

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.12-008.313-089.844

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, Н. Г. Кочладзе, В. Н. Макаренко, С. А. Александрова, Р. А. Серов

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (дир. – академик РАМН Л. А. Бокерия) РАМН, Москва

В данной работе определены факторы, прогнозирующие восстановление синусового ритма у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий, осложняющей течение митральных пороков сердца после хирургической коррекции порока. Разработан диагностический алгоритм отбора пациентов, которым показан «агрессивный подход» в лечении фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ремоделирование предсердий, левое предсердие, скорость кровотока в ушке левого предсердия, пликация левого предсердия.

In this article are highlighted factors, predicting sinus rhythm restoration in patients with chronic atrial fibrillation, which complicated mitral valve diseases after surgical correction of mitral valve pathology. It has been elaborated diagnostic algorithm for selecting patients eligible to «aggressive approach» in the treatment of atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation; atrial remodeling; left atrium; Doppler blood flow velocity in left atrium appendage; plication of left atrium.

Фибрилляция предсердий (ФП) обуславливает 6-кратное увеличение риска тромбоэмболических осложнений и инсульта и 2-кратное увеличение смертности по сравнению с пациентами с синусовым ритмом.

В основе рецидивирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, который является следствием ее существования и формирует «порочный круг», обуславливающий все большие трудности лечения ФП с течением времени [19]. Этот процесс затрагивает все функции предсердий: электрическую, сократительную, секреторную, приводя на конечных этапах патогенеза и к их морфологическим изменениям. Многочисленные экспериментальные работы, создающие модели ФП, показали обратимость функциональных нарушений предсердий [2]. В то же время большинство клинических исследований демонстрируют, что после продолжительного периода ФП возможно некоторое улучшение функций предсердий, но добиться полного их восстановления не удается.

Основной задачей данной работы была разработка алгоритма отбора пациентов, которым показан «агрессивный подход» в лечении ФП, в том числе выполнение дополнительных вмешательств на предсердиях при хирургической коррекции

пороков митрального клапана. В соответствии с этой задачей мы изучили характер, прогностическое и клиническое значение маркеров ремоделирования предсердий у больных с ФП.

Материал и методы

В исследование были включены 124 пациента с ФП, осложняющей течение ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ревматических митральных пороков сердца (МП), а также с идиопатической ФП. Все пациенты были разделены на 2 группы: с пароксизмальной (65) и хронической (59) ФП. Среди пациентов с хронической ФП (ХФП) были выделены 2 подгруппы: с длительностью ФП менее (20) и более (39) 1 года. Средний возраст пациентов составил $53,7 \pm 9,5$ лет. В группу нормы вошли 30 человек (19 мужчин и 11 женщин), средний возраст которых составил $49,6 \pm 6,4$ года.

26 (40%) пациентов с пароксизмальной ФП (ПФП) и 50 (85%) с постоянной ФП были оперированы на открытом сердце: аортокоронарное шунтирование (АКШ) выполняли у 26 (34%) пациентов, протезирование митрального клапана (МК) — у 50 (66%) пациентов. Среди пациентов



Рис. 1. Схема пликация левого предсердия.

с протезированием МК 45% (23 человека) составили больные, которым также выполнялась пликация левого предсердия (ЛП). После выполнения основного этапа операции протезирования МК по стандартной методике пациентам с атриомегалией (переднезадний размер ЛП > 5 см) выполнялась пликация ЛП с захватом в складку задней стенки ЛП слева от коллектора легочных вен. Объем захватываемой ткани лимитировался анатомическими особенностями ЛП (рис. 1). Процедура дополнялась ушиванием ушка ЛП.

Всем пациентам выполняли комплекс неинвазивных методов обследования, включающий электрокардиографию (ЭКГ) – стандартную и сигнал-усредненную, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальную и трансэзофагеальную эхокардиографию (ЭхоКГ), спиральную компьютерную томографию (СКТ) с контрастированием ЛП. Пациентам с ИБС также выполняли коронарографию.

При анализе *электрокардиограмм* наряду со стандартными показателями у пациентов с пароксизмальной ФП вычислялась дисперсия *P*-волны – разница между максимальным и минимальным ее значением в 12 стандартных ЭКГ-отведениях.

