

Исследование влияния характеристик эпикардиальной жировой ткани и симпатической иннервации миокарда на развитие поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции

Варламова Ю. В.¹, Сазонова С. И.¹, Попов Е. В.¹, Баталов Р. Е.¹, Московских Т. В.¹, Попов С. В.¹, Минин С. М.², Романов А. Б.²

Цель. Исследовать взаимосвязь между рентгенологическими характеристиками эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и симпатической активностью миокарда, а также изучить их ассоциацию с развитием поздних рецидивов фибрилляции предсердий (ФП) после радиочастотной абляции (РЧА).

Материал и методы. В исследование проспективно было включено 26 человек с персистирующей и длительно персистирующей ФП, которым планировалось интервенционное лечение ФП. Перед процедурой РЧА всем пациентам проводили скintiграфию миокарда с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-МИБГ) для оценки симпатической иннервации миокарда и мультиспиральную компьютерную томографию сердца с внутривенным болюсным контрастированием для оценки анатомии легочных вен, объема левого предсердия, объема ЭЖТ. Клиническое наблюдение, включая мониторинг ритма с использованием электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях и суточное мониторирование ЭКГ, осуществлялось через 3, 6 и 12 мес. после РЧА.

Результаты. После окончания наблюдения пациенты были разделены на две группы: с рецидивом ФП (группа 1, n=8) и без рецидива ФП (группа 2, n=18). По данным многофакторного логистического анализа установлено, что только показатель глобальной симпатической активности — скорость вымывания ¹²³I-МИБГ (отношение шансов 1,0943; 95% доверительный интервал 1,0138–1,1812) проявил себя как независимый предиктор развития поздних рецидивов ФП после РЧА. На основании ROC-анализа было установлено, что значение скорости вымывания ¹²³I-МИБГ >21% с чувствительностью 75% и специфичностью 83,3% (AUC=0,844; p<0,001) позволяет прогнозировать развитие поздних рецидивов ФП после РЧА.

Заключение. Параметры глобальной симпатической активности сердца, оцененные посредством скintiграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ, связаны с развитием поздних рецидивов ФП после РЧА у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Достоверных данных, доказывающих наличие ассоциаций между параметрами симпатической иннервации миокарда и рентгенологическими показателями ЭЖТ, а также влияние последних на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА, получено не было.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ¹²³I-метайодбензилгуанидин, симпатическая иннервация миокарда, эпикардиальная жировая ткань, радиочастотная абляция.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-20118-п.

¹НИИ кардиологии ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБУ Национальный ме-

дицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Варламова Ю. В.* — врач-радиолог лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-0193-9453, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Попов Е. В. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0772-6042, Баталов Р. Е. — д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Московских Т. В. — аспирант, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-8689-8493, Попов С. В. — д.м.н., академик Российской академии наук, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-9050-4493, Минин С. М. — к.м.н., врач-радиолог, зав. отделением радиоизотопной диагностики отдела лучевой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6626-6408, Романов А. Б. — д.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6958-6690.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jul13@bk.ru

ИМТ — индекс массы тела, ЛВ — легочные вены, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РФП — радиофармпрепарат, РЧА — радиочастотная абляция, СА — симпатическая активность, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭКГ — электрокардиография, Н/М — Heart-to-mediastinum ratio (индекс Сердце/Средостение), ¹²³I-МИБГ — метайодбензилгуанидин, SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Рукопись получена 24.11.2021

Рецензия получена 03.12.2021

Принята к публикации 10.12.2021



Для цитирования: Варламова Ю. В., Сазонова С. И., Попов Е. В., Баталов Р. Е., Московских Т. В., Попов С. В., Минин С. М., Романов А. Б. Исследование влияния характеристик эпикардиальной жировой ткани и симпатической иннервации миокарда на развитие поздних рецидивов фибрилляции предсердий после радиочастотной абляции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4788. doi:10.15829/1560-4071-2021-4788

Influence of characteristics of epicardial adipose tissue and myocardial sympathetic innervation on the development of late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation

Varlamova Yu. V.¹, Sazonova S. I.¹, Popov E. V.¹, Batalov R. E.¹, Moskovskikh T. V.¹, Popov S. V.¹, Minin S. M.², Romanov A. B.²

Aim. To investigate the relationship between radiological characteristics of epicardial adipose tissue (EAT) and myocardial sympathetic activity, as well as to study their association with late recurrence of atrial fibrillation (AF) after radiofrequency ablation (RFA).

Material and methods. This prospective study included 26 people with persistent and long-standing persistent AF scheduled for interventional AF treatment. Before the RFA procedure, all patients underwent cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine

(¹²³I-MIBG) scintigraphy to assess the myocardial sympathetic innervation and contrast-enhanced cardiac multislice computed tomography to assess pulmonary vein anatomy, left atrial volume, and EAT volume. Clinical follow-up, including 12-lead electrocardiography (ECG) and 24-hour ECG monitoring, was carried out 3, 6 and 12 months after RFA.

Results. After the end of follow-up, the patients were divided into two groups: with AF recurrence (group 1, n=8) and without AF recurrence (group 2, n=18).

Multivariate logistic analysis found that only the ^{123}I -MIBG washout rate (odds ratio, 1,0943; 95% confidence interval, 1,0138-1,1812) proved to be an independent predictor of late AF recurrence after RFA. ROC analysis revealed that a ^{123}I -MIBG washout rate $>21\%$ with a sensitivity of 75% and a specificity of 83,3% (AUC=0,844; $p<0,001$) predicts late AF recurrence after RFA.

