сохранность) внутрисердечных сплетений.

Для понимания механизма реиннервации сердца хотелось упомянуть работу В. Ю. Халатова и соавт. (1989 г.), которая была посвящена изучению динамики восстановления нервного аппарата пересаженного сердца крысы в эксперименте. На 3-м месяце после операции выявлено прорастание в миокард нервных волокон со стороны пе-

риаортального сплетения. На 6-м месяце описан медиаторный этап регенерации (то есть накопление медиаторов в нервных волокнах). Вместе с тем установлены изменения архитектоники по сравнению с нормой, что выражается в неравномерно распределенных в миокарде пучках регенерировавших нервных проводников. Авторы предполагали не одномоментное вступление восстановленных нервных клеток в контакт с эффекторным субстратом. Возможно, сохранение ригидности с минимальной динамикой в сторону увеличения показателей ВСП примерно отражает подобную закономерность реиннервационного процесса. При анализе ВСП у пациентов с пересаженным сердцем сначала определяли появление влияния симпатических нервных волокон (увеличение мощности волн *LF*), а затем у некоторых больных и появление влияния парасимпатической нервной системы (увеличение мощности волн *HF*) [16]. Связано ли восстановление парасимпатических нервных ганглиев с возникновением поздних рецидивов ФП, не известно.

Результаты экспериментальных и клинических исследований в совокупности позволяют сделать вывод о том, что участие медиаторов в формировании ФП неодинаково значимо не только у разных больных, но даже у одного и того же пациента на разных этапах развития заболевания, что и обуславливает дифференцированное формирование вариантов ее патогенеза. 24-часовые показатели ВСП не отражают тонкие процессы нарушений, происходящих непосредственно перед приступом и, соответственно, не позволяют исходно идентифицировать пациентов, для которых вегетативная денервация являлась бы одним из условий достижения благоприятного исхода РЧА.

Исследования, посвященные повреждению периферического звена ВНС после интервенционного вмешательства по поводу фибрилляции предсердий, являются лишь первым этапом понимания роли автономной нервной системы сердца в инициации и поддержании ФП.

### Заключение

Согласно результатам нашего исследования, снижение показателей ВСП в послеоперационном периоде у пациентов с различными формами ФП может рассматриваться как дополнительный критерий повышения эффективности проведенной операции. Временные показатели ВСП с учетом продолжительности аритмологического анамнеза могут быть использованы в предсказании развития рецидива ФП и отражать прогностическую потребность в проведении повторных процедур. Несмотря на это, основным методом интервенционного лечения пароксизмальной и в ряде случаев

