

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика  
Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Никитин Никита Александрович

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ  
СЕРДЦА И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ  
С ПОМОЩЬЮ СОВМЕЩЕННОЙ  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

3.1.25 – лучевая диагностика

Научный руководитель:  
д-р мед. наук Романов А.Б.  
д-р мед. наук Усов В.Ю.

Новосибирск, 2024 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Введение</b> .....	4
Актуальность темы .....	4
Гипотеза исследования.....	7
Цель исследования.....	7
Задачи исследования .....	7
Научная новизна .....	8
Отличие полученных новых научных данных от результатов, полученных другими авторами .....	9
Теоретическая и практическая значимость работы .....	9
Основные положения, выносимые на защиту .....	10
Внедрение результатов исследования .....	11
Публикации по теме диссертации.....	11
Апробация результатов исследования.....	13
Структура и объем диссертации .....	14
Достоверность выводов и рекомендаций .....	15
Личный вклад автора.....	15
<b>Основная часть</b> .....	16
Глава 1. Обзор литературы .....	16
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	32
2.1. Дизайн исследования .....	32
2.2 Методика проведения, обработки КТ сердца и оценки характеристик ЭЖТ .....	35
2.3 Методика проведения ОФЭКТ сердца с <sup>123</sup> I-МИБГ .....	37
2.4 Оценка общей и регионарной симпатической активности.....	38

2.5	Методика получения совмещенных $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ изображений.....	40
2.6	Анализ совмещенных $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ изображений .....	41
2.7	Катетерная аблация.....	42
2.8	Контрольное наблюдение.....	43
2.9	Статистический анализ .....	43
Глава 3. Результаты исследования.....		46
3.1	Состояние симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) и характеристики ЭЖТ у пациентов с ФП и здоровых добровольцев .....	46
3.2	Влияние катетерной аблации ФП на состояние симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) в раннем послеоперационном периоде.....	53
3.3	Эффективность аблации ОСАЛП и предикторы, ассоциированные с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения .....	62
3.4	Взаимосвязь показателей симпатической активности сердца с характеристиками ЭЖТ у пациентов с различными формами ФП .....	69
Глава 4. Обсуждение результатов.....		75
<b>Заключение</b> .....		83
Выводы.....		83
Практические рекомендации .....		85
<b>Список сокращений и условных обозначений</b> .....		86
<b>Список литературы</b> .....		88

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Функционирование автономной нервной системы (АНС) является интегральной частью физиологии сердечной деятельности. Установлено, что нарушение иннервации сердца может являться фактором развития многих сердечно-сосудистых заболеваний [Slart и др., 2015]. В частности, в экспериментальных и клинических исследованиях была доказана роль дисбаланса симпатического и парасимпатического звеньев АНС в инициации и поддержании фибрилляции предсердий (ФП) [Katrtsis и др., 2011; Scherlag и др., 2005]. Внутрисердечная АНС представлена нейронными ганглиями (так называемыми, ганглионарными сплетениями, ГС) и густой эпикардальной сетью аксонов, соединяющих между собой данные ганглии. Как правило, ГС сосредоточены в области задней стенки левого предсердия (ЛП) и вокруг устьев легочных вен (ЛВ), имеют переменные размеры (обычно, 5-10 мм) и содержат как симпатические, так и парасимпатические элементы [Armour и др., 1997; Hoover и др., 2009; Pauza и др., 2000].

На сегодняшний день, абляция ГСЛП для лечения рефрактерной к медикаментозной терапии ФП остается предметом дебатов. По данным ряда клинических исследований абляция ГСЛП приводит к улучшению прогноза пациентов, однако, отсутствие ФП в течение 24 месяцев сохраняется лишь у 48-74% пациентов в зависимости от формы ФП [Стрельников и др., 2015; Katrtsis и др., 2013; Scherlag и др., 2009; Stavrakis, Po, 2017a]. Одной из возможных причин недостаточной эффективности процедуры считается отсутствие эффективного и точного метода определения локализации ГСЛП.

Как правило, при выборе участков абляции руководствуются типичной анатомической локализацией ГСЛП (анатомический подход) или используют высокочастотную стимуляцию (ВЧС) для выявления типичной вагусной реакции, как маркера наличия в данной области ГСЛП [Po, Nakagawa, Jackman,

2009]. При этом, оба подхода имеют ряд недостатков. Так ВЧС обладает низкой чувствительностью и специфичностью, является инвазивной процедурой и занимает достаточно длительное время [Calkins и др., 2018]. В свою очередь, анатомический подход не учитывает индивидуальные особенности распределения ГСЛП у конкретного пациента, что может служить причиной неполного воздействия на ГСЛП.

Для неинвазивной оценки внутрисердечной АНС активно используют методики радиологической визуализации с нейротропными радиофармпрепаратами (РФП), в частности, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) с метайодбензилгуанидином, меченным йодом-123 ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ). Данный РФП является структурным аналогом медиатора норадреналина и отражает процессы его захвата, накопления и высвобождения в симпатических нервных окончаниях [Wieland и др., 1981]. В клинических исследованиях была показана роль ОФЭКТ сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для оценки прогнозов у пациентов с пароксизмальной формой ФП [Akutsu и др., 2010b; Akutsu и др., 2011a], определения исходов катетерной аблации ФП [Arimoto и др., 2011] и оценки денервации/реиннервации миокарда левого желудочка после аблации ФП [Wenning и др., 2013].

В последнее время появились ряд сообщений о возможности неинвазивной визуализации очагов симпатической активности (ОСА) в области ЛП, соответствующих анатомической локализации ГС, у пациентов с ФП путем совмещения анатомических данных компьютерной томографии (КТ) сердца и данных физиологического накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, полученных при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [Romanov и др., 2017b; Stirrup и др., 2019]. Данная методика выглядит перспективной, поскольку может предоставить дополнительную информацию о локализации ГСЛП и, возможно, заменить ВЧС.

Вместе с тем, в литературе отсутствует информация о наличии, распределении и особенностях визуализации ГСЛП у здоровых людей без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Сопоставление данных

неинвазивной визуализации у пациентов с ФП и здоровых людей, возможно, позволит выявить отличительные паттерны ГСЛП, являющихся причинными в развитии и поддержании ФП.

В последние годы большое внимание уделяют роли эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) в патогенезе ФП. Оценку объема ЭЖТ с помощью КТ, эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии используют в качестве биомаркера во многих клинических исследованиях [Losik и др., 2021]. Было установлено, что увеличение объема ЭЖТ повышает риск развития ФП независимо от наличия ожирения [Batal и др., 2010; Thanassoulis и др., 2010]. Также было показано, что ЭЖТ влияет на поддержание и прогрессирование ФП, вне зависимости от наличия метаболического ожирения и избыточного содержания висцерального жира [Venteclef и др., 2015]. Кроме этого, была продемонстрирована взаимосвязь увеличенного объема ЭЖТ с рецидивом ФП у пациентов после катетерной аблации [Serehri Shamloo и др., 2019]. Связь между ФП и увеличенным объемом ЭЖТ, объясняется достаточно большим количеством патофизиологических механизмов, которые могут способствовать развитию аритмогенеза [Wong, Ganesan, Selvanayagam, 2017]. Некоторые авторы полагают, что паракринное влияние ЭЖТ приводит к фиброзу и жировой инфильтрации в миокарде, которые, в свою очередь, приводят к электрической гетерогенности миокарда левого предсердия [Mahajan и др., 2018]. Следовательно, ЭЖТ может локально влиять на ГСЛП, вызывая дисбаланс АНС и создавая условия для развития и поддержания ФП. Так, в клиническом исследовании выявили положительный эффект инъекции ботулотоксина в жировые эпикардиальные подушки на снижение количества послеоперационной ФП в раннем и отдаленном периодах после аортокоронарного шунтирования [Romanov и др., 2019].

Таким образом, ЭЖТ может стать новой мишенью и прогностическим фактором терапии ФП, что делает актуальным изучение ее взаимосвязи с показателями АНС сердца методами неинвазивной визуализации. Кроме того, выявленные с помощью  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ индивидуальные ОСАЛП у

конкретного пациента с ФП могут стать мишенью в дополнение к изоляции легочных вен во время катетерной аблации.

## **ГИПОТЕЗА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Применение совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ с оценкой очагов симпатической активности левого предсердия и характеристикой эпикардальной жировой ткани позволяет неинвазивно выявлять индивидуальные особенности автономной нервной системы сердца у здоровых добровольцев, а также у пациентов с ФП, направленных на катетерную аблацию, с прогнозом риска рецидива предсердных тахиаритмий после оперативного вмешательства.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Разработать методику применения совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ с оценкой очагов симпатической активности левого предсердия и характеристикой эпикардальной жировой ткани при обследовании здоровых добровольцев, а также пациентов с ФП для таргетного радиочастотного воздействия во время процедуры катетерной аблации.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести сравнительный анализ состояния симпатической активности сердца (общей, регионарной левого желудочка и очагов симпатической активности левого предсердия), а также характеристик эпикардальной жировой ткани между пациентами с ФП, направленными на катетерную аблацию, и здоровыми добровольцами без сердечно-сосудистых заболеваний.

2. Изучить взаимосвязь между таргетным радиочастотным воздействием на очаги симпатической активности левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен при катетерной аблации ФП и состоянием симпатической активности сердца в раннем послеоперационном периоде.
3. Провести оценку эффективности персонифицированного интервенционного лечения ФП в виде таргетного радиочастотного воздействия на очаги симпатической активности левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен с выявлением предикторов, ассоциированных с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения.
4. Оценить взаимосвязь характеристик эпикардальной жировой ткани с показателями симпатической активности сердца у пациентов с различными формами ФП, направленных на катетерную аблацию.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Полученные данные станут значимым вкладом в изучение влияния автономной нервной системы сердца на развитие ФП. Впервые изучена возможность выявления и оценки характеристик очагов симпатической активности левого предсердия у пациентов с ФП и здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний. В результате проведенного анализа получены следующие ключевые результаты:

1. Разработан персонифицированный подход к катетерной аблации у пациентов с ФП в виде таргетного радиочастотного воздействия на очаги симпатической активности левого предсердия в дополнение к изоляции легочных вен с использованием совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ.
2. Выявлены отличительные признаки состояния симпатической активности сердца между здоровыми добровольцами и пациентами с

различными формами ФП, а также изменения состояния симпатической активности сердца под влиянием катетерной аблации ФП.

3. Продемонстрирована зависимость показателей симпатической активности сердца от объема и распределения эпикардальной жировой ткани с выявлением предикторов, ассоциированных с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после катетерной аблации ФП.

### **ОТЛИЧИЕ ПОЛУЧЕННЫХ НОВЫХ НАУЧНЫХ ДАННЫХ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ДРУГИМИ АВТОРАМИ**

При анализе литературы в работе [Stirrup и др., 2019] была продемонстрирована возможность выявлять очаги симпатической активности левого предсердия (ОСАЛП), верифицированных с помощью высокочастотной стимуляции у 20 пациентов с ФП. Однако, в данном исследовании отсутствовали данные об отличительных характеристиках ОСАЛП, ассоциированных с ФП, и влиянии катетерной аблации ФП на количество и характеристики ОСАЛП, а также на эффективность вмешательства в отношении сохранения синусового ритма. В исследовании [Kawasaki и др., 2020a] был проведен анализ взаимосвязи характеристик эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) с показателями общей симпатической активности сердца у пациентов с ФП. Однако в данном исследовании отсутствовали данные о взаимосвязи характеристик ЭЖТ с показателями регионарной симпатической активности левого желудочка, а также о наличии взаимосвязи объема периатриальной ЭЖТ с ОСАЛП.

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

В данной работе впервые в отечественной и мировой практике были продемонстрированы отличительные характеристики ОСАЛП, полученные с

помощью совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ у пациентов с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами без сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого, был разработан персонифицированный подход к катетерной аблации у пациентов с ФП в виде таргетного радиочастотного воздействия на ОСАЛП в дополнение к изоляции легочных вен. Была выявлена связь между показателями симпатической активности сердца с характеристиками эпикардальной жировой ткани, а также были выявлены предикторы, ассоциированные с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после катетерной аблации ФП. Основные положения диссертации могут быть внедрены в клиническую практику центров, специализирующихся на интервенционном лечении ФП при наличии возможности проведения радионуклидных и рентгенологических исследований пациентам. В настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России имеет наибольший опыт в выполнении совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ пациентам с ФП перед процедурой катетерной аблации.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Пациенты с ФП по сравнению со здоровыми добровольцами без сердечно-сосудистых заболеваний имеют более выраженные изменения регионарной симпатической активности левого желудочка ЛЖ и очаги симпатической активности левого предсердия с более высоким индексом активности, а также большие объемы общей и периатриальной эпикардальной жировой ткани.
2. Катетерная аблация ФП с таргетным радиочастотным воздействием на очаги симпатической активности левого предсердия приводит к усилению выраженности нарушения регионарной симпатической активности левого желудочка, а также к уменьшению количества и

- активности очагов симпатической активности левого предсердия в раннем послеоперационном периоде.
3. Таргетное радиочастотное воздействие на очаги симпатической активности левого предсердия в сочетании с изоляцией легочных вен во время процедуры катетерной аблации ФП приводит к сохранению синусового ритма у большинства пациентов в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения.
  4. Индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде левого желудочка на отсроченной серии ( $\text{SMS}_d$ ) и скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (WR) являются независимыми предикторными показателями для прогнозирования риска рецидива предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения ФП.
  5. У пациентов с ФП объем периатриальной эпикардальной жировой ткани связан с количеством очагов симпатической активности левого предсердия.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основные положения диссертации могут быть внедрены в клиническую практику центров, специализирующихся на интервенционном лечении ФП при наличии возможности проведения радионуклидных и рентгенологических исследований пациентов. В настоящее время ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России имеет наибольший опыт в выполнении совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ пациентам с ФП перед катетерной аблацией. Приобретенный нами опыт и знания в этом направлении транслируются на ключевых отечественных и зарубежных конференциях.