Conclusion. Parameters of myocardial sympathetic activity, assessed by ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy, are associated with late AF recurrence after RFA in patients with persistent and long-standing persistent AF. There were no reliable data confirming associations between myocardial sympathetic innervation and radiological EAT indicators, as well as the effect of the latter on the risk of AF recurrence after RFA.

Keywords: atrial fibrillation, ^{123}I -metaiodobenzylguanidine, myocardial sympathetic innervation, epicardial adipose tissue, radiofrequency ablation.

Relationships and Activities. The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 17-75-20118-P.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia.

Varlamova Yu. V.* ORCID: 0000-0002-0193-9453, Sazonova S. I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Popov E. V. ORCID: 0000-0003-0772-6042, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Moskovskikh T. V. ORCID: 0000-0002-8689-8493, Popov S. V. ORCID: 0000-0002-9050-4493, Minin S. M. ORCID: 0000-0001-6626-6408, Romanov A. B. ORCID: 0000-0002-6958-6690.

*Corresponding author: jul13@bk.ru

Received: 24.11.2021 **Revision Received:** 03.12.2021 **Accepted:** 10.12.2021

For citation: Varlamova Yu. V., Sazonova S. I., Popov E. V., Batalov R. E., Moskovskikh T. V., Popov S. V., Minin S. M., Romanov A. B. Influence of characteristics of epicardial adipose tissue and myocardial sympathetic innervation on the development of late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(12):4788. doi:10.15829/1560-4071-2021-4788

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковой тахикардии [1]. Согласно современным рекомендациям, радиочастотная катетерная абляция (РЧА) устьев легочных вен (ЛВ) считается методом выбора лечения ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии. Однако эффективность данной процедуры не абсолютна [1, 2]. Потому актуален поиск дополнительных прогностических критериев эффективности РЧА.

Как известно, в патогенезе развития, прогрессирования и вероятности рецидива ФП после РЧА важное значение имеет дисбаланс вегетативной иннервации сердца [3-8]. При этом для визуальной и количественной оценки состояния симпатической активности (СА) сердца наиболее эффективно использование сцинтиграфии миокарда с радиофармпрепаратом (РФП) метайодбензилгуанидином, меченным йодом-123 (^{123}I -МИБГ), который избирательно аккумулируется непосредственно в симпатических нервных терминалях миокарда [9].

Кроме того, показана прямая взаимосвязь между объемом эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) и риском развития ФП [7, 10, 11]. Известно, что ЭЖТ содержит плотную сеть вегетативных ганглиев, которые играют решающую роль в развитии ФП. Предполагается, что повышенное содержание катехоламинов в ЭЖТ может воздействовать на вегетативные ганглии сердца, повышая риск развития рецидивов ФП [7, 10, 11]. В то же время влияние ЭЖТ на СА сердца и ее роль в патогенезе ФП остается мало изученной [7].

В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование взаимосвязи между рентгенологическими характеристиками ЭЖТ и СА миокарда по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, а также изучение их ассоциации с развитием поздних рецидивов ФП после РЧА.

Материал и методы

Пациенты и протокол исследования. В исследовании проспективно было включено 26 пациентов старше 18 лет (средний возраст $56,3\pm 7,1$ лет; 21 мужчина) с персистирующей [1] и длительно персистирующей ФП [1], планирующих на процедуру РЧА устьев ЛВ в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ в 2019-2020 гг.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст <18 или >75 лет, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), наличие тяжелой сопутствующей патологии (системные заболевания, патология свертывающей системы крови, тиреотоксикоз и т.д.), наличие гемодинамически значимых пороков сердца, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) $<50\%$, объем левого предсердия (ЛП) >150 мл по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда или острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, заболевания легких, наличие других аритмий (синдром слабости синусового узла, тахикардии, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта), предшествующие хирургические вмешательства на сердце, наличие клинических и/или лабораторных признаков воспалительной реакции организма, больные с прогнозируемой продолжительностью жизни <6 мес., наличие показаний для реваскуляризации — стенозы коронарных артерий $>50\%$, отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты прошли полное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, клиническое наблюдение, общеклиническое и биохимическое исследование крови, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях, суточ-

ное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиографию.

Перед процедурой РЧА всем пациентам проводили скintiграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ для оценки СА миокарда и МСКТ сердца с внутривенным болюсным контрастированием для оценки анатомии ЛВ, объема ЛП, объема ЭЖТ.

Сцинтиграфия сердца с ^{123}I -метайодбензилгуанидином. Сцинтиграфию миокарда с ^{123}I -МИБГ проводили на томографической гамма-камере Forte (“Philips”, Nederland) по протоколу, описанному нами ранее [12]. Степень накопления РФП в миокарде ЛЖ определяли визуально на томосрезках, выполненных по короткой оси сердца, и выражали в баллах от 0 до 4. При этом за 0 баллов принимали нормальное накопление РФП в миокарде ЛЖ. Снижение аккумуляции ^{123}I -МИБГ в 1 балл соответствовало незначительному нарушению симпатической иннервации, 2 балла — умеренному нарушению, 3 балла — считали характерным для выраженного снижения накопления РФП. Сцинтиграфическая картина, когда миокард не визуализировался, оценивалась четырьмя баллами [9].

