

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.125.2

### СИМПАТИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ДО И ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

И.В. Кистенева<sup>1</sup>, Р.Е. Баталов<sup>1</sup>, С.В. Попов<sup>1</sup>, Ю.Б. Лишманов<sup>1,2</sup>, Ю.В. Саушкина<sup>1</sup>,  
С.М. Минин<sup>1,3</sup>, И.Ю. Ефимова<sup>1</sup>, Р.С. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина" Минздрава России

E-mail: kistenevaiv@rambler.ru

### THE SYMPATHETIC INNERVATION OF THE HEART IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION BEFORE AND AFTER RADIOFREQUENCY ABLATION

I.V. Kisteneva<sup>1</sup>, R.E. Batalov<sup>1</sup>, S.V. Popov<sup>1</sup>, Yu.B. Lishmanov<sup>1,2</sup>, Yu.V. Saushkina<sup>1</sup>,  
S.M. Minin<sup>1,3</sup>, I.Yu. Efimova<sup>1</sup>, R.S. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University

<sup>3</sup>State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk

Цель исследования: оценить симпатическую иннервацию сердца у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и артериальной гипертонией (АГ) до и после радиочастотной абляции (РЧА) ФП. Обследовано 27 больных АГ I–II стадии 1–3-й степени: 17 пациентов с персистирующей ФП и 10 пациентов без ФП. Пациентам I-й группы проводилось интервенционное лечение ФП в объеме радиочастотной антральной изоляции легочных вен, задней стенки левого предсердия (ЛП), левого истмуса сердца. Эффективность РЧА оценивалась через 12 мес., пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия рецидивов аритмии. Для оценки симпатической активности миокарда всем пациентам проводили скintiграфию с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином (<sup>123</sup>I-МИБГ). Общую симпатическую активность оценивали по соотношению "Сердце/Средостение" ("С/Ср") и скорости вымывания индикатора. По данным эмиссионной томографии с <sup>123</sup>I-МИБГ оценивали региональную симпатическую активность. Выявлено, что индекс "С/Ср" был достоверно ниже у пациентов с ФП в отличие от больных, не имевших ее (ранний – 1,70±0,14 против 1,96±0,08, p=0,005; отсроченный – 1,68±0,12 против 2,0±0,14, p=0,001), что свидетельствует о вкладе ФП в ухудшение общей симпатической активности сердца на фоне АГ. После РЧА ФП наблюдается улучшение общей симпатической функции сердца у всех пациентов, что было выражено в достоверном увеличении индекса "С/Ср" (раннего – с 1,70±0,14 до 1,97±0,21, p=0,001, отсроченного – с 1,68±0,12 до 1,96±0,12, p=0,003) и сопровождалось субъективным улучшением качества жизни пациентов. У пациентов с эффективной РЧА по сравнению подгруппой с рецидивом ФП выявлено достоверное улучшение как общей, так и региональной симпатической функции сердца (ранний индекс "С/Ср" – 2,0±0,17 у пациентов с эффективной РЧА против 1,77±0,01 с неэффективной, p=0,021; скорость вымывания индикатора – 9,5±1,24 против 17,9±1,05%, p=0,004; отсроченный дефект накопления <sup>123</sup>I-МИБГ – 6,8±0,43 против 13,5±0,75%, p=0,001 соответственно).

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, <sup>123</sup>I-МИБГ, симпатическая иннервация.

The aim of the study was to evaluate sympathetic innervation of the heart in patients with hypertension and persistent atrial fibrillation (AF) before and after radiofrequency catheter ablation (RFA). A total of 27 patients with stage I–II hypertension (degree 1–3) were included in the study. Patients with persistent AF (n=17) received intracardiac procedure and RFA (isolation of pulmonary vein antrum, posterior wall of the left atrium, and left isthmus of the heart). Ten patients did not have AF. Efficacy of RFA was assessed after 12 months. All patients were divided into subgroups according to the presence of the arrhythmia recurrence. Radionuclide scintigraphy with <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) was performed to evaluate sympathetic activity of the myocardium. We estimated general sympathetic activity by the heart/