## **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные научные результаты диссертации изложены в 8 печатных работах, опубликованных в медицинских журналах, рекомендованных ВАК, из них статьи в медицинских журналах Q1 и Q2 – 2.

1. Evaluation of CZT SPECT imaging for cardiac sympathetic innervation in healthy individuals and patients with atrial fibrillation  
Minin S.M., Nikitin N.A., Shabanov V.V., Losik D.V., Mikheenko I.L., Ponomarev D.N., Pokushalov E.A., Romanov A.B.  
Russian Open Medical Journal. 2018. Т. 7. № 3. С. 308.
2. Радионуклидная оценка изменений симпатической активности миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий и здоровых волонтеров с использованием гамма-камеры на CZT детекторах  
Минин С.М., Никитин Н.А., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Михеенко И.Л., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2018. Т. 8. № 2. С. 30-39.
3. Визуализация и радиочастотная абляция очагов симпатической иннервации левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. Романов А.Б., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Елесин Д.А., Стенин И.Г., Минин С.М., Никитин Н.А., Михеенко И.Л., Покушалов Е.А. Кардиология. 2019. Т. 59. № 4. С. 33-38.
4. Возможности гибридной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии/компьютерной томографии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для визуализации ганглиев автономной нервной системы сердца у здоровых добровольцев  
Никитин Н.А., Минин С.М., Шабанов В.В., Лосик Д.В., Романов А.Б.  
Вестник рентгенологии и радиологии. 2019. Т. 100. № 6. С. 314-320.
5. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в оценке нарушений общей и регионарной симпатической активности сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий. Минин С.М., Никитин Н.А., Покушалов Е.А., Романов А.Б. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23. № 3. С. 57-64.

6. Cardiac CT-based assessment of epicardial adipose tissue distribution and volume in patients with atrial fibrillation in comparison with healthy individuals. Nikitin N., Minin S., Losik D., Mikheenko I., Romanov A. Russian Electronic Journal of Radiology. 2021. Т. 11. № 2. С. 122-129.
7. The relationship between global cardiac and regional left atrial sympathetic innervation and epicardial fat in patients with atrial fibrillation. Romanov A., Minin S., Nikitin N., Ponomarev D., Shabanov V., Losik D., Steinberg J.S. Annals of Nuclear Medicine. 2021. Т. 35. № 10. С. 1079-1088.
8. Cardiac <sup>123</sup>I-mIBG scintigraphy for prediction of catheter ablation outcome in patients with atrial fibrillation. Sazonova S.I., Varlamova J.V., Kisteneva I.V., Batalov R.E., Mishkina A.I., Ilushenkova Y.N., Zavadovsky K.V., Popov S.V., Nikitin N.A., Minin S.M., Romanov A.B. Journal of Nuclear Cardiology. 2022. Т. 29. №5. С. 2220-2231.

### **АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Основные научные результаты диссертации представлены в виде устных докладов на 8 российских и 3 международных конференциях.

1. Конгресс Российского Общества рентгенологов и радиологов, 8-10 ноября 2018 г., г. Москва
2. European Congress of Radiology, 27 февраля – 3 марта, 2019 г., г. Вена, Австрия
3. VI Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», 21-23 марта 2019 г., г. Санкт-Петербург
4. International Conference on Nuclear Cardiology and Cardiac CT, 12-14 мая, 2019 г., г. Лиссабон, Португалия
5. Конгресс Российского Общества рентгенологов и радиологов, 9-11 ноября 2020 г., г. Москва
6. European Congress of Radiology, 3-7 марта, 2021 г., г. Вена, Австрия

7. VIII Международный конгресс и школа для врачей «Кардиоторакальная радиология», 26-27 марта 2021 г.
8. Конгресс Российского Общества рентгенологов и радиологов, 8-10 ноября 2022 г., г. Москва
9. Юбилейный X форум молодых кардиологов, 22-23 июня 2023 г.
10. Конгресс Российского Общества рентгенологов и радиологов, 8-10 ноября 2023 г., г. Санкт-Петербург
11. XII Научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина «Лечение коморбидного пациента – взгляд в будущее», 6-7 июня 2024 г., г. Новосибирск.

Также, научные результаты диссертации были опубликованы в виде печатных работ в сборниках тезисов российских и международных конференций.

1. Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. 2018. С. 110-111.
2. Кардиоторакальная радиология. VI Международный конгресс и школа для врачей. 2019. С. 132-133.
3. Кардиоторакальная радиология. Сборник тезисов VIII Международного конгресса и школы для врачей. Санкт-Петербург. 2021. С. 69.

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, а также трех глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 96 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 84 зарубежных и 6 отечественных источников. Работа проиллюстрирована 10 таблицами и 24 рисунками.

## **ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Диссертационное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен экспертным советом и локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Результаты воспроизводимы и получены с применением современного сертифицированного оборудования и методов статистической обработки материала. Рекомендации и выводы работы основаны на результатах обработки данных 60 участников исследования, которым дважды выполнялась совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ на гамма-камере, оснащенной кадмий-цинк-теллуридными детекторами. 45 участникам исследования выполнялась катетерная абляция фибрилляции предсердий. Все результаты отображались с 95% доверительным интервалом, что свидетельствует о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в работе. Все выводы и рекомендации были опубликованы в рецензируемых журналах и представлены в виде устных докладов на ведущих отраслевых конференциях.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА**

Автор самостоятельно выбрал тему, участвовал в разработке дизайна исследования, самостоятельно проводил радионуклидные исследования участникам, вел базу данных, участвовал в статистической обработке данных и анализе результатов. Автор докладывал о результатах исследования на ведущих отраслевых конференциях, участвовал в подготовке публикаций по теме исследования.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

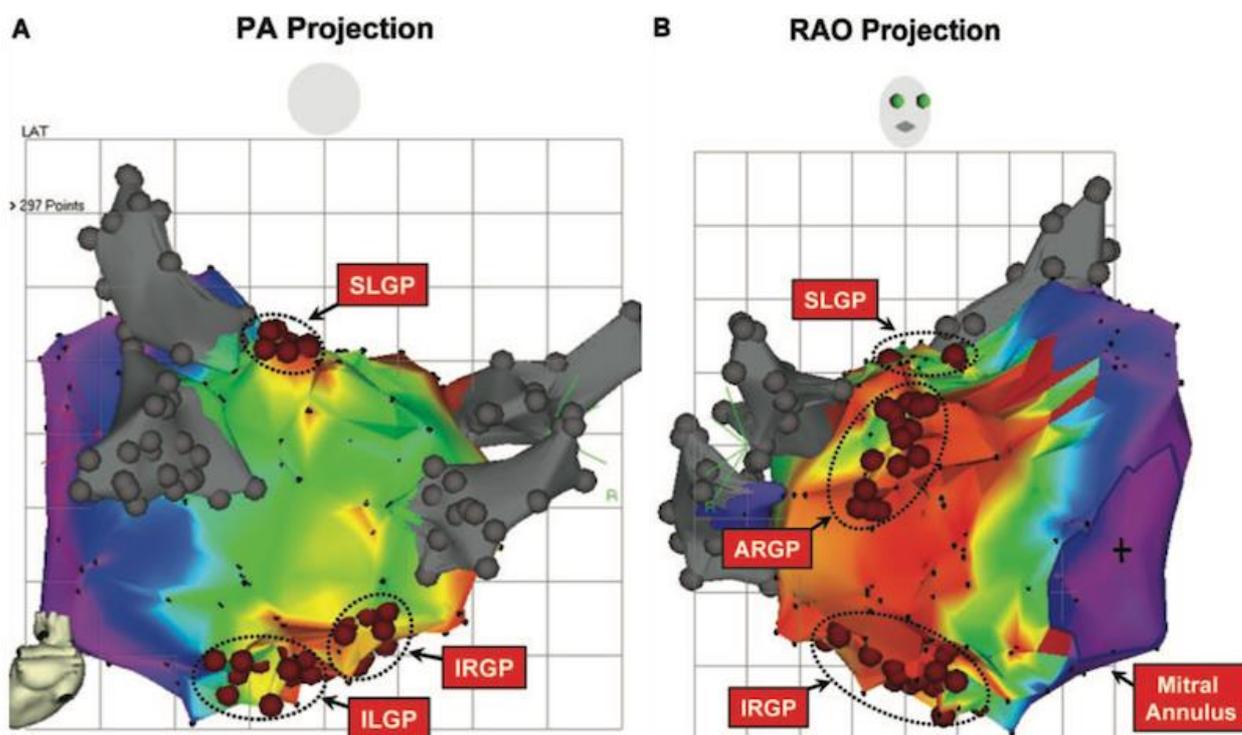
### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наджелудочковая тахиаритмия с некоординированной активацией предсердий и, как следствие, их неэффективным сокращением [January и др., 2014]. ФП является одной из наиболее важных проблем здравоохранения в развитых странах, ее распространенность составляет около 3% среди взрослых в возрасте 20 лет и старше, значительно увеличиваясь с возрастом. Это связано с повышенным риском инсульта (в пять раз), сердечной недостаточности (в три раза) и деменции (в два раза). Эта аритмия независимо связана с почти двукратным увеличением риска смертности от всех причин, особенно сердечно-сосудистой смертности из-за внезапной смерти, сердечной недостаточности или инсульта [January и др., 2014; P и др., 2016].

ФП возникает, когда структурные и/или электрофизиологические аномалии изменяют ткань предсердий, способствуя аномальному формированию и/или распространению импульсов. Триггерный источник в легочных венах (ЛВ) может провоцировать запуск ФП, а абляция этого источника может подавлять возникновение ФП, что привело к разработке метода изоляции легочных вен (ИЛВ) как основной методики интервенционного лечения ФП [Hindricks и др., 2021]. Хотя ЛВ являются наиболее распространенными местами возникновения эктопических фокальных триггеров, экспериментальные и клинические исследования показали, что внутренняя автономная нервная система (АНС) сердца играет важную роль в иницировании и поддержании ФП [Scherlag и др., 2009].

АНС сердца, в основном, включает в себя тысячи симпатических и парасимпатических нейронов и нервов, расположенных в том числе в ганглионарных сплетениях (ГС), расположенных, в свою очередь, в эпикардальных жировых подушках. Симпатическая иннервация в основном

представлена в синусовом и атриовентрикулярном узлах, в меньшей степени – в миокарде предсердий и желудочков, в целом же, симпатическая иннервация оказывает большее влияние на предсердия, чем на желудочки [Calkins и др., 1993]. Основным медиатором симпатических нейронов является норадреналин (НА). Он депонируется в везикулах пресинаптического отдела нервного окончания. После высвобождения НА из симпатических окончаний под влиянием импульсов АНС происходит его взаимодействие с адренорецепторами постсинаптической мембраны и с  $\beta$ -адренорецепторами клеток миокарда. Высвободившийся НА частично обратно захватывается нервными окончаниями, частично диффундирует в коронарный кровоток. Баланс НА зависит от его синтеза, депонирования, нейронального и экстранейронального захвата и ферментных превращений [Аншелес, Сергиенко, 2021]. Тела парасимпатических преганглионарных нейронов, участвующих в иннервации сердца, находятся в продолговатом мозге. Их аксоны идут в составе блуждающих нервов, и затем, после их вхождения в грудную клетку – в составе миокардиальных нервов, представляющих парасимпатические преганглионарные волокна. Они передают возбуждение на интрамуральные нейроны и далее – на элементы проводящей системы. Парасимпатическая нейротрансмиссия в миокарде изучена в меньшей степени, возможно, это обусловлено тем, что она играет менее значимую роль в развитии заболеваний сердца. Тем не менее, стимуляция мускариновых рецепторов ведет к нивелированию повышения симпатической активности при сердечно-сосудистых заболеваниях [Аншелес, Сергиенко, 2021]. В экспериментальных исследованиях на моделях животных было обнаружено, что активность парасимпатических нервов в жировых подушках ЛП, содержащих ГС, приводит к пароксизмам ФП, в первую очередь за счет сокращения рефрактерного периода [Shen и др., 2011]. Выделяют семь основных ГС, четверо из которых расположены в левом предсердии (ЛП) вокруг устьев ЛВ (Рисунок 1).