МСКТ сердца. Перед процедурой РЧА всем больным выполняли МСКТ сердца в качестве дополнительного метода исследования для изучения точной анатомии ЛП, ушка ЛП, вариантов впадения и размеров ЛВ, их скелетотопии и отношения к прилежащим структурам. МСКТ-исследование с внутривенным болюсным контрастированием выполнялось по стандартному протоколу на компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare) [13].

Объем ЭЖТ вычисляли в миллилитрах полуавтоматически на бесконтрастных компьютерных томографических изображениях сердца с использованием лицензированных программных пакетов 3D-Slicer и модулем Radiomics (версия 4.13.2). Выделение контура ЭЖТ производилось вручную от бифуркации легочного ствола до основания сердца с учетом плотности жировой ткани (от -190 до -30 НУ). Индексированный объем ЭЖТ рассчитывался как отношение объема ЭЖТ к индексу массы тела (ИМТ).

Лучевая нагрузка. Лучевая нагрузка на все тело при проведении сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ составляла 2,2 мЗв, при выполнении МСКТ сердца — 5,5 мЗв.

Клиническое наблюдение. Средняя длительность периода наблюдения после РЧА составила $12 \pm 6,4$ мес. Мониторинг ритма с использованием ЭКГ в 12 отведениях и СМЭКГ, а также опрос относительно любых, связанных с аритмией, симптомов, осуществлялись через 3, 6 и 12 мес. после РЧА, а также при наличии жалоб у больного. Клиническая эффективность РЧА оценивалась после окончания так называемого “слепого периода”, длительностью 3 мес. [14]. Рецидивом аритмии считали возникший после про-

ведения аблации эпизод ФП/трепетания предсердий или предсердной тахикардии длительностью от 30 сек и более, зафиксированный на ЭКГ [14].

Первичной конечной точкой являлся возникший рецидив ФП между 3 и 12 мес. наблюдения после РЧА, вторичной конечной точкой — наступление серьезного неблагоприятного кардиоваскулярного события (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, клинически значимое кровотечение по шкале BARC (Bleeding Academic Research Consortium)).

Статистическая обработка. Статистический анализ материалов был проведен с использованием пакета программ SPSS 20.0. Данные представлены в виде $M \pm SD$; Me (Q1; Q3); n (%). Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили согласно критерию Шапиро-Уилка. Проверку достоверности различий количественных данных осуществляли в соответствии с критерием Манна-Уитни. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали метод Спирмена. Для определения значимых предикторов рецидивов ФП применялся регрессионный логистический анализ. Для нахождения дифференциальной границы (cut-off value) показателей для прогнозирования высокого риска развития поздних рецидивов ФП после РЧА проводился ROC-анализ с построением ROC-кривых. Изменения считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Good Clinical Practice (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом (№ 196 от 08.04.2020). До включения в исследование у всех его участников было получено письменное информированное согласие.

Дизайн работы, сбор информации, проведение инструментальных методов исследования, анализ и интерпретация данных выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-20118-п.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов и результаты инструментальных методов исследования до РЧА представлены в таблице 1.

С целью медикаментозной терапии ФП, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца пациенты получали бета-блокаторы (35% пациентов), амиодарон (65% пациентов), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (63% пациентов), диуретики (20% пациентов), антагонисты кальция (19% пациентов).

По данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ средние значения раннего и отсроченного индексов Сердце/

Таблица 1

**Исходная клиническая характеристика пациентов
и результаты инструментальных методов исследования**

Характеристика	Значение
Возраст, годы (M±SD)	56,3±7,1
Пол, % мужчин (n (%))	21 (81%)
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	28,8±4,5
Сахарный диабет (n (%))	1 (4%)
Гипертоническая болезнь (n (%))	26 (100%)
ФК ХСН по NYHA (1/2) (n (%))	13 (50%)/13 (50%)
Дислипидемия (n (%))	4 (15%)
Ишемическая болезнь сердца (n (%))	13 (50%)
Форма ФП (персистирующая/длительно персистирующая) (n (%))	16 (62%)/10 (38%)
Стаж ФП, годы (M±SD)	4,7±3,2
Эхокардиография	
ФВ ЛЖ, % (Me (Q1; Q3))	64 (55; 67)
КДО ЛЖ, мл (Me (Q1; Q3))	103 (91; 110)
КСО ЛЖ, мл (Me (Q1; Q3))	43 (41; 56)
Диаметр ЛП, мм (Me (Q1; Q3))	41 (40; 45)
Сцинтиграфия миокарда с ¹²³I-МИБГ	
H/M early (Me (Q1; Q3))	1,68 (1,56; 1,86)
H/M late (Me (Q1; Q3))	1,69 (1,53; 1,87)
WR, % (Me (Q1; Q3))	18,6 (8,9; 33,6)
SMS early (Me (Q1; Q3))	5 (2; 9,3)
SMS late (Me (Q1; Q3))	7 (5; 9)
Мультиспиральная компьютерная томография сердца	
Объем ЛП, см ³ (Me (Q1; Q3))	104,9 (93,9; 122,9)
Объем ЭЖТ, см ³ (Me (Q1; Q3))	123,6 (93; 154,7)
Объем ЭЖТ ЛП, см ³ (Me (Q1; Q3))	13,5 (10,6; 17)
Отношение ЭЖТ ЛП/ЭЖТ (Me (Q1; Q3))	10,4 (9,1; 12,8)
Индексированный объем ЭЖТ, см ³ /м ² (Me (Q1; Q3))	3,8 (3,4; 4,2)
Индексированный объем ЭЖТ ЛП, см ³ /м ² (Me (Q1; Q3))	0,4 (0,3; 0,6)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК ХСН — функциональный класс хронической сердечной недостаточности, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ¹²³I-МИБГ — метайодбензилгуанидин, H/M — heart-to-mediastinum ratio (индекс сердце/средостение), NYHA — New York Heart Association (классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца), SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Средостение (H/M) составили 1,68 (1,56; 1,86) и 1,69 (1,53; 1,87), соответственно. Среднее значение скорости вымывания (WR) ¹²³I-МИБГ было равным 18,6 (8,9; 33,6)%. У всех пациентов отмечалось незначительное или умеренное нарушение региональной СА: средние значения дефекта накопления ¹²³I-МИБГ (SMS) на ранних и отсроченных сцинтиграммах составили 5 (2; 9,3) и 7 (5; 9), соответственно.