mediastinum (H/M) ratio and the indicator washout rate. Regional sympathetic activity was assessed by measuring the filling defect of  $^{123}\text{I}$ -MIBG. The analysis of data showed that the H/M ratio was significantly lower in patients with AF compared with the corresponding value in patients without AF ( $1.70\pm 0.14$  vs.  $1.96\pm 0.08$  on early scintigrams,  $p=0.005$ ;  $1.68\pm 0.12$  vs.  $2.0\pm 0.14$  on delayed scintigrams,  $p=0.001$ ). These results indicate that AF contributes to the worsening of the heart sympathetic activity in the presence of hypertension. Subjective improvement of the health and improvement in the general sympathetic cardiac function were observed in all patients after RFA: the early and delayed H/M ratios significantly increased from  $1.70\pm 0.14$  to  $1.97\pm 0.21$  ( $p=0.001$ ) and from  $1.68\pm 0.12$  to  $1.96\pm 0.12$  ( $p=0.003$ ), respectively. The significant improvement in both general and regional sympathetic cardiac function was shown in patients with the efficient RFA compared with the subgroup of recurrent AF (early H/M ratio of  $2.0\pm 0.17$  in patients with effective RFA vs.  $1.77\pm 0.01$  in patients with ineffective RFA,  $p=0.021$ ; indicator washout rate of  $9.5\pm 1.24\%$  vs.  $17.9\pm 1.05\%$ ,  $p=0.004$ ;  $^{123}\text{I}$ -MIBG filling defect of  $6.8\pm 0.43\%$  vs.  $13.5\pm 0.75\%$ ,  $p=0.001$ , correspondingly).

**Key words:** atrial fibrillation, radiofrequency ablation,  $^{123}\text{I}$ -MIBG, sympathetic innervation.

## Введение

ФП – одно из наиболее тяжелых и распространенных нарушений сердечного ритма, ответственное за определенную долю заболеваемости, инвалидизации и смертности населения [6].

Катетерная абляция является одним из рекомендованных методов лечения пациентов с ФП [1]. Тем не менее, ее эффективность, по различным данным, составляет от 15 до 88% в зависимости от применяемой технологии, числа операций и формы ФП [2, 11]. Известно множество факторов, влияющих на клиническое течение ФП и на эффективность РЧА, в частности, возраст пациента, стаж ФП, объем левого предсердия (ЛП) [7, 9, 10]. Также существуют данные о важной роли изменений симпатической иннервации у больных с ФП [12, 13]. Тем не менее, значение указанных нарушений в патогенезе ФП и их связь с функциональным состоянием миокарда и эффективностью РЧА практически не изучены [8].

В настоящее время одной из наиболее доступных и востребованных методик оценки симпатической иннервации сердца считается гамма-сцинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ). Вместе с тем в отечественной и мировой литературе опубликованы лишь единичные работы, посвященные сцинтиграфическому изучению нарушений симпатической иннервации миокарда у больных с ФП [3–5, 12].

Цель работы: оценить симпатическую иннервацию сердца у пациентов с персистирующей ФП и АГ до и после РЧА ФП.

## Материал и методы

В исследование были включены 27 больных АГ I–II стадии 1–3-й степени. 1-ю группу составили 17 пациентов с персистирующей ФП, рефрактерной к медикаментозной терапии (средний возраст –  $57,2\pm 7,6$  лет; 10 мужчин), вторую – 10 пациентов, не имеющие ФП (2-я группа; средний возраст –  $46,1\pm 13,7$  лет; 6 мужчин).

Стаж АГ составил от 5 до 20 лет. Средняя продолжительность аритмического анамнеза у пациентов 1-й группы составила  $3,2\pm 2,0$  года, частота пароксизмов ФП – от ежедневных до 3 в неделю, продолжительность пароксизмов ФП – от 2 ч до 3 суток.

Все пациенты до РЧА получали стандартную гипотензивную терапию: 14 (51,9%) пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), 9 (33,3%) пациентов получали сартаны, 4 (14,8%) пациента – антагонисты кальция, 12 (44,4%) – диуретики. Пе-

риод наблюдения составил 12 мес., в течение которого терапия не изменилась. В качестве антиаритмической терапии в течение исследования все пациенты 1-й группы получали кордарон.

По эхокардиографическим параметрам группы значимо не различались (табл. 1).

Таблица 1

### Результаты эхокардиографии

Параметры	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=10)	p
ФВ ЛЖ, %	$64,00\pm 3,25$	$65,75\pm 2,21$	0,073
ЛП, мм	$41,07\pm 2,58$	$36,00\pm 0,82$	0,152
МЖП, мм	$10,55\pm 1,59$	$10,36\pm 1,29$	0,189
ЗС ЛЖ, мм	$9,96\pm 1,09$	$9,88\pm 0,96$	0,510

Пациентам 1-й группы проводилось интервенционное лечение ФП в объеме радиочастотной антральной изоляции легочных вен, задней стенки ЛП, левого истмуса сердца с использованием системы CARTO (BiosenseWebster, США). Контроль изолированности вен проводился циркулярным электродом Lasso (BiosenseWebster, США).

Эффективность интервенционного лечения оценивалась через 12 мес. Учитывались данные анамнеза и суточного мониторирования ЭКГ, при этом пациенты 1-й группы были разделены на подгруппы в зависимости от наличия рецидивов аритмии. При отсутствии рецидивов ФП РЧА считалась эффективной.