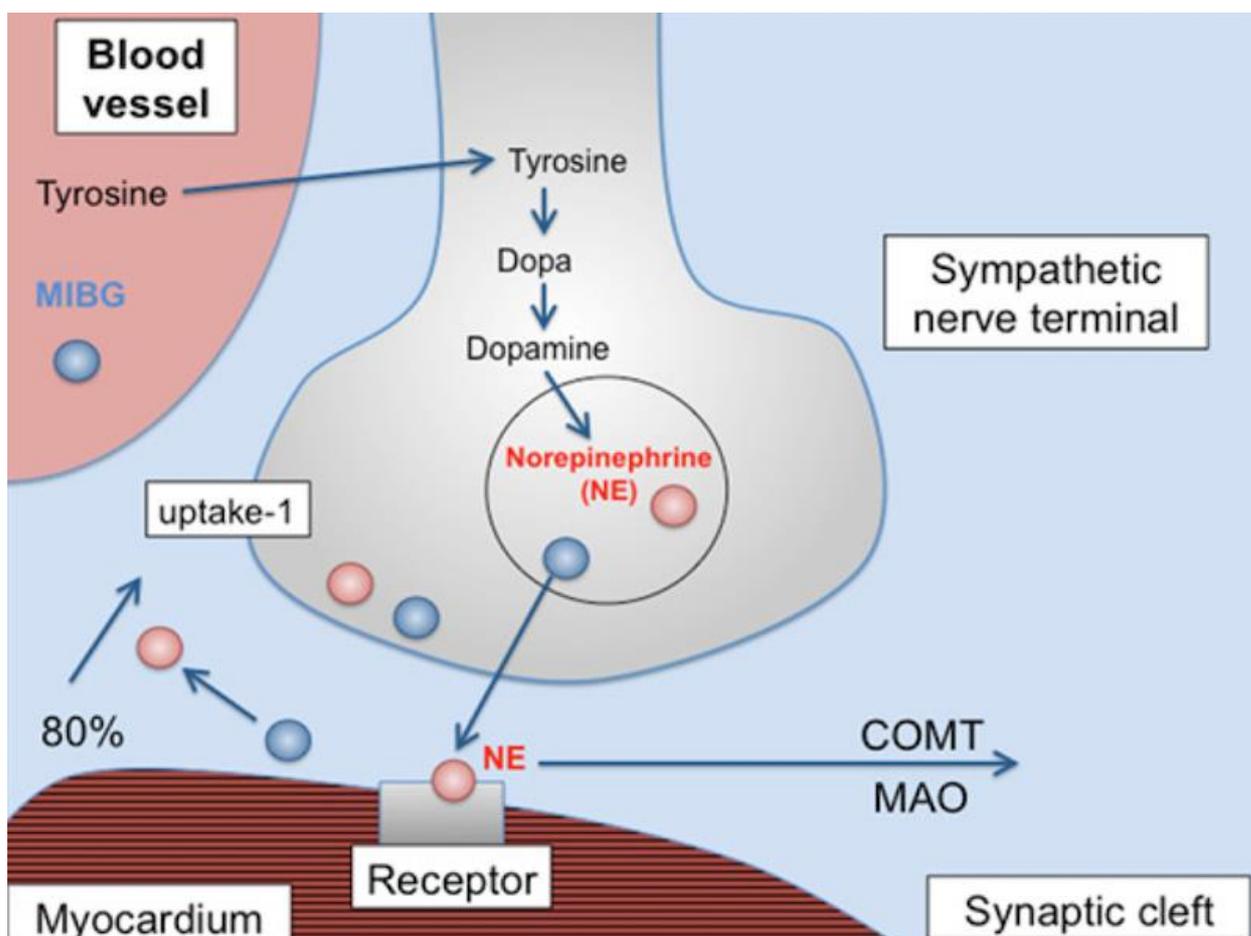


**Рисунок 1.** Расположение основных ГС

Показано на электроанатомических картах у пациента с пароксизмальной ФП. (А) Задне-передняя проекция. (Б) Правая передняя косая проекция. (Б). SLGP – верхнее левое ГС, IRGP – нижнее правое ГС, ILGP – нижнее левое ГС, ARGP – переднее правое ГС [Po, Nakagawa, Jackman, 2009].

Однако, эффективность абляции только ГС в качестве начальной или повторной стратегии интервенционного лечения при пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей ФП не является до конца общепризнанной. Эффективность абляции ГС у пациентов с ФП остается спорной, и одной из основных причин может быть отсутствие эффективного и индивидуального метода локализации ГС. Одним из распространенных подходов к выявлению ГС является применение высокочастотной стимуляции (ВЧС) к предполагаемым областям локализации ГС для выявления реакции со стороны АНС. Тем не менее, использование ВЧС является инвазивным и достаточно болезненным для пациента методом, а также показало низкую специфичность и чувствительность для выявления ГС, что требует поиска более совершенных методов локализации ГС [Calkins и др., 2018; January и др., 2014; Kirchhof и др., 2016].

В связи с тем, что АНС сердца является важнейшей мишенью терапии сердечно-сосудистых заболеваний, является актуальной задача ее оценки методами неинвазивной визуализации. Так, состояние симпатического звена АНС сердца можно оценивать с помощью планарной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с использованием  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидина ( $^{123}\text{I}$ -МИБГ), который является аналогом норадреналина и индикатором целостности и функции симпатических нейронов [Chirumamilla, Travin, 2011].  $^{123}\text{I}$ -МИБГ был разработан [Wieland и др., 1980] на основе гипотензивного средства гуанетидина – мощного блокатора нейрональной передачи, селективно действующего на симпатические нервные окончания. Будучи структурным аналогом НА,  $^{123}\text{I}$ -МИБГ имеет сходные с ним механизмы транспорта и распределения, зависящие от выделения НА, симпатической иннервации и степени повреждения окончаний симпатического звена АНС сердца [Аншелес, Сергиенко, 2021; Henneman и др., 2008].  $^{123}\text{I}$ -МИБГ конкурирует с НА, но, в отличие от последнего, не метаболизируется и не вступает в медиаторное взаимодействие с адренорецепторами, т.е. не оказывает фармакологического эффекта на активность АНС и не вызывает гемодинамического эффекта (Рисунок 2).



**Рисунок 2.** Механизмы транспорта и распределения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в симпатическом нервном окончании [Brito de и др., 2021]

Метод сцинтиграфии и ОФЭКТ сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ основан на оценке распределения радиофармацевтического препарата (РФП) в функционирующих симпатических нервных окончаниях. Сцинтиграфия и ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ позволяют количественно определить региональный пресинаптический обратный захват катехоламинов, их метаболизм и плотность распределения нейрональных симпатических окончаний и адренорецепторов в миокарде [Аншелес, Сергиенко, 2021].

Радионуклидная визуализация с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ может проводиться пациентам с ФП с целью: (1) оценки прогноза течения заболевания и развития сердечной недостаточности у пациентов с пароксизмальной ФП [Akutsu и др., 2010a; Akutsu и др., 2011b]; (2) прогнозирования исхода катетерной аблации ФП [Arimoto и др., 2011; Wenning и др., 2013]; и (3) оценки

денервации/рениервации миокарда ЛЖ после аблации ФП [Lemery и др., 2017; Wenning и др., 2013].

Так, у пациентов с пароксизмальной ФП и без структурных заболеваний сердца нарушение симпатического звена АНС сердца, определяемое как снижение отношения сердце-средостение (Н/М) по данным планарной сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в отсроченную фазу, была предиктором сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт или сердечная недостаточность) в течение в среднем 4,5 лет наблюдения. Таким образом, радионуклидная визуализация с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в этой группе пациентов может способствовать стратификации клинического риска [Akutsu и др., 2010a]. В группе пациентов с впервые возникшей ФП было продемонстрировано снижение отношения Н/М как предиктор развития постоянной ФП в течение в среднем 4 лет наблюдения. Следовательно, радионуклидная визуализация с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ может быть полезным методом прогнозирования развития ФП [Akutsu и др., 2011b]. Таким образом, поскольку использование планарной сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для стратификации риска у пациентов с ФП получило широкую валидацию, этот широкодоступный метод может улучшить отбор пациентов для аблации ФП. В работе [Ovadia, Duque, 2012] авторы полагают, что использование дорогой и сложной аблации ФП потенциально можно избежать у пациентов, которые не получают от нее никакой пользы или получают небольшую пользу.

Помимо прочего, [Arimoto и др., 2011] продемонстрировали, что высокая скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (WR), рассчитанная при стабильном синусовом ритме через 5 дней после РЧА является независимым предиктором рецидивов ФП в течение среднего периода наблюдения 14 месяцев у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП. Эти результаты указывают на то, что чрезмерная активация симпатической нервной системы может быть одним из механизмов рецидива ФП, а оценка активности симпатического звена АНС с помощью планарной сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ вскоре после аблации ФП может быть многообещающим инструментом для

прогнозирования исхода заболевания у пациента [Arimoto и др., 2011]. В работе [Wenning и др., 2013] планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ выполнялась небольшой группе из 16 пациентов с пароксизмальной ФП до и через 4 недели после РЧА. Результаты краткосрочного наблюдения (6 месяцев) показали, что наличие регионарных дефектов иннервации миокарда на томосцинтиграммах после РЧА может указывать на риск рецидивов ФП.

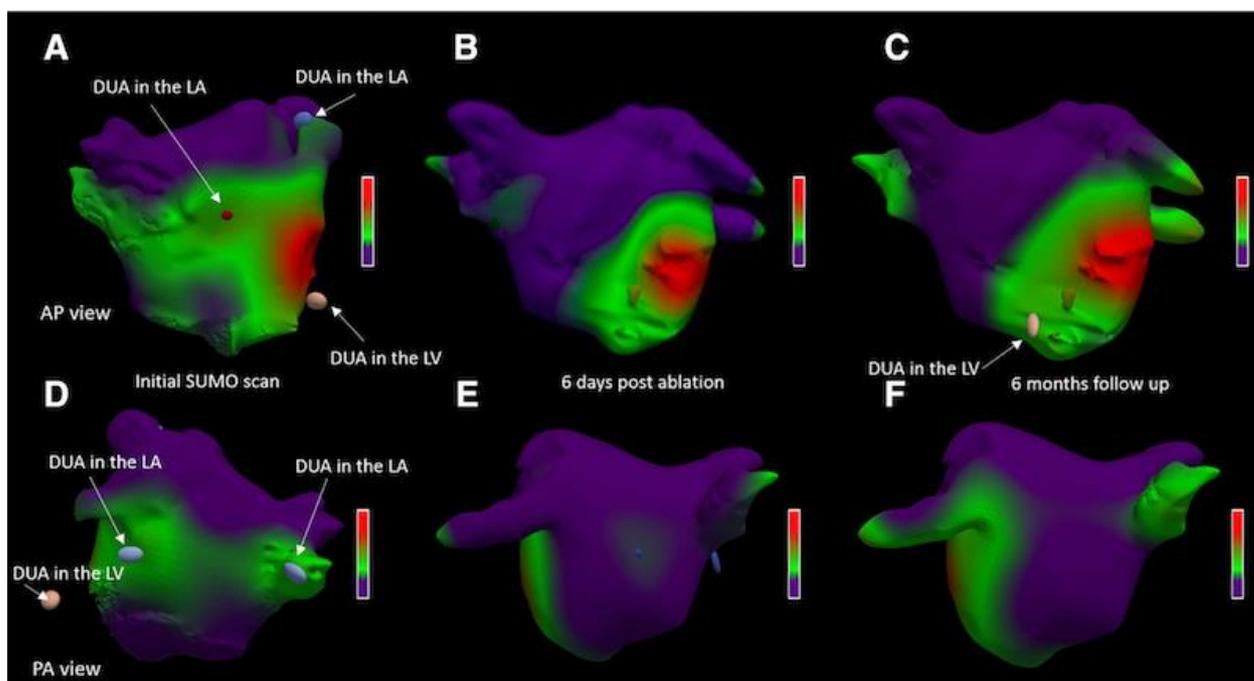
$^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ позволяет оценить влияние аблации ФП на иннервацию миокарда желудочков. В исследовании, проведенном Wenning и др. было показано ухудшение захвата  $^{123}\text{I}$ -МИБГ миокардом левого желудочка (ЛЖ) через четыре недели после процедуры РЧА, наблюдаемое у 10 из 16 (63%) пациентов с пароксизмальной ФП [Wenning и др., 2013]. В исследовании, проведенном Lemery и др. у пяти пациентов (четыре – с пароксизмальной ФП и один – с персистирующей ФП) помимо ЛВ, РЧА была нацелена на ГС ЛП, выявленные с помощью ВЧС. Планарную сцинтиграфию и ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ проводили до процедуры, а также через 1-8 дней и через 3-4 месяца после РЧА. Постаблационная денервация миокарда ЛЖ была зарегистрирована у всех пациентов и сохранялась в течение как минимум 3-4 месяцев после аблации [Lemery и др., 2017].

Для процедуры аблации ФП было показано, что успешное устранение ФП обычно включает денервацию миокарда ЛЖ различной степени. Связь катетерной аблации, технически выполняемой в области ЛП (устья ЛВ, ГС), с изменениями вегетативного тонуса ЛЖ очевидна, поскольку АНС сердца представляет собой распределенную сеть ганглиев и соединяющих их нервов, а также широко распространенную сеть постганглионарных нервных окончаний в различных участках сердца [Armour, 2008]. В исследованиях Wenning и соавт., а также Lemery и соавт. в раннем периоде после аблации ФП с помощью планарной сцинтиграфии и ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ было доказано что, «автономный след» оставленный предсердной аблацией, можно визуализировать в желудочке» [Lemery и др., 2017]. Однако ни Wenning и соавт., ни Lemery и соавт. не исследовали, как долго сохраняется этот эффект.

При другом серьезном вмешательстве на сердце симпатическая реиннервация миокарда ЛЖ появилась примерно через 6 месяцев после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) при оценке  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ. Хотя ТМЛР-индуцированное изменение тонуса АНС сердца могло способствовать клиническому улучшению вскоре после процедуры, хороший клинический эффект сохранялся в течение многих лет, что было связано с другим процессом – усилением ангиогенеза [Teresińska и др., 2004]. У пациентов после трансплантации сердца (ТС) симпатическая реиннервация аллотрансплантата сердца, оцененная с помощью планарной сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, оказывалась частичной и гетерогенной, возникающей у некоторых, но не у всех реципиентов (в основном примерно через 2 года, но у некоторых пациентов уже через 5-6 месяцев после ТС), и никогда не достигающая полной реиннервации сердца [Awad и др., 2016]. Что касается аблации ФП, в рандомизированном исследовании было показано, что абляция ГС может улучшить клинические результаты (свободу от ФП) в течение 24 месяцев после самостоятельной процедуры у 48% пациентов и у 74% пациентов после дополнения аблации ГС к ИЛВ [Katrtsis и др., 2013]. Влияние ИЛВ на состояние АНС сердца оценивали по способности к замедлению и ускорению сердечного ритма, при этом немедленное снижение тонуса АНС сохранялось после ИЛВ в течение как минимум 1 года [Baueг и др., 2006]. Долгосрочные (более двух лет) клинические исходы и результаты аблации ГС не изучались, и остается неясным, вызывает ли их реиннервация рецидив ФП после аблации [Stavrakis, Po, 2017b]. При этом, динамику изменений иннервации ЛЖ после аблации ФП можно проследить с помощью радионуклидной визуализации с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, как показали в своих исследованиях Wenning и соавт., ни Lemery и соавт., и это может быть связано с рецидивами ФП.