По данным МСКТ сердца объем ЛП у всех пациентов не превышал 150 см³, объем ЭЖТ составил в среднем 123,6 (93; 154,7) см³, объем ЭЖТ ЛП — 13,5 (10,6; 17) см³. Среднее значение отношения ЭЖТ ЛП/ЭЖТ составило 10,4 (9,1; 12,8). Кроме того, нами были рассчитаны индексированные объемы ЭЖТ и ЭЖТ ЛП, которые составили в среднем по группе 3,8 (3,4; 4,2) см³/м² и 0,4 (0,3; 0,6) см³/м², соответственно.

Оценка взаимосвязи между результатами сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ и характеристиками ЭЖТ по данным МСКТ

С целью выявления взаимосвязей между рентгенологическими показателями ЭЖТ, результатами сцинтиграфии миокарда и факторами риска развития рецидива ФП был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Была получена прямая зависимость умеренной силы между объемом ЭЖТ и ИМТ ($r=0,489$, $p=0,021$), а также диаметром ЛП ($r=0,525$, $p=0,006$). Объем ЭЖТ ЛП достоверно коррелировал с объемом ЛП ($r=0,429$, $p=0,029$) и диаметром ЛП ($r=0,550$, $p=0,004$). Прямая зависимость умеренной силы была выявлена между индексированным объемом ЭЖТ и диаметром ЛП ($r=0,526$, $p=0,012$) и объемом ЛП ($r=0,450$, $p=0,036$). Диаметр ЛП достоверно коррелировал с ИМТ ($r=0,497$, $p=0,019$).

Таблица 2

**Клинико-инструментальные характеристики пациентов,
разделенных на группы в зависимости от наличия или отсутствия поздних рецидивов ФП после РЧА**

Характеристика	Группа 1 (пациенты с рецидивом ФП) (n=8) Me (Q1; Q3)	Группа 2 (пациенты без рецидива ФП) (n=18) Me (Q1; Q3)	p
Клинические показатели			
Возраст, годы	55,37±7,5	56,78±7,03	0,798
ИМТ, кг/м ²	29 (27,78; 30,68)	28 (24,7; 32,5)	0,648
Стаж ФП, годы	4,75±3,88	4,72±2,9	0,721
Результаты сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-МИБГ			
H/M early	1,66 (1,37; 1,85)	1,72 (1,56; 1,86)	0,443
H/M late	1,51 (1,3; 1,69)	1,82 (1,59; 1,93)	0,0001
WR, %	35,9 (23,02; 40,5)	11,7 (6,8; 20,9)	0,0001
SMS early	8 (2,75; 12,5)	3,5 (2; 8)	0,102
SMS late	9 (8; 11,5)	6 (4,75; 8)	0,0001
Результаты МСКТ сердца			
Объем ЛП, см ³	109,9 (97,7; 130,9)	123,6 (100,9; 138,1)	0,281
Объем ЭЖТ, см ³	122,8 (96,9; 144,3)	127,6 (87,1; 163,8)	0,746
Объем ЭЖТ ЛП, см ³	14,2 (12,65; 21,49)	13 (9,6; 16,1)	0,281
Отношение ЭЖТ ЛП/ЭЖТ	13 (11,4; 15,7)	9,6 (8,9; 10,5)	0,004
Индексированный объем ЭЖТ, см ³ /м ²	3,8 (3,0; 4,9)	3,9 (3,5; 5,3)	0,648
Индексированный объем ЭЖТ ЛП, см ³ /м ²	0,46 (0,37; 0,58)	0,4 (0,3; 0,6)	0,399
Результаты эхокардиографии			
Диаметр ЛП, мм	42,5 (39,3; 45,8)	41 (40; 44)	0,746

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ¹²³I-МИБГ — метайодбензилгуанидин, H/M — heart-to-mediastinum ratio (индекс сердце/средостение), SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Таблица 3

Результаты однофакторного и многофакторного логистического анализа клинических и сцинтиграфических показателей, данных МСКТ сердца и эхокардиографии в прогнозе развития поздних рецидивов ФП после РЧА