Всем пациентам 1-й группы до проводимого интервенционного лечения аритмии и через 12 мес. после, а также пациентам группы сравнения была выполнена сцинтиграфия миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для оценки симпатической иннервации. Сцинтиграфию проводили в планарном (ранний и отсроченный индекс "С/Ср", скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ) и в томографическом режимах (отсроченный дефект накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ) через 20 мин (раннее исследование) и через 4 ч после инъекции индикатора (отсроченное исследование).

Статистический анализ материалов был проведен с использованием пакета прикладных программ SPSS 15.0 for Windows (SPSS Software Products). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц "Microsoft Excel 2003". Данные представлены в виде  $M\pm SD$ ;  $n$  (%). Проверку на соответствие выборок нормальному

закону распределения проводили критерием Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk). Изменения считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Оценка скintiграмм показала, что индекс “С/Ср”, характеризующий общую симпатическую активность сердца, был достоверно ниже у пациентов с ФП в отличие от больных, не имевших ее, что свидетельствует о повышении тонуса симпатической нервной системы (СНС) при наличии ФП. Как известно, повышение активности СНС приводит к нарушению процессов постдеполяризации и активизации триггерной активности, облегчающих запуск и поддержание ФП [13]. При этом скорость вымывания индикатора значимо не отличалась и не выходила за границы нормы (не менее 1,8), независимо от наличия аритмии. Низкие значения индекса “С/Ср”, но нормальные значения скорости вымывания радиофармпрепарата наводят на мысль, что гиперсимпатикотония, сопровождающаяся избыточной продукцией норадреналина, частично компенсирована парасимпатическим звеном.

При оценке региональной симпатической активности были получены достоверные различия по дефекту накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ между пациентами с ФП и больными группы сравнения, тем не менее, дефект симпатической иннервации в среднем не превышал 11% у всех обследуемых, что было расценено как незначительные нарушения, согласно рекомендациям сердечно-сосудистого комитета Европейского общества ядерной медицины и Европейского совета по ядерной кардиологии.

Все пациенты с ФП через 12 мес. после РЧА субъективно отметили улучшение самочувствия. При этом у 10

человек (58,8%, подгруппа А1) пароксизмы ФП полностью отсутствовали, а у 7 пациентов (41,2%, подгруппа А2) были выявлены эпизоды ФП. Однако пациенты с рецидивом ФП отмечали уменьшение частоты и продолжительности пароксизмов (максимальная частота 3 раза в неделю). У троих пациентов приступы аритмии стали купироваться спонтанно.

Через 12 мес. после РЧА у всех пациентов 1-й группы отмечалось статистически значимое увеличение индекса “С/Ср” как на ранних ( $1,70 \pm 0,14$  и  $1,97 \pm 0,21$  соответственно,  $p < 0,05$ ), так и на отсроченных скintiграммах ( $1,68 \pm 0,12$  и  $1,96 \pm 0,12$  соответственно,  $p < 0,05$ ) в сравнении с исходными показателями, что демонстрирует снижение общего симпатического тонуса сердца после РЧА (табл. 2).

При анализе подгрупп выявлено улучшение состояния общего тонуса СНС в обеих подгруппах по сравнению с исходом, что отразилось в значимом увеличении индекса “С/Ср”. При этом через 12 мес. наблюдения у пациентов с эффективной РЧА по сравнению с подгруппой с рецидивом ФП наблюдалась достоверная разница по всем скintiграфическим показателям, характеризующим как общую, так и региональную симпатическую активность сердца.

В частности, в большей степени увеличились ранний и отсроченный индексы “С/Ср”, уменьшились скорость вымывания и отсроченный дефект накопления радиофармпрепарата (табл. 3).

Таким образом, индекс “С/Ср” был значимо ниже у пациентов с ФП по отношению к группе сравнения, что свидетельствует о вкладе ФП в ухудшение общей симпатической активности сердца на фоне АГ.