Работы, посвященные ФП и радионуклидной визуализации с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, представленные выше были основаны на оценке общей симпатической активности сердца и регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ, но не симпатической активности предсердий. Аналогичным образом,

использовалось новое поколение кардиологических ОФЭКТ-систем с кадмий-цинк-теллуридными (CZT) детекторами у пациентов с ФП для оценки общей симпатической активности сердца и симпатической иннервации ЛЖ [Bellevre и др., 2015]. При этом CZT технология значительно улучшает параметры визуализации, в том числе чувствительность и пространственное разрешение, позволяя получать высококачественные изображения с пространственным разрешением примерно в два раза лучше, чем при ОФЭКТ на основе классического сцинтилляционного детектора (около 5 мм против 10 мм) [Gambhir и др., 2009]. Это указывает на том, что ОФЭКТ на основе CZT-детекторов может идентифицировать небольшие структуры, такие как ГС, расположенные в эпикардальной жировой ткани предсердий, размер которых обычно составляет 5-10 мм. Существуют единичные работы по использованию ОФЭКТ с CZT-детекторами для оценки симпатической иннервации предсердий, в частности визуализации ГС, у пациентов с ФП [Romanov и др., 2017a; Stirrup и др., 2020]. В клиническом случае, опубликованном Romanov и соавт., впервые была показана возможность использования  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами для определения локализации ГС у пациента с пароксизмальной ФП. Полученные томосцинтиграммы были совмещены с компьютерными томограммами (КТ) сердца и загружены на электроанатомическую навигационную систему. Выявленные очаги симпатической активности (ОСА) в области ЛП верифицировались путем получения ответа на ВЧС с выполнением РЧА без ИЛВ. При повторных  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ через 6 дней и через 6 месяцев после процедуры РЧА в области ЛП не было выявлено ОСА. Кроме этого, по данным мониторинга сердечного ритма в течение 6-ти месячного периода наблюдения у пациента не было выявлено рецидива ФП [Romanov и др., 2017a] (Рисунок 3).



**Рисунок 3.** Демонстрация ОСАЛП

По данным совмещенной ОФЭКТ/КТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациента с ФП перед катетрной аблацией (А, D), спустя 6 дней после аблации (В, Е) и спустя 6 месяцев после аблации (С, F) [Romanov и др., 2017b].

Для выполнения аблации ГС, в том числе как дополнения к ИЛВ у пациентов с ФП, клиническое значение представляет использование  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ для обнаружения ГС в качестве альтернативы ВЧС с ее хорошо известными ограничениями. Идея данного метода заключается в том, что локализация ГС с помощью ВЧС, которая идентифицирует ГС по их типичному парасимпатическому ответу в виде замедления атриовентрикулярной узловой проводимости, и неинвазивная визуализация ГС с помощью  $^{123}\text{I}$ -МИБГ могут идентифицировать одни и те же области, поскольку в ГС содержатся симпатические и парасимпатические волокна совместно.

В работе Stirrup и соавт. исследования на специально разработанном фантоме предшествовали клиническим исследованиям, чтобы продемонстрировать осуществимость метода и уточнить способы получения и интерпретации изображений. После этого 20 пациентам с ФП была проведена  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ для валидационной оценки метода, включающей

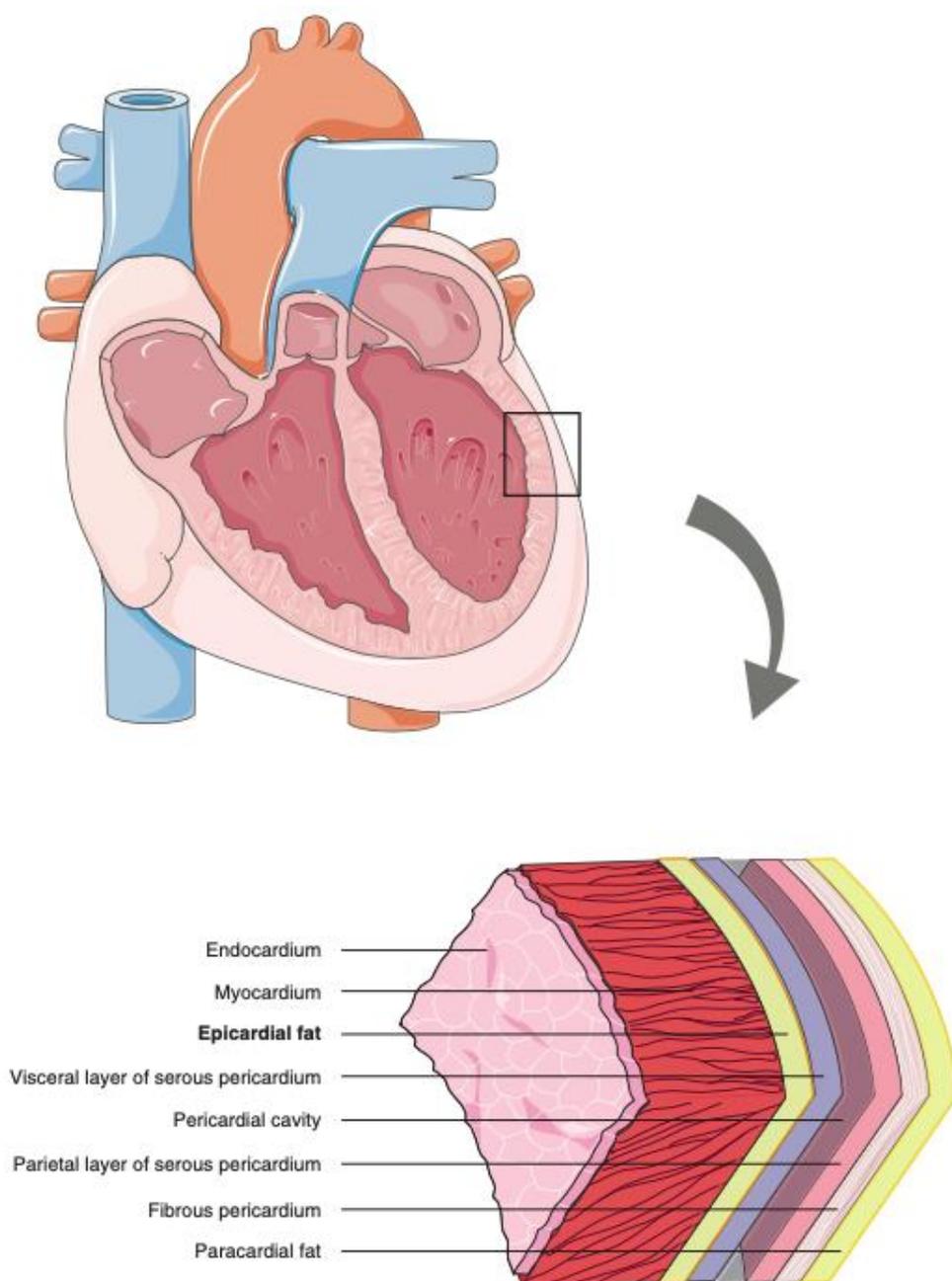
согласованность между исследователями и внутри исследователей, а также соотношение с ВЧС. Результаты исследования показали, что  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами способна обнаруживать ГС с хорошей точностью и воспроизводимостью, особенно при реконструкции изображений с кардиореспираторной синхронизацией. Кроме этого, было показано, что в 59 из 73 ОСА (81%) был получен позитивный ответ на ВЧС. При этом 9/14 ВЧС-негативных ОСА были расположены в области боковой или нижней стенок ЛП. Прогностическая ценность получения позитивного ответа на ВЧС возрастала с увеличением доверительной вероятности исследователя (от 67% до 92% для ОСА с уровнем доверительной вероятности от 1 до 3 соответственно). Применение кардиореспираторной синхронизации уменьшало количество ОСА, выявленных у одного пациента (в среднем 7 при получении изображений без кардиореспираторной синхронизации против 4 при получении изображений с кардиореспираторной синхронизацией), но увеличивало прогностическая ценность получения позитивного ответа на ВЧС (78% против 86%). Таким образом, Stirrup и соавт. продемонстрировали возможность  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами для оценки симпатической иннервации ЛП. Возможно, представленная методика не заменит инвазивную ВЧС для идентификации ГС, поскольку прогностическая ценность получения ВЧС-положительного ответа в области ОСА варьировала от 67% до 92%. С другой стороны, критерии, определяющие положительный ответ на ВЧС, все еще обсуждаются, и результаты  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ могут помочь в лучшем выборе областей ЛП, подлежащих аблации, помимо результатов ВЧС. Более того, метод  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами представляет собой инструмент, который можно использовать также для оценки степени денервации ЛП и динамики ренервации после аблации.

Естественной альтернативой методу  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами может быть позитронная эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ). Принимая во внимание ее высокую чувствительность, пространственное разрешение и существующее программное обеспечение для

реконструкции и совмещения изображений, а также доказанную способность выявлять небольшие области накопления радиофармпрепарата (РФП) для выявления атеросклеротических бляшек высокого риска в коронарных артериях [Joshi и др., 2014] и разработанные нейротропные РФП [Werner и др., 2018], тем не менее, ПЭТ/КТ остается малодоступным методом для использования в ядерной кардиологии.

На сегодняшний день большое внимание исследователей уделяется изучению взаимосвязи эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) и АНС сердца. ЭЖТ – это истинное отложение висцерального жира над сердцем [Hassan, Latif, Yasoub, 2012; Rabkin, 2007; Sacks, Fain, 2007]. Чаще всего ее определяют, как жировую ткань, окружающую сердце и расположенную между миокардом и висцеральным перикардом (Рисунок 4). Ее следует отличать от паракардиальной жировой ткани (жировой ткани, расположенной снаружи париетального перикарда) и перикардальной жировой ткани (часто определяемой, как паракардиальный жир плюс эпикардальный жир) [Gaborit, Abdesselam, Dutour, 2013; Iacobellis и др., 2003]. Следует отметить, что в литературе часто встречается некоторая путаница в использовании термина «перикардальный» вместо «эпикардальный» или наоборот, поэтому целесообразно внимательно ознакомиться с определением жировой ткани, измеряемой с помощью методов визуализации, используемым авторами в каждом отдельном исследовании.

Анатомически, ЭЖТ располагается преимущественно в атриовентрикулярных и межжелудочковых пространствах вдоль основных ветвей коронарных артерий, вокруг предсердий (в основном вокруг устьев легочных вен и в области крыши левого предсердия), над свободной стенкой правого желудочка и верхушкой ЛЖ. ЭЖТ и миокард развиваются из одного эмбрионального листка, имеют общее кровоснабжение [Iacobellis, Bianco, 2011].



**Рисунок 4.** Схема, демонстрирующая эпикардиальный жир между висцеральным перикардом и миокардом, паракардиальный жир снаружи париетального перикарда и перикардиальный жир как комбинацию эпикардиального и паракардиального жира [Gaborit и др., 2017]

ЭЖТ считается висцеральным жировым депо сердца. По сравнению с другими участками висцерального жира число адипоцитов в ЭЖТ выше, а их размер меньше [Darabi и др., 2009]. ЭЖТ выполняет несколько функций. Основными из них являются: источник энергии в условиях ишемии,

механическая защита сердца, терморегуляция, абсорбция свободных жирных кислот, участие в фиброзе и апоптозе кардиомиоцитов. Применение методов неинвазивной визуализации позволяет оценивать объем, распределение а также плотность ЭЖТ [Iacobellis, 2022]. Оценка распределения ЭЖТ предполагает измерение объемов периатриального и вентрикулярного компартментов ЭЖТ, а также измерение их соотношения [Girerd и др., 2013]. При этом в работе [Nakanishi и др., 2012] впервые была показана роль объема периатриального компартмента ЭЖТ в прогнозе развития ФП у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) независимо от размеров ЛП.

С точки зрения патофизиологии ЭЖТ способна оказывать проаритмогенный эффект посредством двух механизмов воздействия [Pyushenkova и др., 2023]. Первый – механоструктурный, возникает за счет непосредственной инфильтрации миокарда ЛП адипоцитами [Gaborit и др., 2017; Mahajan и др., 2018]. Второй – паракринный, обеспечивается за счет продуцирования жировой тканью провоспалительных цитокинов, приводящих к усилению фиброза и жировой инфильтрации в миокарде предсердий, которые, в свою очередь, приводят к электрической гетерогенности структуры миокарда ЛП [Rosendael Van и др., 2017]. В работе [Rayne, Kohr, Tune, 2012] было показано, что уровни цитокинов в ЭЖТ, таких как нейротрофический фактор мозга (BD- NF), костный морфогенный белок-4, интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-17, моноцитарный хемоаттрактант-белок (MCP)-1, оментин и фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), отличаются от других структур висцерального жира, что подтверждает ее провоспалительную активность. Таким образом, ЭЖТ может воздействовать на активность АНС сердца через локальное влияние на ГС ЛП, повышая тонус блуждающего нерва и ослабляя воздействие симпатического звена, таким образом создавая условия для развития ФП.

Установлено, что повышение объема ЭЖТ увеличивает риск развития ФП независимо от наличия ожирения у пациентов [Batal и др., 2010; Thanassoulis и др., 2010]. В работе [Wong и др., 2011] оценили объем ЭЖТ с

помощью магнитно-резонансной томографии у 130 пациентов и выявили, что увеличенный объем ЭЖТ связан с тяжестью ФП и рецидивами аритмии после радиочастотной аблации. ЭЖТ также влияет на поддержание и прогрессирование ФП, независимо от метаболического ожирения и избыточного содержания висцерального жира [Venteclef и др., 2015].