Характеристика	Результаты однофакторного анализа, ОШ (95% ДИ)	p	Результаты многофакторного анализа, ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, годы	1,412 (0,0828-1,3125)	0,3742		N.S.
ИМТ, кг/м ²	1,1709 (0,9361-3,1126)	0,1511		N.S.
Стаж ФП, годы	1,0029 (0,8295-1,2126)	0,9762		N.S.
H/M early	0,1172 (0,0053-2,5830)	0,1742		N.S.
H/M late	0,0007 (0,0000-0,1283)	0,0064		N.S.
WR, %	1,1063 (1,0341-1,1835)	0,0033	1,1168 (1,0131-1,2311)	0,0264
SMS early	1,1606 (1,0142-1,3280)	0,0604		N.S.
SMS late	1,9367 (1,2170-3,0823)	0,0053		N.S.
Объем ЛП, см ³	0,9975 (0,9843-1,0109)	0,7139		N.S.
Объем ЭЖТ, см ³	0,9975 (0,9788-1,0165)	0,7954		N.S.
Объем ЭЖТ ЛП, см ³	1,1294 (0,9940-1,2833)	0,0618		N.S.
Отношение ЭЖТ ЛП/ЭЖТ	1,2527 (1,0015-1,5668)	0,0485		N.S.
Индексированный объем ЭЖТ, см ³ /м ²	0,9888 (0,5951-1,6430)	0,9653		N.S.
Индексированный объем ЭЖТ ЛП, см ³ /м ²	6,7887 (0,1055-436,9127)	0,3674		N.S.
Диаметр ЛП, мм	1,0450 (0,8849-1,2340)	0,6039		N.S.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, H/M — heart-to-mediastinum ratio (индекс сердце/средостение), N.S. — статистически недостоверно (not significant); SMS — summed ¹²³I-MIBG score (дефект накопления ¹²³I-МИБГ), WR — washout rate (скорость вымывания).

Корреляционных взаимосвязей между показателями ЭЖТ и показателями СА миокарда, возрастом, стажем ФП выявлено не было.

Анализ отдаленных результатов

Средняя длительность наблюдения пациентов после РЧА составила 12±6,4 мес. По данным СМЭКГ

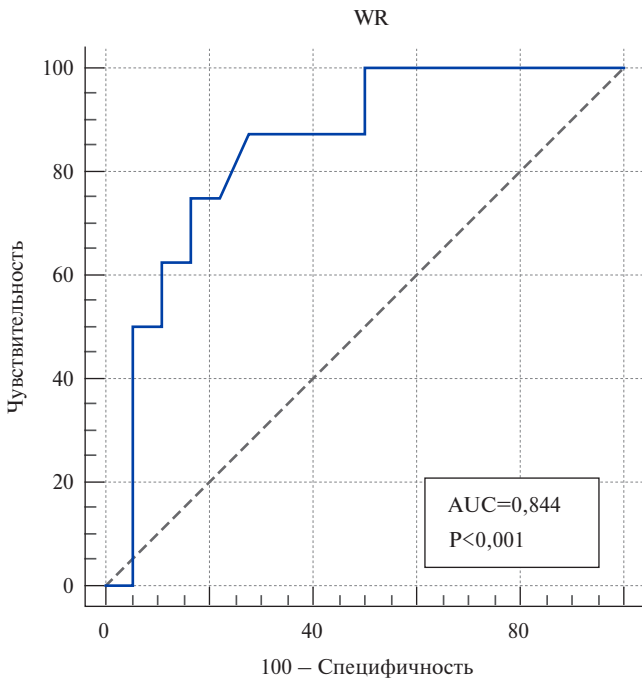


Рис. 1. ROC-кривая, полученная при использовании в качестве прогностического критерия эффективности РЧА скорости вымывания ¹²³I-МИБГ.
Сокращение: WR — washout rate (скорость вымывания).

рецидив ФП был зарегистрирован у 8 пациентов (31%). При этом в течение всего периода наблюдения в исследуемой выборке не было зарегистрировано основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

После окончания наблюдения мы разделили пациентов на две группы: с рецидивом ФП (группа 1, n=8) и без рецидива ФП (группа 2, n=18) и, с использованием U-теста, провели межгрупповой анализ изучаемых показателей (табл. 2).

Согласно нашим результатам, между 1-й и 2-й группами не было достоверных различий по возрасту пациентов, длительности ФП в анамнезе, ИМТ, диаметру и объему ЛП, объему ЭЖТ и ЭЖТ ЛП, индексированным объемам ЭЖТ и ЭЖТ ЛП. В то же время были выявлены достоверные различия между группами по параметрам глобальной (H/M late, WR) и региональной СА (SMS late), а также по отношению ЭЖТ ЛП/ЭЖТ.

Результаты логистического анализа

С целью прогнозирования высокого риска развития рецидивов ФП после РЧА нами был проведен регрессионный анализ и установлено, что все показатели, по которым группы достоверно различались, являлись статистически значимыми предик-