После РЧА ФП наблюдается улучшение общей симпа-

Таблица 2

**Результаты скintiграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с АГ и с АГ в сочетании с ФП, исходно и через 12 мес.**

Параметры	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=10)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$
	До	Через 12 мес.			
Ранний индекс “С/Ср”	$1,70 \pm 0,14$	$1,97 \pm 0,21$	$1,96 \pm 0,08$	0,001	0,005
Отсроченный индекс “С/Ср”	$1,68 \pm 0,12$	$1,96 \pm 0,12$	$2,0 \pm 0,14$	0,003	0,001
Скорость вымывания $^{123}\text{I}$ -МИБГ, %	$13,12 \pm 3,21$	$13,6 \pm 5,35$	$11,5 \pm 3,6$	0,114	0,067
Отсроченный дефект накопления $^{123}\text{I}$ -МИБГ, %	$9,8 \pm 5,31$	$10,3 \pm 3,94$	$3,0 \pm 3,01$	0,092	0,017

Таблица 3

**Результаты скintiграфии миокарда с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с эффективной и неэффективной РЧА ФП, исходно и через 12 мес.**

	Без ФП (n=10)		Рецидивы ФП (n=7)		$P_{1-2}$	$P_{3-4}$	$P_{2-4}$
	До	Через 12 мес.	До	Через 12 мес.			
Индекс “С/Ср” на ранних скintiграммах	$1,79 \pm 0,05$	$2,0 \pm 0,17$	$1,61 \pm 0,05$	$1,77 \pm 0,01$	0,011	0,069	0,021
Индекс “С/Ср” на отсроченных скintiграммах	$1,77 \pm 0,02$	$1,97 \pm 0,11$	$1,59 \pm 0,03$	$1,86 \pm 0,02$	0,023	0,047	0,059
Скорость вымывания $^{123}\text{I}$ -МИБГ, %	$10,1 \pm 0,19$	$9,5 \pm 1,24$	$14,8 \pm 1,53$	$17,9 \pm 1,05$	0,325	0,094	0,004
Отсроченный дефект накопления $^{123}\text{I}$ -МИБГ (%)	$7,09 \pm 2,59$	$6,8 \pm 0,43$	$11,0 \pm 4,12$	$13,5 \pm 0,75$	0,097	0,081	0,001

тической функции сердца у всех пациентов, что было выражено в достоверном увеличении индекса "С/Ср" и сопровождалось субъективным улучшением качества жизни пациентов. У пациентов с эффективной РЧА по сравнению подгруппой с рецидивом ФП выявлено достоверное улучшение как общей, так и региональной симпатической функции сердца.

## Литература

1. Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш., Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53–77.
2. Ревиншвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Баимбетов А.К. Электрофизиологическая оценка результатов повторных процедур радиочастотной абляции фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2009. – № 57. – С. 29–40.
3. Akutsu Y., Kaneko K., Kodama Y. et al. Significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality for predicting vascular events in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – Vol. 37(4). – P. 742–749.
4. Allessie M.A., Boyden P.A., Camm A.J. et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation // Circulation. – 2001. – Vol. 103(5). – P. 769–777.
5. Aronow W.S., Ahn C., Mercado A.D. et al. Correlation of atrial fibrillation, paroxysmal supraventricular tachycardia, and sinus rhythm with incidences of new coronary events in 1, 359 patients, mean age 81 years, with heart disease // Am. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 182–184.
6. Bajpai A., Savelieva I. Epidemiology and economic burden of atrial fibrillation // AJ CammUS Cardiology. – 2007. – Vol. 4. – P. 14–17.
7. Berruezo A., Tamborero D., Mont L. et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 836–841.
8. Goette A., Bukowska A., Dobrev D. et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30(11). – P. 1411–1420.
9. Hof I., Chilukuri K., Arbab-Zadeh A. et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 20. – P. 1005–1010.
10. Jiang H., Lu Z., Lei H. et al. Predictors of early recurrence and delayed cure after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation without structural heart disease // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2006. – Vol. 15. – P. 157–163.
11. Verma A. The techniques for catheter ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: a systematic review // Curr. Opin. Cardiol. – 2011. – Vol. 26. – P. 17–24.
12. Wieland D.M., Brown L.E., Rogers W.L. et al. Myocardial imaging with a radiiodinated norepinephrine storage analog // J. Nucl. Med. – 1981. – Vol. 22(1). – P. 22–31.
13. Workman A.J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation // Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2010. – Vol. 381(3). P. 235–249.

Поступила 20.02.2015

## Сведения об авторах

**Кистенева Ирина Валерьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kistenevaiv@rambler.ru.

**Баталов Роман Ефимович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

**Попов Сергей Валентинович**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора НИИ кардиологии по научной и лечебной работе, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: psv@cardio.tsu.ru.

**Лишманов Юрий Борисович**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора НИИ кардиологии по научной работе, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: zamdir@cardio-tomsk.ru.

**Саушкина Юлия Викторовна**, аспирант, врач-радиолог лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: jul13@bk.ru.

**Минин Станислав Михайлович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: minin\_sm@mail.ru.

**Ефимова Ирина Юрьевна**, докт. мед. наук, ученый секретарь НИИ кардиологии, старший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: science@cardio-tomsk.ru.

**Карпов Ростислав Сергеевич**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, руководитель отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.