С помощью *ЭКГ высокого разрешения*, которая выполнялась у пациентов на синусовом ритме, определяли значения длительности фильтрованной *P*-волны. Также оценивалась вариабельность ритма сердца по данным краткосрочной (20 мин) записи ЭКГ.

При *трансэзофагеальной или чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ)* оценивались наличие эффекта спонтанного контрастирования и организованных тромбов в ушке ЛП, диаметр ушка ЛП (расстояние между наиболее удаленными точками латеральной и медиальной его стенок). Скорость кровотока в ушке левого предсердия (СКУЛП) измерялась с помощью импульсно-волновой доплерографии с локализацией контрольного объема в полости ушка ЛП на глубине примерно

1 см. Все измерения выполнялись в режиме реального времени. Результаты измерений устья и площади поперечного сечения ушка ЛП верифицировались с помощью СКТ с контрастированием ЛП.

У 50 пациентов выполнялось *гистологическое исследование* интраоперационного биопсийного материала – ушка и свободной стенки левого и правого предсердий.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc. (США). Выявление предикторов восстановления синусового ритма в послеоперационном периоде у пациентов с хронической ФП проводилось методами регрессионного анализа с помощью стандартной пошаговой процедуры с включением переменных.

Результаты

Комплекс проведенных диагностических исследований позволил выявить наиболее значимые показатели, характеризующие функцию и степень ремоделирования предсердий при длительно существующей ФП. Для пароксизмальной ФП это прежде всего *длительность и дисперсия P-волны*. Средняя продолжительность *P*-волны у пациентов с пароксизмальной ФП значительно превышала значения, определяемые в группе нормы ($129 \pm 13,1$ мс и $105,9 \pm 9,7$ мс соответственно, $p=0,000001$). Средняя дисперсия *P*-волны составила $35,7 \pm 9,9$ мс в группе с пароксизмальной ФП и $22,5 \pm 6,7$ мс в группе нормы ($p=0,000001$). Средняя длительность фильтрованной *P*-волны в группе с пароксизмальной ФП составила $131,6 \pm 15,5$ мс, в группе нормы – $122,6 \pm 12,6$ мс ($p=0,0299$). Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности и диагностической надежности длительности *P*-волны ≥ 111 мс, дисперсии *P*-волны ≥ 25 мс и длительности фильтрованной *P*-волны ≥ 129 мс в прогнозировании ФП представлены на рис. 2.



Рис. 2. Сравнительная характеристика чувствительности, специфичности и диагностической надежности длительности, дисперсии *P*-волны и длительности фильтрованной *P*-волны в оценке риска развития ФП.

Таблица 1

**Показатели вариабельности ритма сердца
в группе нормы, при идиопатической ФП и при сочетании ФП с ИБС и митральными пороками сердца**

Группы больных	SDNN, ms	rMSSD, ms	SDANN, ms	PNN 50, %	LF/HF
N	82,5 ± 12,9	65,6 ± 16,9	19,8 ± 12,0	35,9 ± 13,8	1,5 ± 0,6
ФП+ИБС	34,2 ± 12,1 *	26,7 ± 7,8 *	11,3 ± 6,7*	9,9 ± 6,2 *	2,6 ± 1,4 *
ФП+МП	68,4 ± 16,1	50,1 ± 15,4	14,5 ± 9,4	26,6 ± 15,2	1,6 ± 0,8
иФП	38,3 ± 13,4 *	27,9 ± 15,3 *	15,3 ± 9,3*	6,7 ± 11,2 *	0,7 ± 1,2*

* $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы.

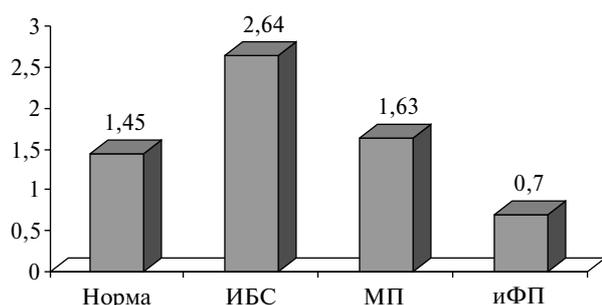


Рис. 3. Симпатовагусный баланс (LF/HF) у больных с ФП в зависимости от сопутствующей патологии.