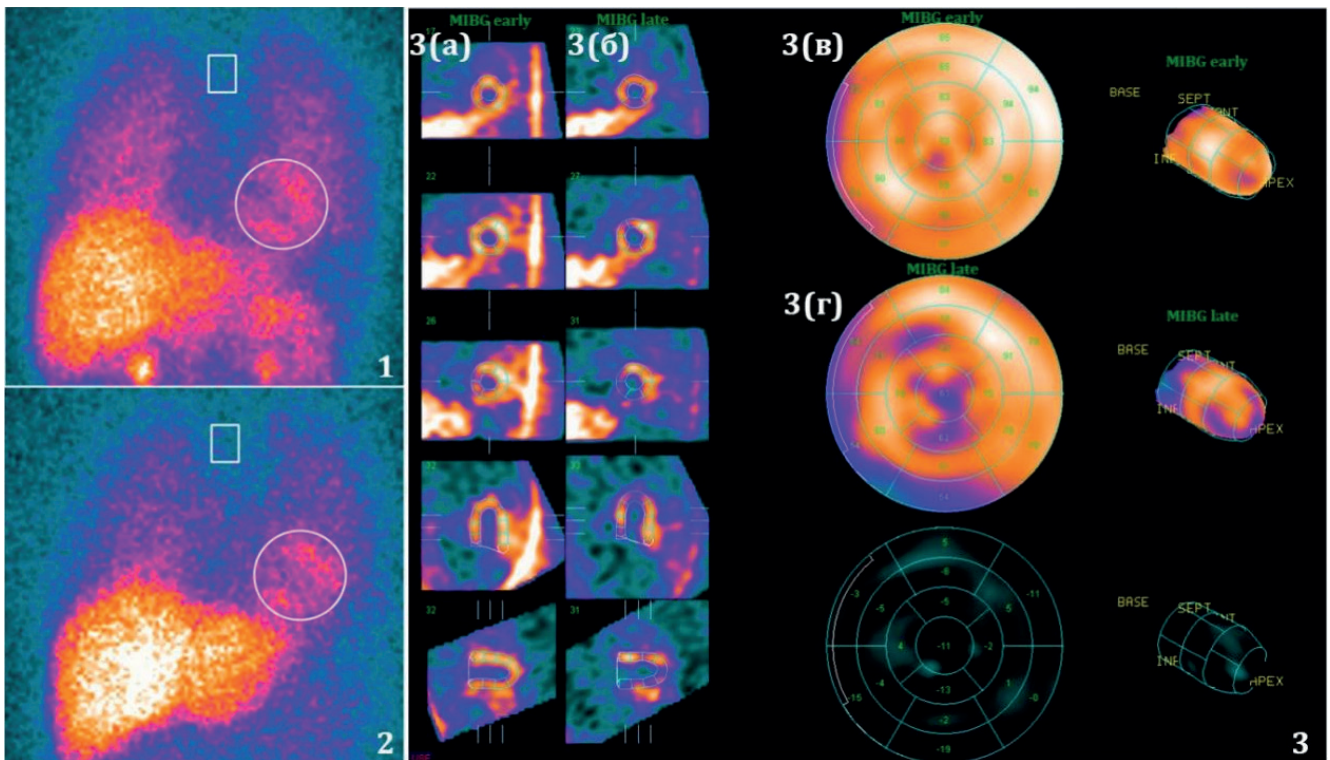


Рис. 2. Скintiграммы сердца с ¹²³I-МИБГ в планарном и томографическом режимах у пациента без рецидива ФП: **1** — планарная скintiграмма, полученная через 15 мин после введения РФП; **2** — планарная скintiграмма, полученная через 240 мин после введения РФП (где обведенная зона округлой формы — зона интереса с области сердца, зона прямоугольной формы — зона интереса с области средостения); **3а** — томографические срезы, полученные через 15 мин после введения РФП; **3б** — томографические срезы, полученные через 240 мин после введения РФП; **3в** — полярная карта ЛЖ, полученная через 15 мин после введения РФП; **3г** — полярная карта ЛЖ, полученная через 240 мин после введения РФП. Рассчитанный показатель WR составил 8,84%.