персистентной фибрилляции предсердий является антральная (то есть в области левого предсердия) электрическая изоляция легочных вен. На сегодняшний день 25–30% пациентов требуется выполнение повторных процедур, которые обычно проводятся с нулевой летальностью и отсутствием жизнеугрожающих осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабуни, И. В.* Азбука анализа variability сердечного ритма / И. В. Бабуни, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. – Ставрополь, 2002. – С. 16.
2. *Кушаковский, М. С.* Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб.: Фолиант, 2004. – С. 533.
3. *Макаров, Л. М.* Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 67–68.
4. *Ревинский, А. Ш.* Результаты интервенционного лечения различных форм фибрилляции предсердий / А. Ш. Ревинский, Е. В. Любкина, Ф. Г. Рзаев, С. А. Александрова // *Анналы аритмол.* – 2004. – № 1. – С. 86–93.
5. *Рябкина, Г. В.* Variability ритма сердца / Г. В. Рябкина, А. В. Соболев. – М.: Стар'Ко, 1998. – С. 22–23.
6. *Швалев, В. Н.* Морфологические основы иннервации сердца / В. Н. Швалев А. А., Сосунов, Г. Гуски. – М.: Медицина, 1992. – С. 142–198.
7. *Alex, J.* Evaluation of ventral cardiac denervation as a prophylaxis against atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / J. Alex, L. Guvendik // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 517–520.
8. *Amar, D.* Competing autonomic mechanisms precede the onset of postoperative atrial fibrillation / D. Amar, H. Zhang, S. Miodownik, A. H. Kadish // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1262–1268.
9. *Becker, A.* Left atrial isthmus: anatomic aspects relevant for linear catheter ablation procedures in humans / A. Becker // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 809–812.
10. *Bettoni, M.* Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Bettoni, M. Zimmermann // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2753.
11. *Butler, C. K.* Cardiac responses to electrical stimulation of discrete loci in canine atrial and ventricular ganglionated plexi / C. K. Butler, F. M. Smith, R. Cardinal et al. // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1990. – Vol. 259. – P. 1365–1373.
12. *Chang, C. M.* Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing / C. M. Chang, T. J. Wu, S. Zhou et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 22–25.
13. *Chen, S. A.* Intracardiac stimulation of human parasympathetic nerve fibers induces negative dromotropic effects: implication with the lesions of radiofrequency catheter ablation / S. A. Chen, C. E. Chiang, C. T. Tai et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 245–252.
14. *Chiou, C.* Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes: the third fat pad / C. Chiou, J. N. Eble, D. P. Zipes // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 2573.
15. *Elvan, A.* Radiofrequency catheter ablation of the atria reduces inducibility and duration of atrial fibrillation in dogs / A. Elvan, H. P. Pride, J. N. Eble, D. P. Zipes // *Ibid.* – 1995. – Vol. 91. – P. 2235–2244.
16. *Ewing, D. J.* Noninvasive evaluation of heart rate: The time domain. Clinical autonomic disorders / D. J. Ewing; ed. P. A. Low. – Boston etc.: Little Brown and Co., 1993. – P. 297–315.
17. *Gagliardi, M.* Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons / M. Gagliardi, W. C. Randall, D. Bieger et al. // *Amer. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255. – P. 789–800.
18. *Gonzalez, R. A.* Acetylcholinesterase changes in hearts with sinus rhythm and atrial fibrillation / R. A. Gonzalez, E. O. Campos, C. Karmelic et al. // *Gen. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 24. – P. 111–114.
19. *Hainsworth, R.* The control and physiological importance of heart rate / R. Hainsworth // *Heart Rate Variability*; eds. M. Malik, A. Camm. – N. Y.: Futura Publ. Co, 1995. – P. 3–19.
20. *Haissaguerre, M.* Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci / M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1409–1417.
21. *Haissaguerre, M.* Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation / M. Haissaguerre, P. Jais, D. C. Shah et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1996. – Vol. 7. – P. 1132–1144.
22. *Hirose, M.* Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation / M. Hirose, Z. Leatmanorathn, K. R. Laurita et al. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1272–1279.
23. *Hnatkova, K.* A relationship between fluctuations in heart rate and the duration of subsequent episodes of atrial fibrillation / K. Hnatkova, J. E. P. Waktare, S. M. Sopher et al. // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 181–185.
24. *Hsieh, M.* Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins / M. Hsieh, C. Chiou, Z. Wen et al. // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2237.
25. *Jayacandran, J. V.* Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation / J. V. Jayacandran, H. J. Sih, W. Winkle et al. // *Ibid.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1185–1191.
26. *Klingenheben, T.* 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 / T. Klingenheben, G. Gronefeld, Y. G. Li et al. // *Ann. Noninvas. Electrocardiol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 19–26.
27. *Marron, K.* Distribution, morphology and neurochemistry of endocardial and epicardial nerve terminal arborizations in the human heart / K. Marron, J. Wharton, M. N. Sheppard et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 2343–2351.
28. *Maisel, W. H.* Autonomic modulation preceding the onset of atrial fibrillation / W. H. Maisel // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1269–1270.
29. *Nilsson, B.* Increased resting heart rate following radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / B. Nilsson, X. Chen, S. Pehrson et al. // *Europace.* – 2005. – Vol. 7, № 5. – P. 415–420.
30. *Pappone, C.* Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation / C. Pappone, V. Santinelli, F. Manguso et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 327–334.
31. *Patterson, E.* Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation / E. Patterson, S. S. Po, B. J. Scherlag, R. Lazzara // *Heart Rhythm.* – 2005. – Vol. 2. – P. 624–631.
32. *Pauziene, N.* Morphology of human intracardiac nerves: an electron microscope study / N. Pauziene, D. Pauza, R. Stropus // *J. Anat.* – 2000. – Vol. 197. – P. 437–459.
33. *Schauerte, P.* Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation / P. Schauerte, B. J. Scherlag, J. Pitha et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 2774–2780.
34. *Schwartzman, D.* Anatomy-guided linear atrial lesions for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation / D. Schwartzman, K. H. Kuck // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1959–1978.
35. *Singh, S.* Topography of cardiac ganglia in the adult human heart / S. Singh, P. I. Johnson, R. E. Lee et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – Vol. 112. – P. 943–953.
36. *Smeets, J. L.* The wavelength of the cardiac impulse and reentrant arrhythmias in isolated rabbit atrium: the role of the heart rate, autonomic transmitters, temperature, and potassium / J. L. Smeets, M. A. Allesie, W. J. Lammers et al. // *Circ. Res.* – 1986. – Vol. 58. – P. 96–108.
37. *Takahashi, Y.* Shortening of fibrillatory cycle length in the pulmonary vein during vagal excitation / Y. Takahashi, P. Jais, M. Hocini et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, № 4. – P. 774–780.
38. *Van den Berg, M. P.* Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone / M. P. Van den Berg, J. Haaksma, J. Brouwer et al. // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1209–1216.
39. *Yuan, B. X.* Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system / B. X. Yuan, J. L. Ardell, D. A. Hopkins et al. // *Anat. Rec.* – 1994. – Vol. 239. – P. 75–87.
40. *Zimmermann, M.* Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins / M. Zimmermann, D. Kalusche // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 285–291.