Кроме этого, опубликован ряд работ, в которых была продемонстрирована роль характеристик ЭЖТ для прогноза рецидива ФП после катетерной аблации [Ciuffo и др., 2019; Gaibazzi и др., 2021; Kosyigit и др., 2015]. Так в работе [Kosyigit и др., 2015] было показано, что толщина периатриальной ЭЖТ, по данным КТ, является независимым предиктором рецидива ФП после катетерной аблации у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ без клапанной патологии. В работах [Ciuffo и др., 2019; Gaibazzi и др., 2021; Mahdiui El и др., 2021] оценивалась плотность периатриальной ЭЖТ и была продемонстрирована ее роль в прогнозе рецидива ФП даже после коррекции на клинические факторы риска. Авторы полагают, что снижение плотности жировой ткани может считаться признаком воспалительного процесса в окружающей предсердие жировой клетчатке или в миокарде предсердия [Gaibazzi и др., 2021; Mahdiui El и др., 2021].

Резюме. На сегодняшний день польза аблации ГС в качестве начальной или повторной стратегии аблации при ФП остается предметом научных дискуссий, поскольку результаты рандомизированных исследований не являются однозначными. Эксперты отмечают необходимость дальнейших исследований, чтобы лучше понять роль аблации ГС для контроля ритма. Использование  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами для выявления ОСА в области ЛП при отборе пациентов на РЧА ФП может повлиять на эффективность процедуры путем выявления функционально активных ГС, аблация которых может улучшить контроль ритма. Растущие доказательства роли ЭЖТ в развитии, поддержании ФП и прогнозе рецидива после аблации требуют более детального изучения взаимосвязи ЭЖТ и АНС сердца, что

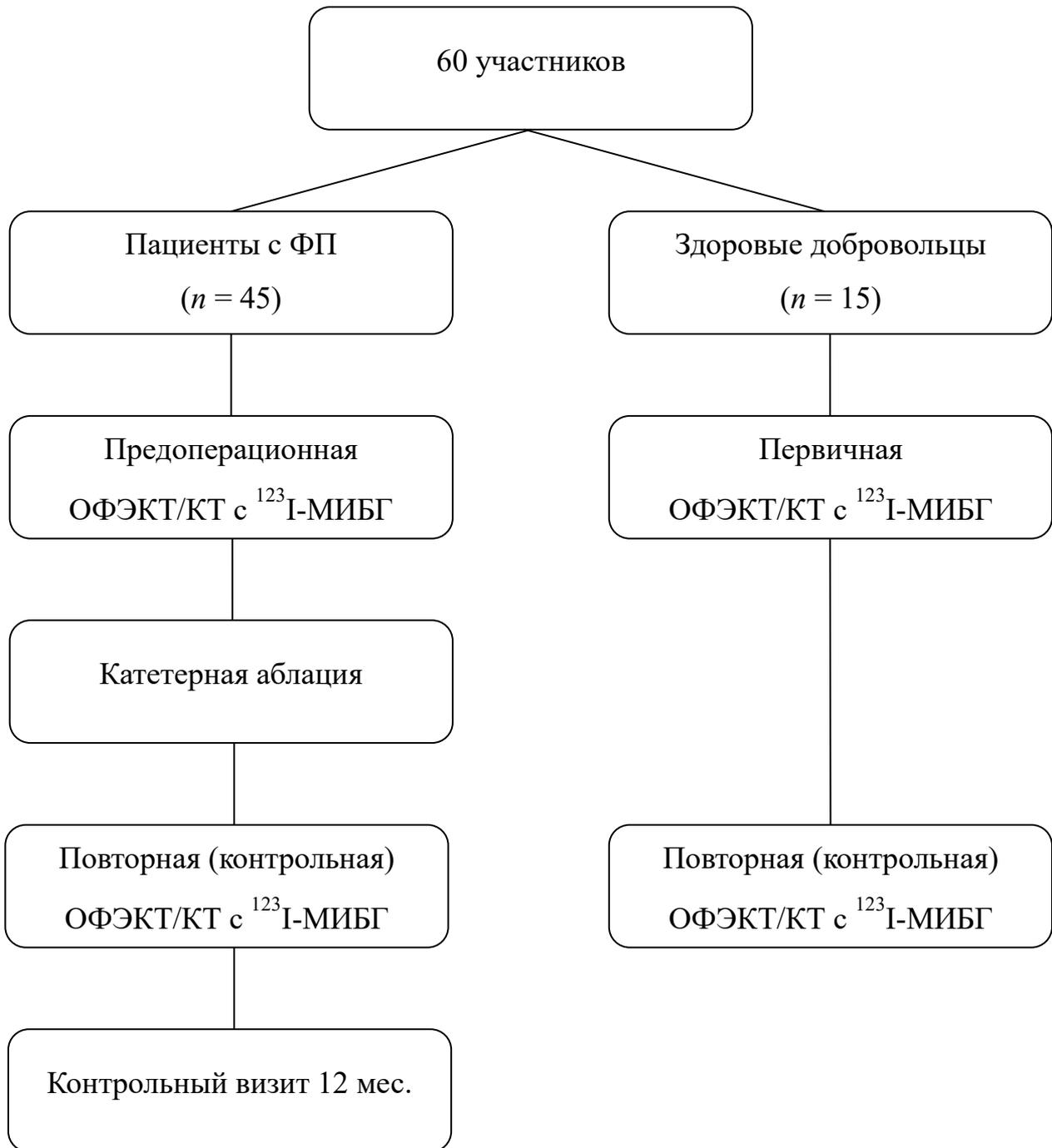
может позволить открыть новые эффективные методы лечения ФП и усовершенствовать существующие.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа представляет результаты одноцентрового, проспективного, наблюдательного исследования. В исследование были включены 45 пациентов с пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, направленных на катетерную абляцию согласно клиническим рекомендациям [Hindricks и др., 2021] а также 15 здоровых добровольцев без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен экспертным советом и локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было зарегистрировано в международной базе данных (NCT02914860) и является частью проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (номер проекта 17-75-20118).

### 2.1. Дизайн исследования

Участники исследования были разделены на две группы («Пациенты с ФП» и «Здоровые добровольцы») в зависимости от наличия ФП, а также на подгруппы в зависимости от формы ФП. Всем участникам исследования дважды выполнялась  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ (первичная и контрольная – спустя 5-7 дней после первичной). Блок-схема дизайна исследования представлена на Рисунке 5.



**Рисунок 5.** Блок-схема дизайна исследования

### **Критерии включения для пациентов с ФП**

1. Возраст 18-80 лет
2. Наличие показаний для выполнения катетерной аблации ФП, согласно клиническим рекомендациям [Hindricks и др., 2021]
3. Фракция выброса левого желудочка  $\geq 50\%$

4. Возможность подписать информированное согласие.

### **Критерии включения для здоровых добровольцев**

1. Возраст 18-80 лет
2. Отсутствие клинических данных о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы
3. Возможность подписать информированное согласие.

### **Критерии невключения**

1. Предшествующие хирургические вмешательства по поводу ФП
2. Наличие клинических данных об остром коронарном синдроме, патологии клапанов сердца, врожденных пороках сердца
3. Наличие противопоказаний к введению йодсодержащего контрастного средства или  $^{123}\text{I}$ -МИБГ
4. Невозможность отмены приема лекарственных препаратов, способных повлиять на накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сердце
5. Установленные заболевания и синдромы, способные повлиять на активность симпатического звена АНС
6. Установленный гипотиреозидизм
7. Невозможность проведения ОФЭКТ или КТ (клаустрофобия, невозможность лежать неподвижно или задерживать дыхание во время сканирования и проч.).

### **Конечные точки**

Первичная конечная точка: показатели симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) и характеристики ЭЖТ у пациентов с ФП, направленных на катетерную аблацию и здоровых добровольцев.

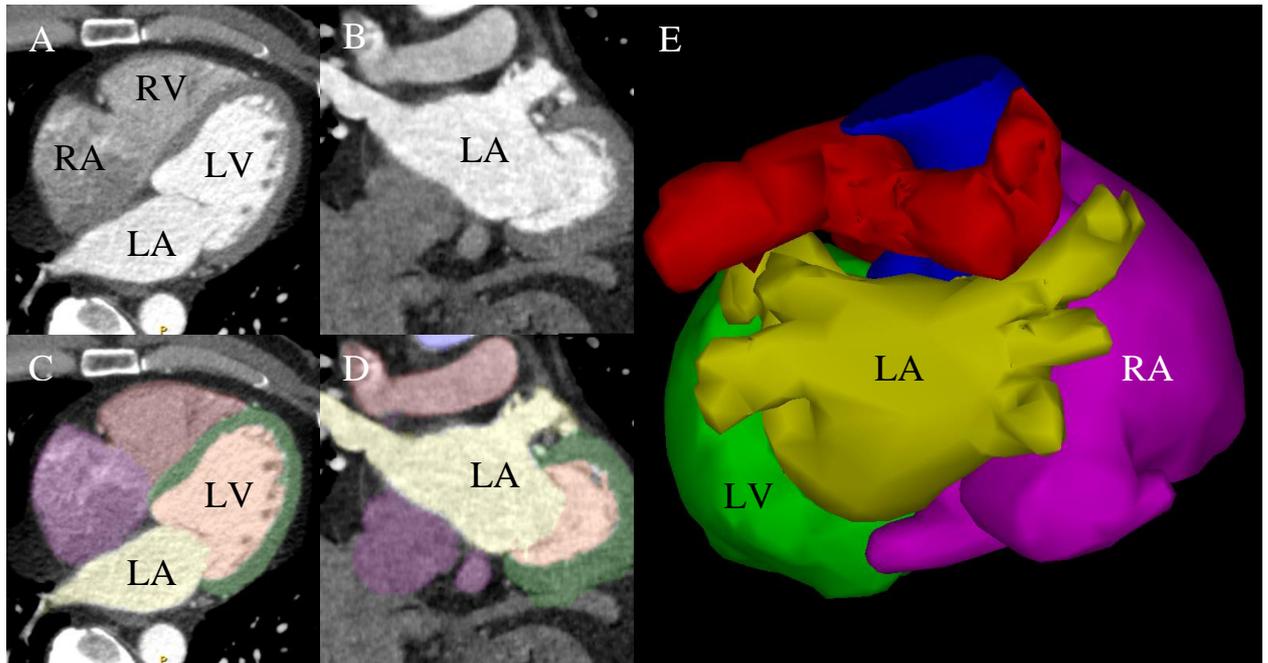
Вторичные конечные точки:

1. Изменение показателей симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) после катетерной аблации ФП в раннем послеоперационном периоде
2. Эффективность радиочастотного воздействия на ОСАЛП в дополнении к изоляции легочных вен у пациентов с ФП в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения (отсутствие предсердных тахиаритмий, включая ФП)
3. Предикторы рецидива предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения после интервенционного лечения.
4. Зависимость характеристик ЭЖТ от показателей симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) у пациентов с ФП

## **2.2 Методика проведения, обработки КТ сердца и оценки характеристик ЭЖТ**

Сканирование выполняли на аппарате Toshiba Aquilion ONE (Toshiba Medical Systems Corp., Japan) с проспективной ЭКГ-синхронизацией и задержкой дыхания на выдохе, с внутривенным болюсным контрастированием, использовали доступные инструменты для снижения лучевой нагрузки в соответствии с принципом ALARA. Низкоосмолярный рентгеноконтрастный препарат (РКП), с содержанием йода 370 мг/мл, вводили с помощью автоматического инжектора со скоростью 4–5 мл/сек (в зависимости от массы тела участника исследования), использовали двухфазный протокол ведения РКП (первая фаза – 100% РКП, вторая фаза – смесь, состоящая из 30% РКП и 70% физиологического раствора) с последующим болюсом физиологического раствора. Реконструкцию изображений выполняли в фазу диастолы (70-80% интервала R-R).

При обработке полученных изображений проводили сегментацию камер сердца, миокарда левого желудочка и магистральных сосудов для построения 3D-модели сердца в программном обеспечении 3Di Cardiac CT (Shina Systems, USA). Пример обработки изображений КТ сердца представлен на Рисунке 6.

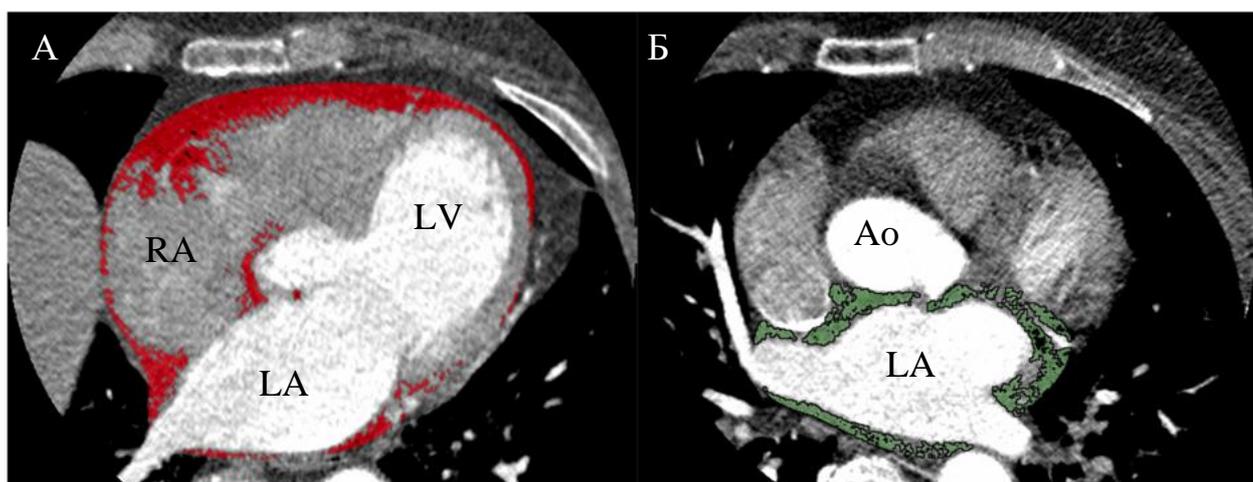


**Рисунок 6.** КТ сердца

В аксиальной (A, C) и корональной (B, D) плоскостях до (A, B) и после сегментации структур (C, D). 3D-модель сегментированных структур сердца и магистральных артерий (E). Примечание: LA – левое предсердие, LV – левый желудочек, RA – правое предсердие, RV – правый желудочек.