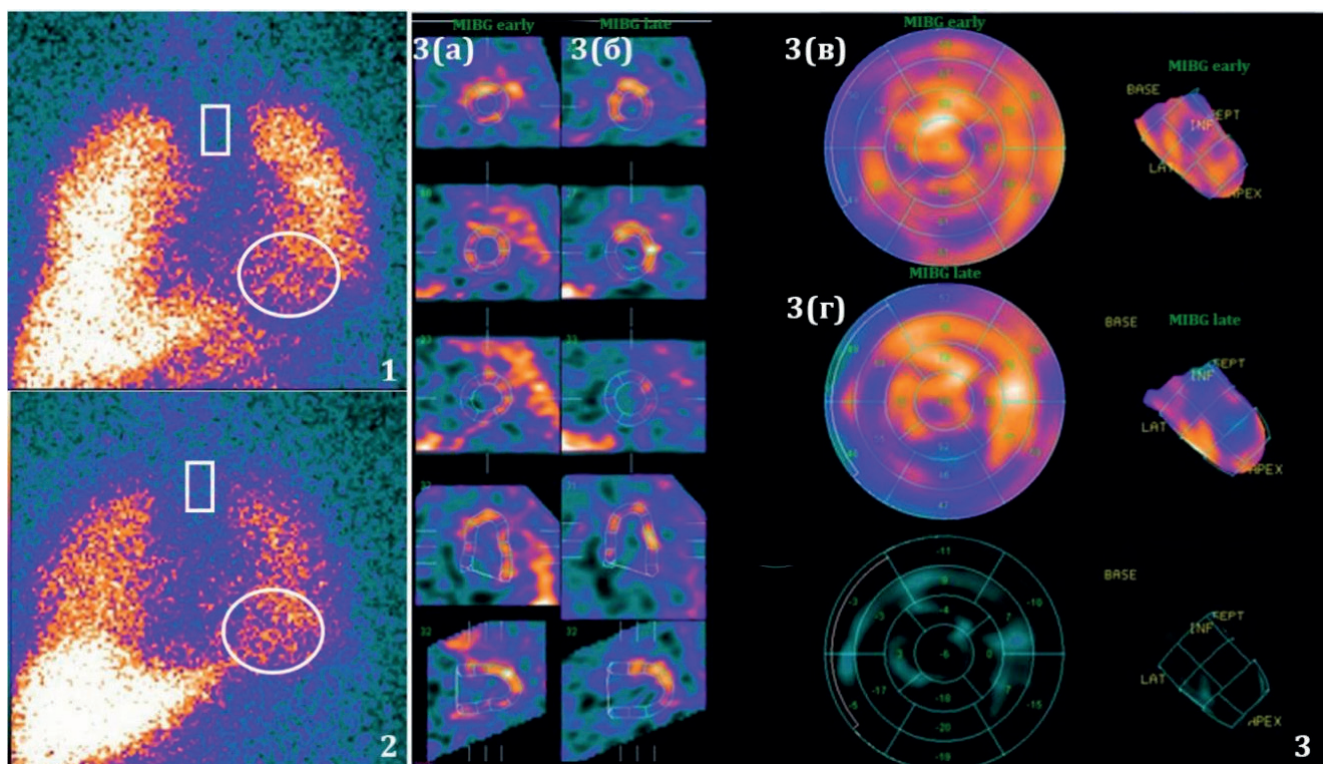


Рис. 3. Сцинтиграммы сердца с ^{123}I -МИБГ в планарном и томографическом режимах у пациента с рецидивом ФП: **1** — планарная сцинтиграмма, полученная через 15 мин после введения РФП; **2** — планарная сцинтиграмма, полученная через 240 мин после введения РФП (где обведенная зона округлой формы — зона интереса с области сердца, зона прямоугольной формы — зона интереса с области средостения); **3а** — томографические срезы, полученные через 15 мин после введения РФП; **3б** — томографические срезы, полученные через 240 мин после введения РФП; **3в** — полярная карта ЛЖ, полученная через 15 мин после введения РФП; **3г** — полярная карта ЛЖ, полученная через 240 мин после введения РФП. Рассчитанный показатель WR составил 22%.

торами развития поздних рецидивов ФП после РЧА (табл. 3).

На основании многофакторного логистического регрессионного анализа лишь показатель глобальной СА — WR ^{123}I -МИБГ (отношение шансов 1,1168; 95% доверительный интервал 1,0131-1,2311) проявил себя как значимый независимый предиктор развития поздних рецидивов ФП после РЧА. По результатам ROC-анализа WR >21% (чувствительность 75% и специфичность 83,3%; AUC=0,844; $p < 0,001$) позволял прогнозировать развитие поздних рецидивов ФП после РЧА (рис. 1). Результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов без рецидива ФП и с рецидивом ФП представлены на рисунках 2 и 3, соответственно.

Обсуждение

По результатам данного исследования установлено, что показатели глобальной СА миокарда по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ обладают прогностической значимостью в аспекте развития поздних рецидивов ФП после РЧА. Было подтверждено наличие корреляций между показателями ЭЖТ, диаметром ЛП и ИМТ. Однако взаимосвязей между показателями ЭЖТ и показателями СА миокарда, воз-

растом, стажем ФП выявлено не было. Достоверных данных, доказывающих влияние ЭЖТ на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА, нами получено не было.

В настоящее время взгляд большинства исследователей сосредоточен на изучении роли вегетативной нервной системы и ЭЖТ в качестве независимых факторов риска развития рецидивов ФП после РЧА, что обусловлено их тесной взаимосвязью [7, 10].

Так, в работе Wenning C, et al. (2013) [8] было показано, что наличие ФП оказывает влияние на региональную СА сердца, о чем свидетельствовало наличие дефектов накопления ^{123}I -МИБГ в миокарде ЛЖ у пациентов с пароксизмальной формой аритмии. Кроме того, непосредственно сама процедура изоляции ЛВ может способствовать появлению новых зон региональной симпатической денервации и повышать риск развития послеоперационных рецидивов аритмии. В отличие от нашего исследования, параметры глобальной СА, полученные Wenning C, et al. (2013), не имели прогностической ценности для прогнозирования риска развития рецидивов аритмии. В нашей работе региональный дефект накопления ^{123}I -МИБГ в многофакторной логистической модели не показал значимости в про-

гнозе рецидива ФП. Влияние РЧА на региональную иннервацию миокарда остается также предметом дальнейшего изучения.

Известно исследование Arimoto T, et al. (2011) [6], включавшее 88 человек с пароксизмальной и персистирующей ФП, которым была выполнена РЧА и последующая сцинтиграфия сердца с ^{123}I -МИБГ. В течение среднего периода наблюдения $13,5 \pm 2,2$ мес. после абляции у 25 пациентов (28%) были зарегистрированы рецидивы ФП. По данным многофакторного регрессионного анализа только WR ^{123}I -МИБГ оказалась независимым предиктором риска развития рецидива ФП после РЧА (значение $\leq 25,1\%$; чувствительность 64%; специфичность 80%). Следует отметить, что пороговое значение WR ^{123}I -МИБГ практически полностью совпадает с полученным в нашем исследовании, но с несколько меньшими чувствительностью (64% vs 75%) и специфичностью (80% vs 83,3%). Отличие данной работы от нашего исследования заключалось в том, что оценка с миокарда проводилась уже после интервенционного лечения ФП, в результате чего метод не может быть использован для дооперационного прогнозирования риска развития рецидива ФП.