При исследовании *вариабельности ритма сердца* у пациентов с пароксизмальной ФП было отмечено снижение всех индексов общей вариабельности, наиболее выраженное у больных с ИБС (табл. 1). В этой же группе пациентов определялось преобладание симпатической регуляции ритма сердца в отличие от пациентов с идиопатической ФП, для которых, напротив, характерно преобладание парасимпатических влияний (рис. 3).

Увеличение эхокардиографически определяемого переднезаднего *размера ЛП* более 4,5 см рассматривается в качестве предиктора ФП в большинстве работ. Значительное увеличение среднего переднезаднего размера ЛП в нашем исследовании (5,1 см) обусловлено преобладанием пациентов с пороками митрального клапана, у которых «ведущим» в генезе ФП является ЛП. При более детальной оценке этого показателя в соответствии с нозологией можно видеть значительные различия: так наименьший размер ЛП был отмечен в группе пациентов с идиопатической ФП, наибольший — в группе с митральными пороками сердца.

Скорость кровотока в ушке левого предсердия

С увеличением продолжительности ФП развивается прогрессирующая сократительная дисфункция предсердий. Одним из маркеров этого процесса является снижение пиковой СКУЛП. Исследование этого показателя у пациентов с различной длительностью периода ФП показало, что

значения СКУЛП, превышающие 50 см/с, свидетельствуют о сохранной функции ЛП, снижение этого показателя до уровня менее 30 см/с является признаком выраженной дисфункции ЛП. Наряду с оценкой длительности ФП мы проанализировали влияние различных эхокардиографических показателей, а именно: конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ, размера ЛП, степени митральной регургитации, диаметра и площади ушка ЛП — на величину СКУЛП. Статистически значимые зависимости были выявлены только для 2 показателей: длительности анамнеза ФП (рис. 4) и диаметра ушка ЛП (рис. 5). Таким образом, высокие цифры пиковых скоростей в ушке

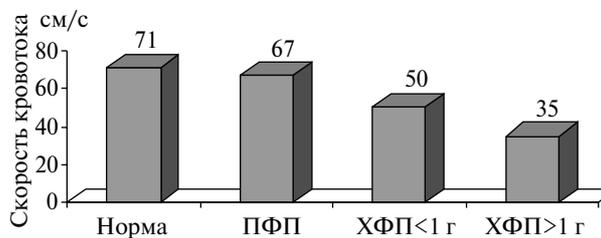


Рис. 4 Зависимость скорости кровотока в ушке ЛП от длительности анамнеза ФП

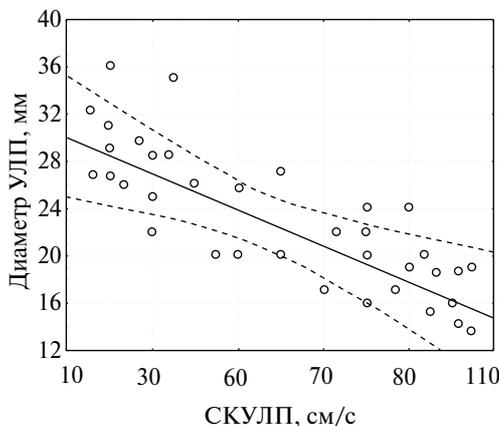


Рис. 5 Зависимость между скоростью кровотока в ушке ЛП и диаметром ушка ЛП ($r = -0,85$).

ЛП свидетельствуют о сохранной его функции, тогда как низкие их значения при большом диаметре ушка ЛП (по нашим данным, более 3 см) еще не являются признаком дисфункции ушка ЛП и ЛП в целом. Поэтому мы считаем СКУЛП весьма информативным в отношении оценки сократимости ЛП показателем, вместе с тем полагая нецелесообразным его использование вне связи с размерами ушка ЛП.

Ввиду ограничений метода эхокардиографии в оценке размеров ушка ЛП полученные данные верифицировались методом СКТ с контрастированием ЛП и последующим построением 3-мерного изображения, что дает возможность оценить 2 размера ушка ЛП – переднезадний и верхнезадний. При этом наибольшее совпадение было достигнуто с переднезадним размером ($r=0,9$).