Оценка характеристик ЭЖТ выполнялась в программном обеспечении Volume Viewer (рабочая станция AW VolumeShare 4.6, GE HealthCare, USA). ЭЖТ определяли как жировую клетчатку, расположенную между висцеральным листком перикарда и поверхностью сердца [Choi и др., 2013]. Для оценки характеристик ЭЖТ, на изображениях КТ сердца создавалась объемная область интереса путем трассировки перикарда от его каудальной точки до уровня бифуркации легочного ствола через каждые 5-10 срезов и программное обеспечение автоматически сегментировала перикард между

срезами (Рисунок 7). Затем устанавливался диапазон КТ плотности от -190 до 0 Hounsfield units (HU) [Marwan и др., 2019]. Автоматически рассчитывался объем ткани, соответствующий диапазону плотности в пределах созданной области интереса – объем общей ЭЖТ ( $\text{ЭЖТ}_O$ ). Далее объемная область интереса ограничивалась устьями легочных вен и плоскостью кольца митрального клапана – таким образом получали объем жировой ткани вокруг левого предсердия (ЛП) – периатриальная ЭЖТ ( $\text{ЭЖТ}_п$ ) [Kawasaki и др., 2020]. Также, рассчитывалось отношение объемов периатриальной и общей ЭЖТ ( $\text{ЭЖТ}_{O/п}$ ), проводилась индексация общего и периатриального объемов ЭЖТ на индекс массы тела (ИМТ).



**Рисунок 7.** Методика оценки характеристик ЭЖТ

(А) Трассировка области интереса для оценки общего объема ЭЖТ (область, выделенная красным цветом) и (Б) периатриального объема ЭЖТ (область, выделенная зеленым цветом). (Б). Примечание: LA – левое предсердие, LV – левый желудочек, RA – правое предсердие, Ao – восходящая аорта.

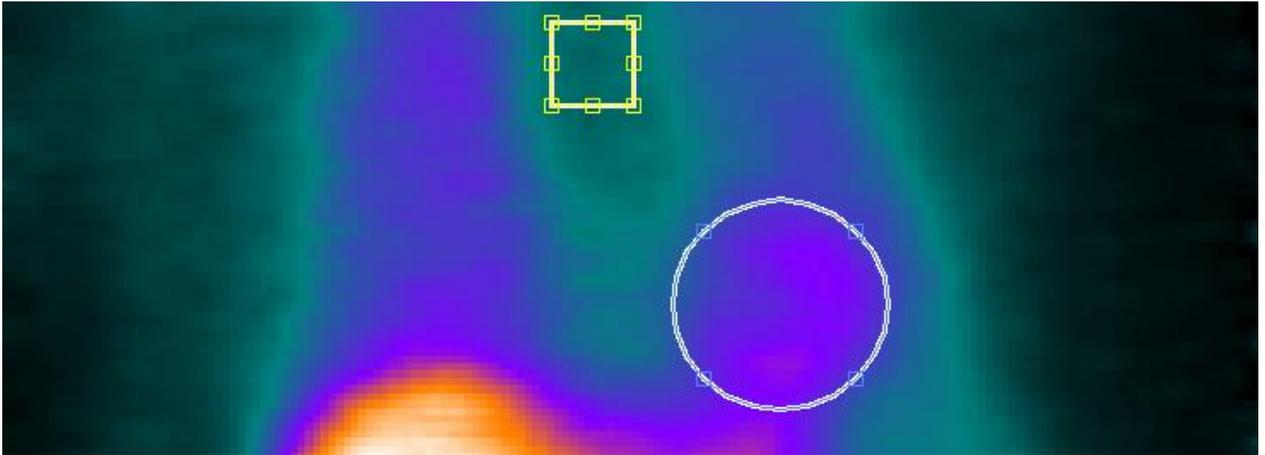
### 2.3 Методика проведения ОФЭКТ сердца с $^{123}\text{I}$ -МИБГ

Для профилактики накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в щитовидной железе всем участникам исследования был рекомендован пероральный прием препарата калия йодид в дозировке 130 мг/сут за сутки до введения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ с

последующим приемом еще в течение двух дней после введения РФП [Аншелес, Сергиенко, 2021]. Регистрация изображений выполнялась в положении участников лежа на спине с кардиореспираторной синхронизацией через 15 мин (ранняя серия) и через 240 мин (поздняя серия) после внутривенного введения 370 МБк  $^{123}\text{I}$ -МИБГ. Использовали гамма-камеру оснащенную кадмий-цинк-теллуридными (CZT) детекторами. Центр энергетического окна устанавливали на фотопик  $^{123}\text{I}$  – 159 кэВ при ширине энергетического окна дискриминатора 20%. Продолжительность сбора данных составляла 20 мин. Коррекция аттенюации и рассеивания не проводилась. Средняя эффективная эквивалентная доза составляла  $4,11 \pm 0,5$  мЗв (95% ДИ 3,9-4,3 мЗв).

#### **2.4 Оценка общей и регионарной симпатической активности**

Анализ общей симпатической активности сердца проводили в программном обеспечении PlanarH2M (D-SPECT, Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel) по методике, предложенной Bellevre D. и соавт. [Bellevre и др., 2015]. Для расчета показателей общей симпатической активности сердца создавались эквиваленты планарных сцинтиграмм (планограммы) ранней и отсроченной серий сбора данных путем проецирования и суммирования всех изображений, полученных при одинаковом положении детекторов гамма-камеры, в одно большое виртуальное поле обзора как представлено на Рисунке 8. Отношение сердце-средостение (heart-to-mediastinum ratio, Н/М) на ранней ( $\text{H}/\text{M}_e$ ) и отсроченной ( $\text{H}/\text{M}_d$ ) сериях рассчитывались путем деления среднего количества импульсов в пикселе области интереса, расположенной в проекции сердца, на среднее количество импульсов в пикселе области интереса, расположенной в проекции верхнего этажа средостения. Скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (wash out rate, WR) рассчитывали по общепризнанной стандартизованной методике без коррекции фоновой активности [Flotats и др., 2010].



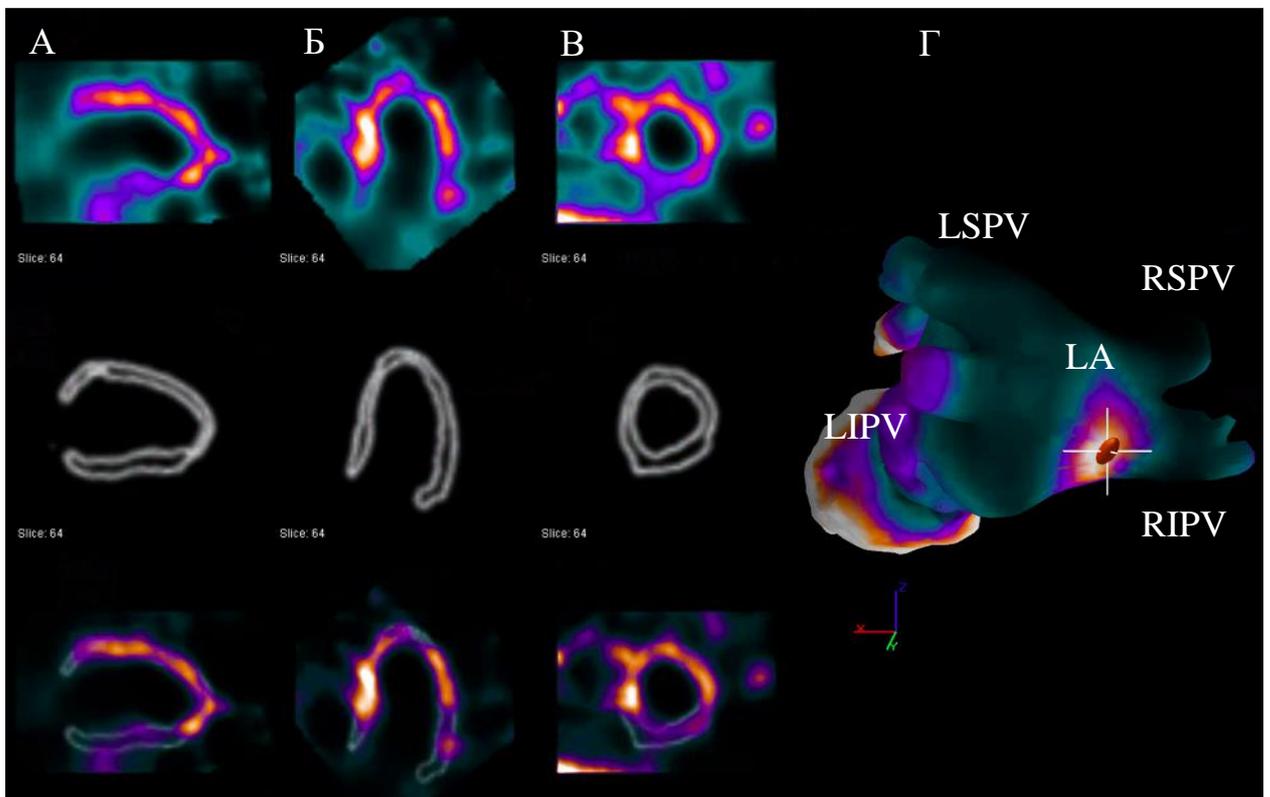
**Рисунок 8.** Методика расчета отношения сердце/средостение (Н/М)

Квадратная область интереса (ОИ) используется для определения средней активности с области средостения, расположена на уровне верхушек легких. Круглая ОИ используется для определения средней активности с области сердца.

Анализ регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ проводили в программном обеспечении Quantitative Perfusion SPECT (Cedar Sinai Auto Quant, QBS, QPS v7.2) путем полуколичественной оценки накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в сегментах миокарда ЛЖ на изображениях отсроченной серии. Использовали томографические срезы миокарда ЛЖ по короткой и длинным осям, а также представление в виде полярной карты «бычий глаз» условно разделенные на 17 сегментов. В каждом сегменте миокарда ЛЖ оценивали степень накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ по пятибалльной шкале, где 0 баллов – нормальный захват, 1 балл – невыраженное нарушение накопления, 2 балла – умеренно выраженное нарушение накопления, 3 балла – выраженное нарушение накопления, 4 балла – отсутствие накопления РФП в сегменте. Рассчитывали индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (summed MIBG score, SMS<sub>d</sub>) в миокарде ЛЖ как сумму баллов в каждом сегменте.

## 2.5 Методика получения совмещенных $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ изображений

Для совмещения изображений выполняли дополнительную реконструкцию данных  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ в высокоразрешающем режиме (размер вокселя – 2,46 мм<sup>3</sup>), в фазу выдоха и диастолы кардиоцикла. Совмещение данных КТ и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ проводили в программном обеспечении (SUMO D-SPECT, Spectrum Dynamics Medical, Caesarea, Israel). В качестве референтных структур использовали накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде левого желудочка (ЛЖ) на изображениях ОФЭКТ и миокард ЛЖ на сегментированных изображениях КТ. Корректировали положение ОФЭКТ изображений по трем взаимно перпендикулярным осям (x, y, z) для достижения максимального соответствия контурам миокарда ЛЖ на сегментированных изображениях КТ. Полученные совмещенные данные представляли собой серии изображений в аксиальной и коронарной плоскостях, а также 3D-карты поверхностей сердца (Рисунок 9).



**Рисунок 9.** Методика совмещения данным  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ и КТ сердца

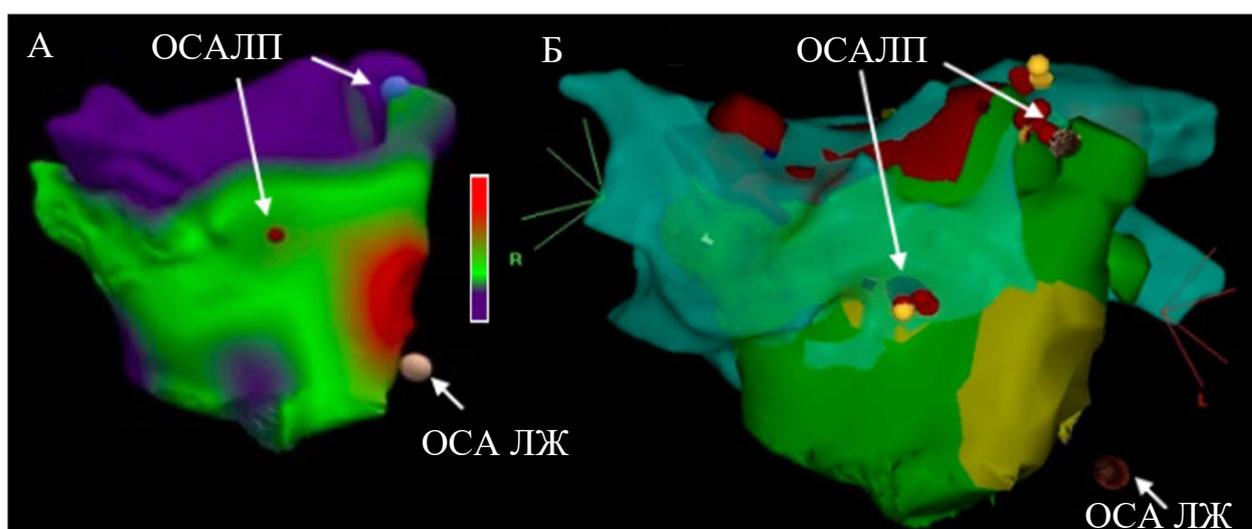
На изображениях ОФЭКТ и КТ сердца представлены срезы миокарда ЛЖ в плоскостях по вертикальной (А), горизонтальной (Б) и короткой (В) осям ЛЖ. Также показана трехмерная реконструкция совмещенных данных  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ (Г) с отмеченным очагом симпатической активности в области устья правой нижней легочной вены. Примечание: LA – левое предсердие, LSPV – левая верхняя легочная вена, LIPV – левая нижняя легочная вена, RSPV – правая верхняя легочная вена, RIPV – правая нижняя легочная вена.