В недавнем исследовании, опубликованном Kawasaki M, et al. (2020) [7], была исследована взаимосвязь между комбинацией показателей сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ и ЭЖТ, оцененной с помощью МСКТ, и развитием рецидива ФП через 3 мес. после РЧА. По результатам регрессионного анализа, проведенного через 11 ± 4 мес. наблюдения после проведенного интервенционного лечения пароксизмальной ФП, авторами было установлено, что предоперационные значения индекса Н/М и WR ^{123}I -МИБГ не имели прогностического значения для оценки риска развития позднего рецидива аритмии, а наиболее вероятными предикторами эффективности РЧА являются дельта WR ($\geq 6,9\%$), рассчитанная как разница между до и послеоперационными значениями, и отношение объема эпикардального жира ЛП к объему общей ЭЖТ ($\geq 17,1\%$). Полученные в нашей работе данные частично согласуются с результатами вышеописанного исследования. Так, нами было установлено, что группы с рецидивом ФП и без рецидива достоверно различались как по показателям, характеризующим общую и региональную СА миокарда, так и по отношению объема ЭЖТ ЛП к объему общей ЭЖТ. Однако прогностическая значимость последнего не

была подтверждена при проведении многофакторного логистического анализа.

В метаанализе Shamloo AS, et al. (2019) изучалось влияние ЭЖТ на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА [11]. Было показано, что объем ЭЖТ и объем эпикардального жира ЛП, а также толщина ЭЖТ были связаны с развитием постабляционного рецидива ФП.

Известно, что ЭЖТ содержит плотную сеть вегетативных ганглиев, состоящих преимущественно из парасимпатических нервных волокон. На сегодняшний день существуют литературные данные, в которых сообщается, что ЭЖТ может модулировать активность внутренней автономной нервной системы [10]. Thanassoulis G, et al. (2010) [10] предположили, что увеличение перикардального жира может локально влиять на вегетативные ганглии, повышая тонус блуждающего нерва и склонность к ФП. Особый интерес представляют исследования по модуляции ганглионарных сплетений в эпикардальных “жировых подушках” [15].

Таким образом, на сегодняшний день роль ЭЖТ в патогенезе ФП остается спорной, несмотря на многочисленные гипотезы. Анализируя вышеизложенное, роль вегетативной нервной системы и ЭЖТ в индукции, персистенции и прекращении ФП еще предстоит окончательно определить.

Заключение

В настоящем исследовании было показано, что параметры глобальной СА сердца, оцененные посредством сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ, связаны с развитием поздних рецидивов ФП после РЧА у пациентов с персистирующей и длительно персистирующей ФП. Достоверных данных, доказывающих наличие ассоциаций между показателями симпатической иннервации миокарда и рентгенологическими показателями ЭЖТ, а также влияние последних на риск развития рецидивов ФП после процедуры РЧА, нами получено не было. Таким образом, оценка состояния симпатической иннервации сердца с использованием сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ перед проведением процедуры РЧА устьев ЛВ, с большой долей вероятности, позволяет прогнозировать исход интервенционного лечения ФП.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 17-75-20118-п.

Литература/References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Online ahead of print.
2. Kirchhof P, Calkins H. Catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2017;38(1):20-6. doi:10.1093/eurheartj/ehw260.
3. Fabritz L, Guasch E, Antoniadis C, et al. Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(4):230-7.
4. Teresińska A. I-123-MIBG cardiac innervation imaging in patients with atrial fibrillation. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(6):1951-4. doi:10.1007/s12350-019-01601-6.
5. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. Iodine-123 mIBG Imaging for Predicting the Development of Atrial Fibrillation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(1):78-86. doi:10.1016/j.jcmg.2010.10.005.
6. Arimoto T, Tada H, Igarashi M, et al. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(12):1297-304. doi:10.1111/j.1540-8167.2011.02123.x.
7. Kawasaki M, Yamada T, Furukawa Y, et al. Are cardiac sympathetic nerve activity and epicardial adipose tissue associated with atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients without heart failure? *Int J Cardiol*. 2020;303:41-8. doi:10.1016/j.ijcard.2019.11.092.
8. Wenning C, Lange PS, Schülke C, et al. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation. *EJNMMI Res*. 2013;3(1):81. doi:10.1186/2191-219X-3-81.
9. Flotats A, Carrio I, Agostini D, et al. Proposal for standardization of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1802-12. doi:10.1007/s00259-010-1491-4.
10. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: The framingham heart study. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2010;3:345-50. doi:10.1161/CIRCEP.109.912055.
11. Shamloo AS, Dagres N, Arya A, Hindricks G. Atrial fibrillation: A review of modifiable risk factors and preventive strategies. *Rom J Intern Med*. 2019;57(2):99-109. doi:10.2478/rjim-2018-0045.
12. Lishmanov YuB, Saushkina YuV, Minin SM, et al. Scintigraphic estimation of the sympathetic innervation of the heart and myocardial perfusion in patients with atrial fibrillation. *Russ J Cardiol*. 2014;(12):13-8. (In Russ.) Лишманов Ю.Б., Саушкина Ю.В., Минин С.М. и др. Сцинтиграфическая оценка состояния симпатической иннервации сердца и миокардиальной перфузии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(12):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-13-18.
13. Abbara S, Arbab-Zadeh A, Callister TQ, et al. SCCT guidelines for performance of coronary computed tomographic angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3(3):190-204. doi:10.1016/j.jcct.2009.03.004.
14. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Europace*. 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
15. Schauer P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(22):2774-80. doi:10.1161/01.cir.102.22.2774.