Гистологическое исследование миокарда ЛП и ушка ЛП обнаружило в большинстве случаев фиброзные изменения – от мелкоочаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации до выраженного диффузного интерстициального фиброза и крупноочагового склероза. Наиболее выраженные фиброзные изменения были отмечены

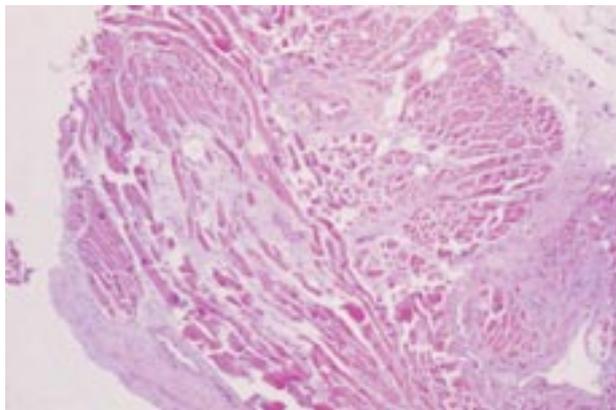


Рис. 6. Гистологическое исследование миокарда ЛП. Окраска гематоксилином-эозином. Признаки выраженного фиброза.

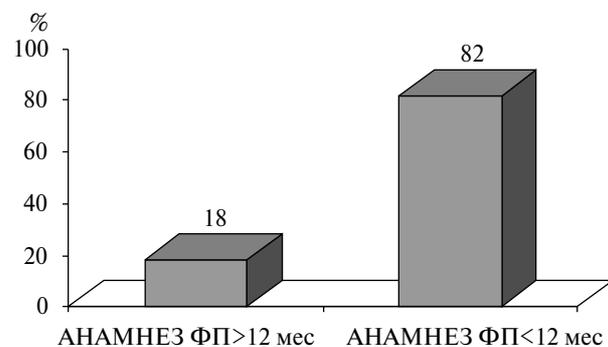


Рис. 7. Частота восстановления синусового ритма после операции протезирования митрального клапана в зависимости от длительности анамнеза ФП ($p=0,041$).

у пациентов старше 60 лет, с длительным периодом ФП (более 1 года) и атриомегалией (размер ЛП > 6 см). В группе больных ИБС явления фиброза были наиболее выражены у пациентов со стенозами 2 и более коронарных артерий (рис. 6).

Предикторы восстановления синусового ритма у пациентов с хронической фибрилляцией предсердий и митральными пороками сердца после хирургической коррекции порока

Проанализировав группу пациентов с пороками митрального клапана, у которых хирургическая коррекция порока сопровождалась восстановлением синусового ритма, мы определили значения основных показателей, позволяющие прогнозировать спонтанное восстановление синусового ритма без дополнительных вмешательств по поводу аритмии:

1. Длительность ФП менее 1 года (рис. 7).
2. СКУЛП более 50 см/с (рис. 8).
3. Размер ЛП менее 5 см.
4. Отсутствие ИБС.
5. ФВ ЛЖ более 50%.
6. Возраст не старше 60 лет.

Наиболее значимыми показателями являются: длительность ФП, СКУЛП и размер ЛП. Мы также провели сравнительную оценку частоты восстановления синусового ритма в раннем послеоперационном периоде у пациентов с постоянной ФП в зависимости от выполнения пликаций ЛП (табл. 2). Частота восстановления синусового ритма была значительно выше у пациентов, которым выполнялась пликация ЛП, но только в тех случаях, когда она приводила к значительному уменьшению размеров ЛП, практически до нормальных (рис. 9). Так, у пациента К., 52 лет, объем ЛП, вычисленный с помощью СКТ с контрастированием ЛП, уменьшился с 211 до 107 мл;

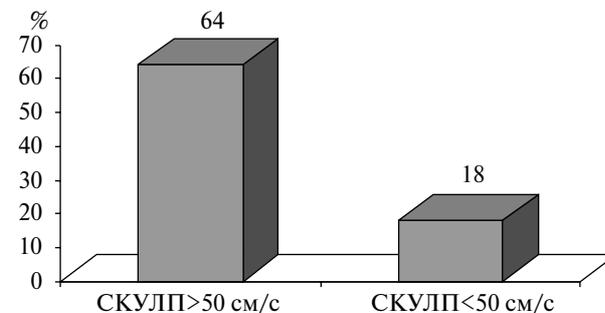


Рис. 8. Частота восстановления синусового ритма после операции протезирования митрального клапана в зависимости от величины скорости кровотока в ушке ЛП ($p=0,038$).