## **2.6 Анализ совмещенных $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ изображений**

Включал выявления очагов накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (далее – очаги симпатической активности, ОСА) в области ЛП, описание их анатомического расположения по отношению к устьям легочных вен (ЛВ) и стенкам ЛП; определение средней активности ОСА, выраженной в количестве импульсов в секунду с миллилитра объема (имп/сек/мл), а также определение индекса активности ОСА путем деления среднего количества импульсов в пикселе ОСА, на среднее количество импульсов в пикселе области интереса, расположенной в проекции верхнего этажа средостения. Выявленные ОСА были ранжированы на три уровня достоверной вероятности (ДВ) на основании дискретности (достаточно четкий контур во всех плоскостях), отсутствие распространенности на окружающие структуры (например миокард ЛЖ, легкие) и соответствия известной анатомической локализации ГС. ОСА прилежащие к структурам с повышенным накоплением РФП (базальные отделы стенок ЛЖ, легкие, пищевод) были ранжированы с низким уровнем ДВ или исключены из анализа. ОСА отвечающие всем трем критериям (дискретность, ограниченность от окружающих структур, соответствие локализации типичной для ГСЛП) были ранжированы с высокой ДВ. ОСА отвечающие двум или одному критерию были ранжированы с промежуточной или низкой ДВ соответственно.

## 2.7 Катетерная абляция

Всем пациентам с ФП выполнялась стандартная процедура радиочастотной катетерной абляции. После установки диагностического катетера в коронарный синус, под рентгеновским контролем дважды выполнялась транссептальная пункция (ТСП). Гепаринизация после ТСП проводилась в расчете 100 ЕД/кг с двукратным контролем АСТ (значение 300-400). Далее абляционным или навигационным (циркулярным) катетером выполнялась 3D-реконструкция ЛП с помощью навигационной системы (CARTO 3). Совмещенные  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ 3D-карты ЛП были интегрированы в навигационную систему. Высокочастотная стимуляция (ВЧС) проводилась в указанных областях локализации ОСАЛП, а также в предполагаемых анатомических участках скопления ГСЛП до и после радиочастотного воздействия. Всем пациентам была выполнена радиочастотная катетерная абляция ОСАЛП с последующей циркулярной изоляцией легочных вен (Рисунок 10). В случае наличия ФП после всех абляционных воздействий, пациентам выполнялась электрическая кардиоверсия. Блок входа и выхода был подтвержден у всех пациентов.



**Рисунок 10.** (А) Трехмерная реконструкция совмещенных данных ОФЭКТ/КТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и (Б) электроанатомическая карта левого предсердия на

навигационной системе CARTO 3 при выполнении катетерной аблации ФП. Примечание: ОСАЛП – очаг симпатической активности левого предсердия, ОСАЛЖ – очаг симпатической активности левого желудочка.

## 2.8 Контрольное наблюдение

Все пациенты после катетерной аблации продолжали принимать антикоагулянтную и антиаритмическую терапию (ААТ). Всем участникам исследования выполнялась контрольная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ (пациентам с ФП – через 5-7 дней после катетерной аблации, здоровым добровольцам – через 5-7 дней после первичной ОФЭКТ). Через 3 месяца после катетерной аблации ААТ и антикоагулянтная терапия были отменены или продолжены в зависимости от клинического состояния пациента и риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc согласно рекомендациям [Kirchhof и др., 2016]. Пациенты проходили повторные осмотры через 3, 6 и 12 месяцев после катетерной аблации. Во время каждого осмотра проводился анализ жалоб пациента, записей поверхностной ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ.

## 2.9 Статистический анализ

Формирование базы данных путем структурированного сбора необходимых показателей проводилось с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае

отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии, представлена как коэффициент регрессии и 95% ДИ.

Для анализа рецидивов предсердных тахикардий, включая ФП, предсердную тахикардию (ПТ), трепетание предсердий (ТП), возникшие через 3 месяца после оперативного вмешательства, каждый период риска развития предсердных тахикардий определялся в месяцах для каждого пациента. Период риска начался с момента включения в исследования и завершался выпадением из-под наблюдения, окончанием периода исследования или смертью. Для выявления предикторов развития ФП использовался однофакторный регрессионный анализ Кокса. Значение  $p < 0,05$  считалось достоверным. Статистические расчеты проводились с помощью программы STATA (версия 12.2, Чикаго, Иллинойс, США) и с использованием статистического программного обеспечения R (R Core Team (2019)). R: A

language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>).

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Состояние симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) и характеристики ЭЖТ у пациентов с ФП и здоровых добровольцев

В анализ были включены данные 60 участников, из них 45 – пациенты с ФП, 15 – здоровые добровольцы. Основные демографические и клинические характеристики участников исследования представлены в Таблице 1. Пациенты с ФП были старше, чем здоровые добровольцы (медиана возраста пациентов составила 58 (49; 62) лет, медиана возраста здоровых добровольцев – 31 (26; 41) год,  $p < 0,001$ ). Соотношение женского и мужского пола в группах участников было сопоставимым. Пациенты с ФП имели более высокий индекс массы тела (среднее значение у пациентов с ФП – 31,3 (4,7), у здоровых добровольцев – 24,1 (2,9),  $p < 0,001$ ), а также чаще имели сопутствующую артериальную гипертензию.

**Таблица 1.** Основные демографические и клинические характеристики участников исследования

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)	Здоровые добровольцы (n = 15)	р-значение
Возраст, лет	58 (49; 62)	31 (26; 41)	<0,001*
Женский пол, n (%)	20 (45)	7 (47)	0,883
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3 (4,7)	24,1 (2,9)	<0,001*
Курильщики, n (%)	0 (0)	4 (27)	<0,001*
АГ, n (%)	32 (71)	0 (0)	<0,001*
СД, n (%)	5 (11)	0 (0)	0,183
ФВЛЖ, %	61 (7,9)	-	-

Размер ЛП, мм	57 (5,3)	-	-
Длительность ФП, месяцы	36 (26; 60)	-	-

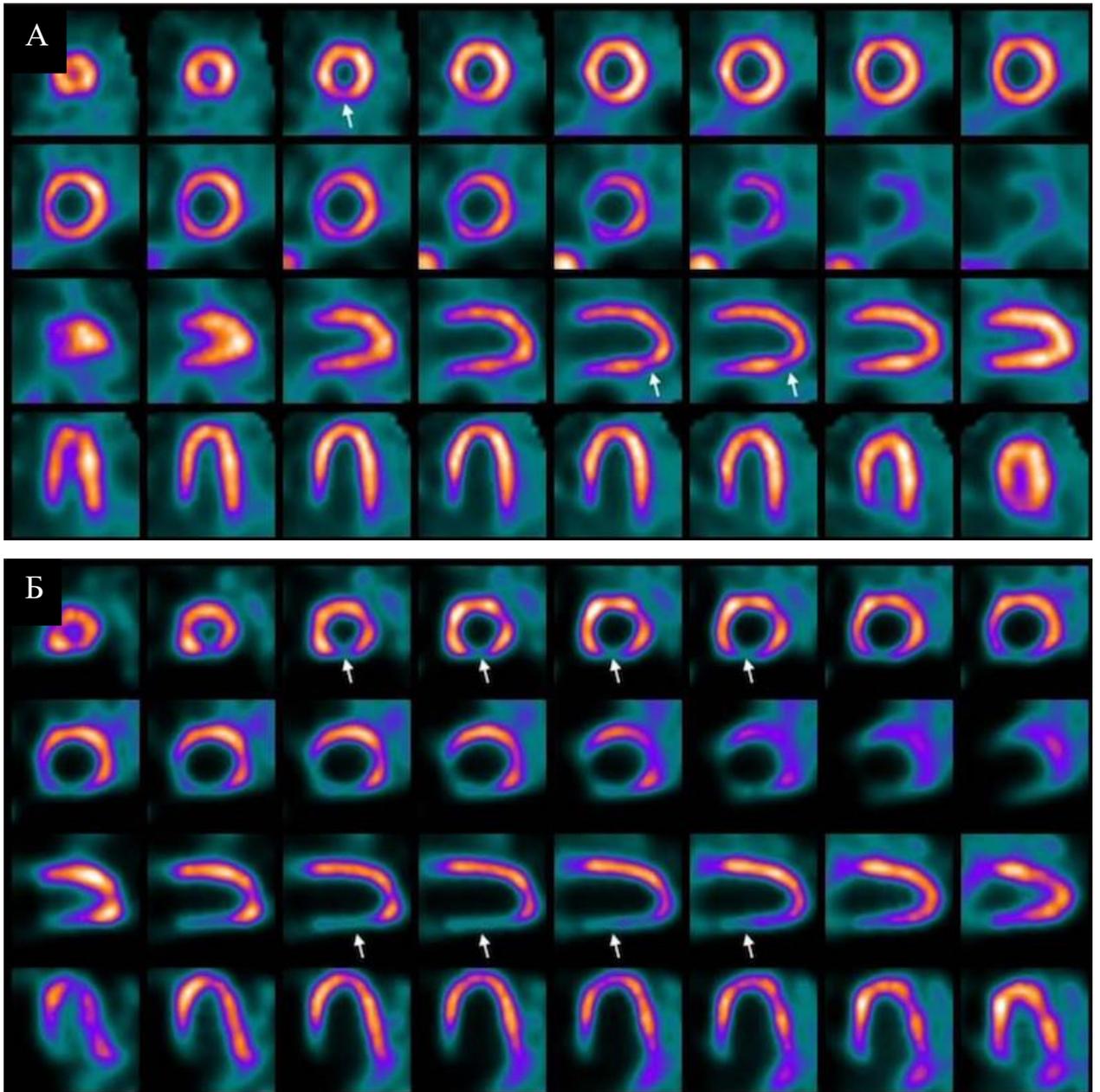
Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЛП – левое предсердие

### **Показатели общей симпатической активности**

При сравнении показателей общей симпатической активности не удалось установить статистических значимых различий между пациентами с ФП и здоровыми добровольцами для отношений сердце/средостение на ранней (Н/М<sub>е</sub>) и отсроченной сериях (Н/М<sub>д</sub>), а также скорости вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ (WR),  $p = 0,188$ ,  $p = 0,670$ ,  $p = 0,609$  соответственно (Таблица 2).

### **Показатели регионарной симпатической активности ЛЖ**

При сравнении показателей регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ у 93% пациентов с ФП (42/45) в миокарде ЛЖ были выявлены дефекты накопления <sup>123</sup>I-МИБГ, в то время как у здоровых добровольцев дефекты накопления <sup>123</sup>I-МИБГ выявлялись лишь в 53% случаев (8/15),  $p = 0,035$ . Более часто дефекты накопления <sup>123</sup>I-МИБГ выявлялись в миокарде нижней стенки ЛЖ (у пациентов с ФП – в 77% случаев, у пациентов без ФП – в 66% случаев) и верхушки (у пациентов с ФП – в 64% случаев, у пациентов без ФП – в 78% случаев). Согласно полученным данным, в зависимости от наличия ФП были установлены статистически значимые различия индексов накопления <sup>123</sup>I-МИБГ в отсроченную фазу (SMS<sub>д</sub>),  $p < 0,001$  (Рисунок 11, Таблица 2).



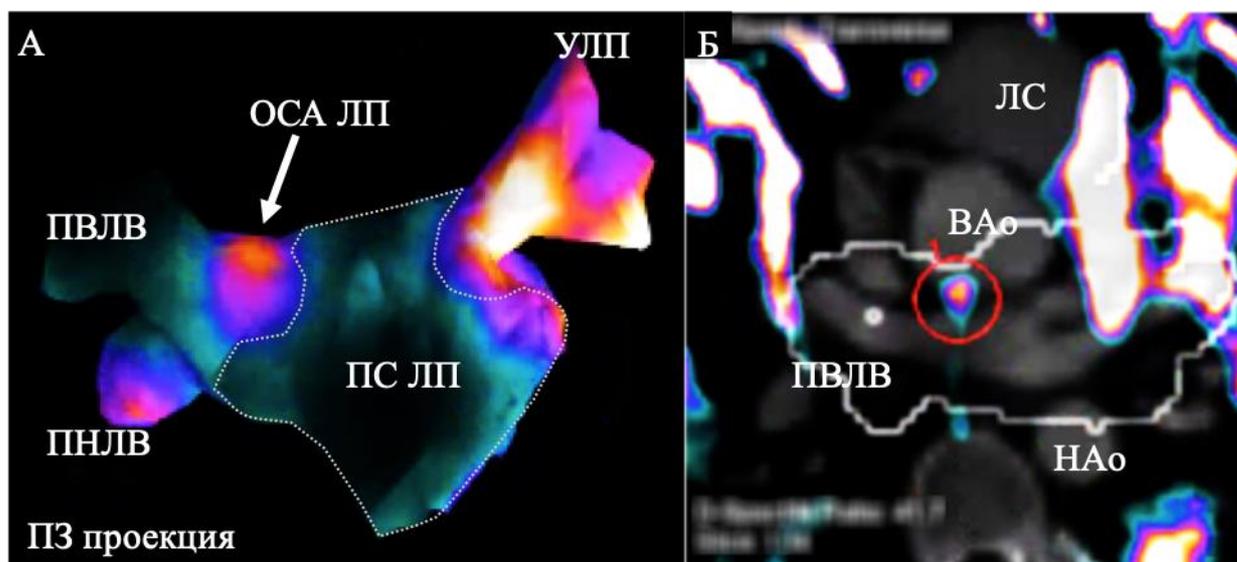
**Рисунок 11.**  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с реконструкцией изображений по короткой, вертикальной и горизонтальной осям ЛЖ

(А) Томосцинтиграммы здорового добровольца, демонстрирующие минимальный дефект накопления РФП в апикальном сегменте нижней стенки ЛЖ ( $\text{SMS}_d = 1$  балл). (Б) Томосцинтиграммы, демонстрирующие выраженный и распространенный дефект накопления РФП в апикальном, среднем и базальном сегментах нижней стенки у пациента с ФП ( $\text{SMS}_d = 12$ баллов).