Таблица 2
**Предикторы восстановления синусового ритма
 после операции протезирования МК
 у пациентов с хронической ФП**

Параметры	Коэффициент регрессии	<i>p</i>
Длительность ФП < 1 г	1,59	0,0001
СКУЛП > 50 см/с	1,53	0,0001
Пликация ЛП	1,46	0,0001
Размер ЛП < 5 см	1,36	0,0001
Отсутствие ИБС	0,93	0,001
ФВ ЛЖ более 50%	0,77	0,002
Возраст < 60 лет	0,61	0,04

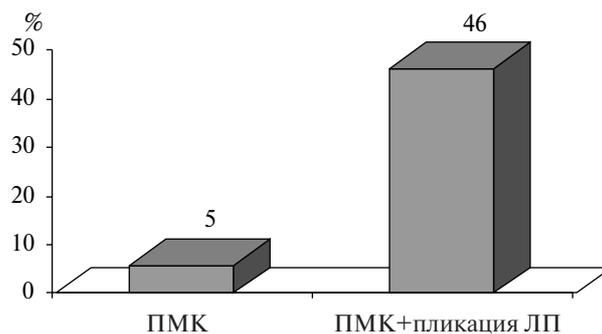


Рис. 9. Частота восстановления синусового ритма после операции у пациентов с изолированным протезированием митрального клапана и с дополненным пликацией ЛП (*p*=0,008).

размер ЛП — с 6,3 до 5,2 см; у пациента Н., 50 лет — с 358 до 187 мл и с 6,8 до 5,5 см соответственно, однако, не привело к восстановлению синусового ритма. В качестве иллюстрации приводим следующий *клинический пример*:

Пациент С., 48 лет, с диагнозом: ревматизм, неактивная фаза. Сочетанный митральный порок: стеноз и недостаточность II степени. Кальциноз II степени. Относительная недостаточность трикуспидального клапана II степени. Постоянная форма ФП. NYHA II ФК.

Ревматическое поражение митрального клапана выявлено в 43 года, в течение последних 10 мес — постоянная форма ФП. Принимал дигоксин, верапамил. На ЭКГ — ФП с ЧЖС=80–90/мин. При холтеровском мониторинге ЭКГ зарегистрирована ФП со средней ЧЖС=94/мин (от 51 до 177/мин). По данным ЭХОКГ: ЛП — 6,5 см; ЛЖ: конечный систолический размер (КСР) — 3,8 см, КДР — 4,9 см, ФВ=48%. Створки митрального клапана уплотнены, утолщены, движение однона-

правленное, по свободному краю значительные включения Ca²⁺, площадь отверстия 1 см², пиковый градиент — 27 мм рт. ст., средний — 16,8 мм рт. ст., регургитация 2+, кальциноз 2+. Фиброзное кольцо трикуспидального клапана — 46 мм, регургитация до 2+. Расчетное давление в правом желудочке 37 мм рт. ст. При ЧПЭхоКГ выявлен тромбоз ушка ЛП (рис. 10), СКУЛП — 55 см/с. По данным коронарографии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий не выявлено. При СКТ с контрастированием ЛП — признаки увеличения ЛП, тромбоза ушка ЛП (рис. 10), кальциноза митрального клапана. Размеры ЛП: краниокаудальный — 87 мм, переднезадний — 74 мм, медиолатеральный — 95 мм. Объем ЛП — 341 мл; объем ушка ЛП — 17 мл; диаметр устья ушка ЛП: верхненижний — 34 мм; переднезадний — 44 мм; площадь ушка ЛП — 11,7 см². Проводилось гистологическое исследование миокарда ЛП, выявившее диффузный интерстициальный фиброз и крупноочаговый склероз. Выполнена операция

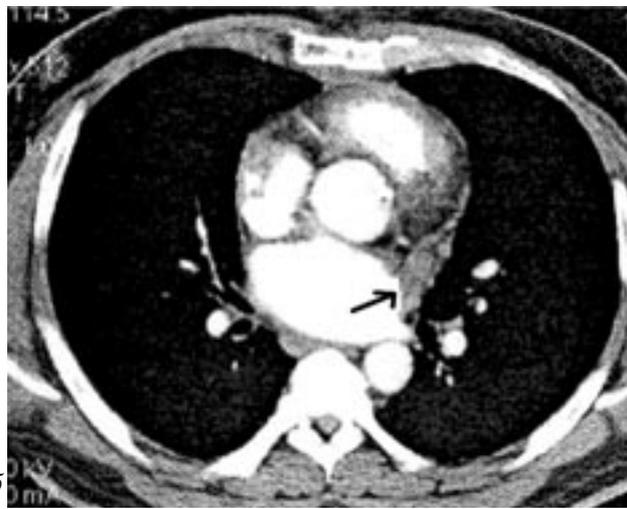


Рис. 10. Тромбоз ушка левого предсердия.

а — трансэзофагиальная эхокардиография; б — спиральная компьютерная томография с контрастированием ЛП.

Выводы

1. Наиболее значимыми маркерами ремоделирования предсердий для пароксизмальной ФП являются длительность и дисперсия *P*-волны; для хронической ФП – скорость кровотока в ушке ЛП и размер ЛП.

2. Сохранная функция ЛП, определяемая с помощью длительности и дисперсии *P*-волны, размера ЛП, скорости кровотока в ушке ЛП, позволяет прогнозировать спонтанное восстановление синусового ритма в раннем послеоперационном периоде после протезирования митрального клапана.

3. Выполнение пликации ЛП при протезировании митрального клапана у пациентов с атриомегалией может увеличивать частоту восстановления синусового ритма в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дземешкевич С. Л., Стивенсон Л. У. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение, М., 2000.
2. Alessie M. A. Atrial electrophysiologic remodelling. Another vicious circle? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 1998. – Vol. 9. – P. 1378–1393.
3. Aytemur K., Ozer N. et al. P Wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Pace. – 2000. – Vol. 23. – P. 1109–1112.
4. Brodsky M. A., Byron J. A. et al. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation // Amer. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 63. – P. 1065–1068.
5. Buxton A. E., Josephson M. E. The role of P wave duration as a predictor of postoperative atrial arrhythmias // Chest. – 1981. – Vol. 80. – P. 68–73.
6. Ewy G. A., Ulfers L. et al. Response of atrial fibrillation to therapy: role of etiology and left atrial diameter // J. Electrocardiol. – 1980. – Vol. 13. – P. 119–124.
7. Flugelman M. Y., Hasin Y. et al. Restoration and maintenance of sinus rhythm after mitral valve surgery for mitral stenosis // Amer. J. Cardiol. – 1984 – Vol. 54. – P. 617–619.
8. Garcia-Villarreal O., Rodrigues H. et al. Left atrial reduction and mitral valve surgery: the «functional-anatomic unit» concept // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 1044–1045.
9. Gold R. L., Haffajee C. I. et al. Amiodarone for refractory atrial fibrillation // Amer. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 124–127.
10. Henry W. L., Morganroth J. et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation // Circulation. – 1976. – Vol. 53. – P. 273–279.
11. Johnson J., Danielson G. K. et al. Plication of the giant left atrium an operation for severe mitral regurgitation // Surgery. – 1967. – Vol. 61. – P. 118–121.
12. Kanoupakis E. M., Manios E.G. et al. Relation of autonomic modulation to recurrence of atrial fibrillation following cardioversion // Amer. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 86, № 9. – P. 954–958.
13. Kawaguchi A. T., Kosakai Y. et al. Surgical stratification of patients with atrial fibrillation secondary to organic lesions // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1996. – Vol. 10. – P. 983–989.
14. Lessana A., Corsin M. et al. Effective reduction of a giant left atrium by partial autotransplantation // Ann. Thorac. Surg. – 1999. – Vol. 67. – P. 1164–1165.
15. Moe G. K., Abildskov J. A. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge // Amer. Heart. J. – 1959. – Vol. 58. – P. 59–70.
16. Sankar N. M., Farnsworth A. E. Left atrial reduction for chronic atrial fibrillation associated with mitral valve disease // Ann. Thorac. Surg. – 1998. – Vol. 65. – P. 254–256.
17. Sinatra R., Pulitani I. et al. A novel technique for giant left atrium reduction // Eur. J. Card-Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 20. – P. 412–414.
18. Waris E., Kreuz K. E., Salokannel J. Factors influencing persistence of sinus rhythm after DC shock treatment of atrial fibrillation // Acta Med. Scand. – 1971. – P. 161–166.
19. Wiffels C. E. F., Kirchhof C. J. H. J. et al. Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.