Анализ связей между показателями общей и регионарной симпатической активности не выявил статистически значимых результатов как у пациентов с ФП, так и у здоровых добровольцев.

### Характеристики ОСАЛП

При оценке ОСАЛП не было установлено статистически значимого различия их среднего количества у одного пациента в зависимости от наличия ФП ( $p = 0,079$ ; Рисунок 12, Рисунок 13). Согласно полученным данным, было выявлено статистически значимое различие индексов активности ОСАЛП к активности средостения в зависимости от наличия ФП ( $p = 0,016$ ; Таблица 2).

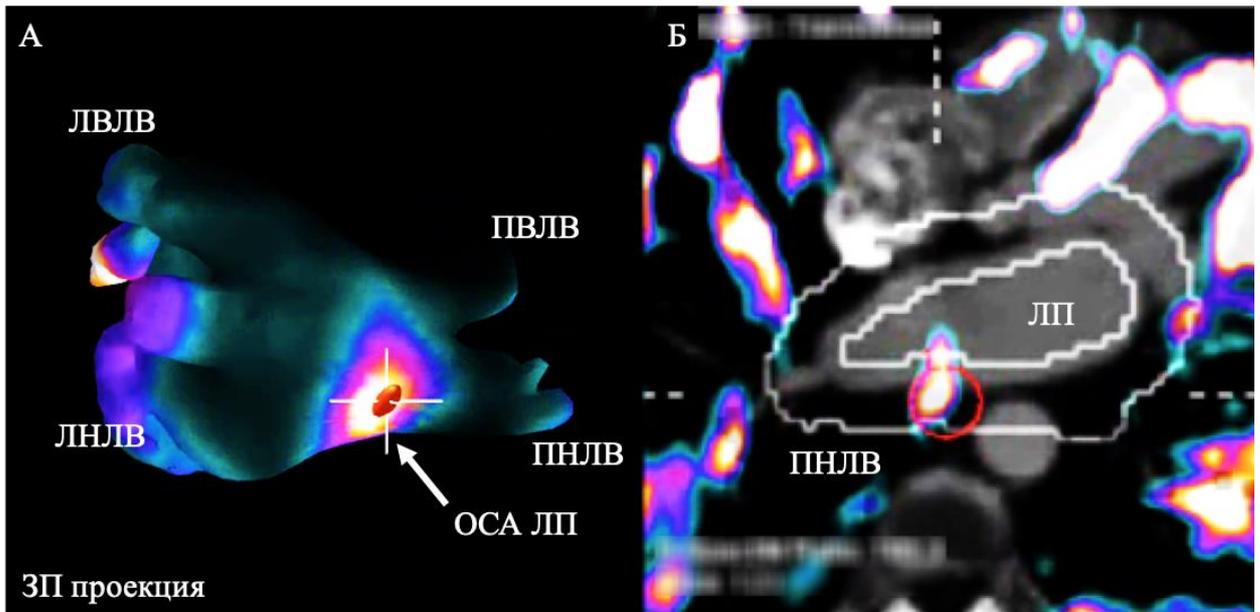


**Рисунок 12.** Трехмерная реконструкция (А) и совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ

ОФЭКТ/КТ в аксиальной плоскости (В) здорового добровольца

Белой стрелкой и красным кругом указан ОСАЛП с высокой достоверной вероятностью в области устья правой верхнедолевой легочной вены.

Примечание. ПВЛВ – правая верхнедолевая легочная вена, ПНЛВ – правая нижнедолевая легочная вена, ПС ЛП – передняя стенка ЛП, УЛП – ушко ЛП, ВАо – восходящая аорта, НАо – нисходящая аорта, ЛС – легочный ствол.



**Рисунок 13.** Трехмерная реконструкция (А) и совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ в аксиальной плоскости (В) пациента с персистирующей формой ФП

Белой стрелкой и красным кругом указан ОСАЛП с высокой достоверной вероятностью в области устья правой нижнедолевой легочной вены. Примечание. ПВЛВ – правая верхнедолевая легочная вена, ПНЛВ – правая нижнедолевая легочная вена, ЛП – левое предсердие, ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена, ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена.

**Таблица 2.** Результаты сравнительного анализа показателей симпатической активности сердца и ОСАЛП по данным совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у пациентов с ФП и здоровых добровольцев

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)	Здоровые добровольцы (n = 15)	р-значение
H/M <sub>e</sub>	1,73 (1,61; 1,81)	1,61 (1,56; 1,71)	0,188
H/M <sub>d</sub>	1,74 (1,57; 1,82)	1,68 (1,65; 1,71)	0,670
WR, %	17,8 (16,8; 20,5)	22,5 (18,8; 27,8)	0,609
Наличие дефекта накопления $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде ЛЖ, n (%)	42 (93)	8 (53)	0,035*

SMS <sub>d</sub> , баллов	20 (15; 32)	1 (0; 2)	<0,001*
ОСАЛП у одного пациента, n	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0,079
Активность ОСАЛП, имп/с/мл	1279 (895; 1666)	1473 (1110; 1882)	0,094
Индекс активности ОСАЛП	27,3 (17,0; 32,9)	18,2 (11,9; 29,7)	0,016*

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ФП – фибрилляция предсердий, Н/М<sub>e</sub> – отношение сердце/средостение на ранней серии, Н/М<sub>d</sub> – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ, SMS<sub>d</sub> – индекс накопления <sup>123</sup>I-МИБГ в миокарде на отсроченной серии, ОСА – очаг симпатической активности, имп/с/мл – импульсов на миллилитр в секунду.

### Характеристики ЭЖТ

У здоровых добровольцев объемы общей и периатриальной ЭЖТ были значительно ниже, чем у пациентов с ФП. Средняя разница (95% ДИ) для объема общей ЭЖТ между здоровыми добровольцами и пациентами с ФП составила 103 мл (74, 132 мл;  $p < 0,01$ ), а для объема периатриальной ЭЖТ – 33,6 мл (24,8, 42,4 мл;  $p < 0,01$ ; Таблица 3).

**Таблица 3.** Результаты сравнительного анализа характеристик ЭЖТ по данным КТ сердца у пациентов с ФП и здоровых добровольцев

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)	Здоровые добровольцы (n = 15)	p-значение
Объем ЭЖТ <sub>о</sub> , мл	171,8 (54,2)	68,7 (22,7)	<0,001*
Объем ЭЖТ <sub>п</sub> , мл	50,9 (16,6)	17,3 (5,3)	<0,001*

Отношение ЭЖТ <sub>ОП</sub> , %	30,0 (6,0)	25,6 (4,4)	0,012*
Индексированный объем ЭЖТ <sub>О</sub> , мл/кг/м <sup>2</sup>	5,56 (1,68)	2,81 (0,68)	<0,001*
Индексированный объем ЭЖТ <sub>П</sub> , мл/кг/м <sup>2</sup>	1,65 (0,53)	0,71 (0,16)	<0,001*

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ФП – фибрилляция предсердий, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ<sub>О</sub> – общая эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ<sub>П</sub> – периадриальная эпикардальная жировая ткань.

**Резюме.** Показатели общей симпатической активности у пациентов с ФП сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев. При этом, пациенты с ФП имеют более выраженные изменения регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами. Кроме этого, пациенты с ФП имеют сопоставимое среднее количество ОСАЛП по сравнению со здоровыми добровольцами, однако ОСАЛП у пациентов с ФП демонстрируют более высокую симпатическую активность. У пациентов с ФП объем общей и периадриальной ЭЖТ значительно больше, чем у людей без сердечно-сосудистых заболеваний.

### **3.2 Влияние катетерной аблации ФП на состояние симпатической активности сердца (общей, регионарной ЛЖ и ОСАЛП) в раннем послеоперационном периоде**

В анализ были включены данные 45 пациентов с различными формами ФП, из них 15 (33%) имели пароксизмальную форму ФП, 30 (66%) – персистирующую форму ФП, а также данные 15 здоровых добровольцев без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Совмещенная <sup>123</sup>I-МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца выполнялась каждому пациенту с ФП дважды: за 1-2 дня перед катетерной аблацией и через 5-7 дней после процедуры. Каждому здоровому добровольцу совмещенная <sup>123</sup>I-МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца выполнялась также дважды – с интервалом в 5-7 дней. Таким образом, был проведен анализ 120 совмещенных ОФЭКТ/КТ исследований.

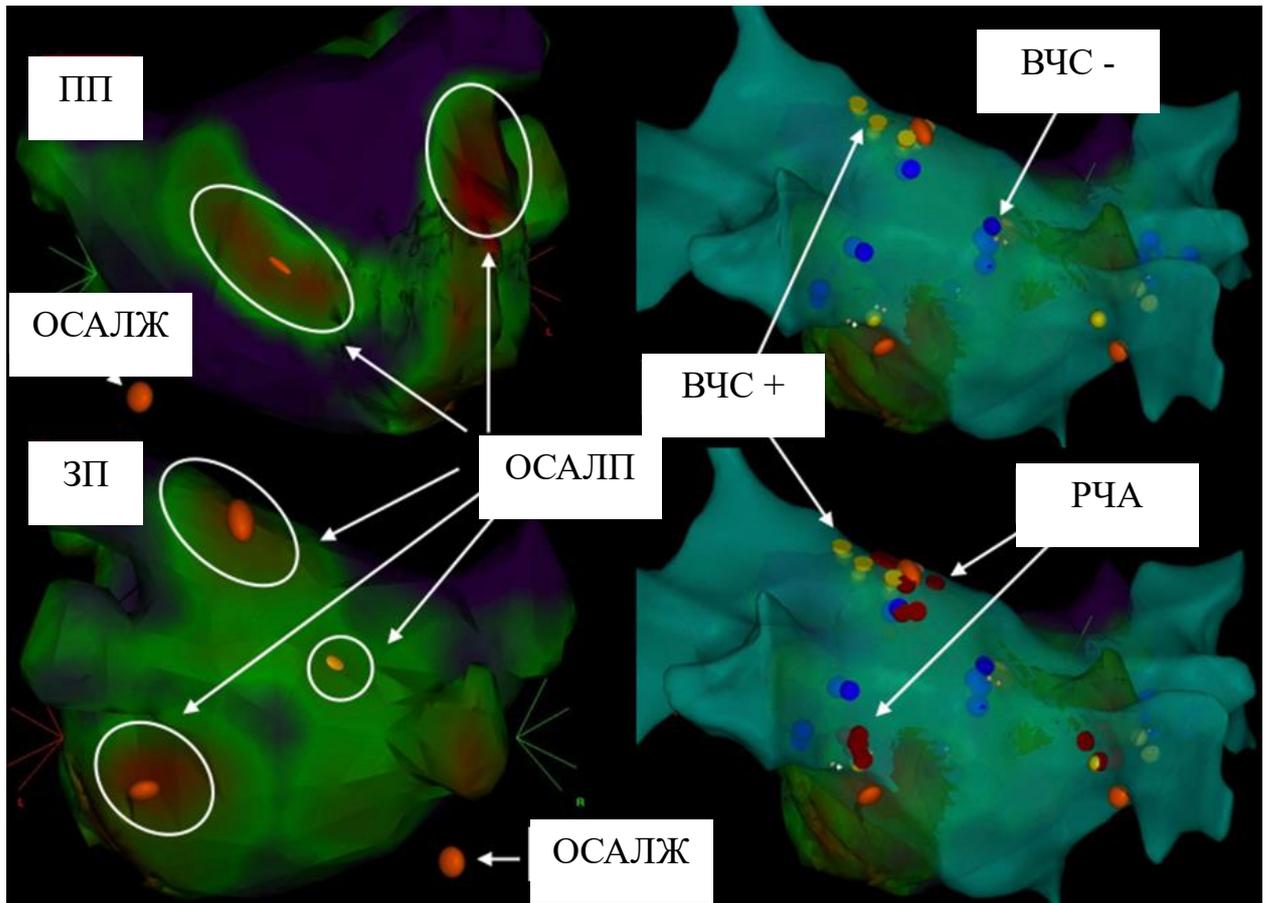
#### **Интраоперационные данные**

При выполнении ВЧС в областях локализации ОСАЛП был получен вагусный ответ у 24/45 пациентов (53%). При этом, при дальнейшем выполнении ВЧС в областях ожидаемой (типичной) локализации ГСЛП, вагусный ответ был получен лишь у 2/45 (4%) пациентов. Среднее количество аппликаций к каждой области локализации ОСАЛП составило  $5,2 \pm 0,8$ . После выполнения радиочастотной аблации области локализации ОСАЛП вагусный ответ на ВЧС не был получен. Данные, полученные при выполнении катетерной аблации ФП и интраоперационной ВЧС представлены в Таблице 4 и проиллюстрированы на Рисунке 14. Во время катетерной аблации и в раннем послеоперационном периоде ни у одного пациента не были выявлены какие-либо осложнения.

**Таблица 4.** Данные, полученные при выполнении катетерной аблации ФП и интраоперационной ВЧС

Показатели	Пациенты с ФП (n = 45)
Вагусный ответ на ВЧС в области ОСАЛП до аблации, n (%)	24 (53)
Вагусный ответ на ВЧС в других областях ожидаемой локализации ГСЛП до аблации, n (%)	2 (4)
Количество аппликаций к каждой области ОСАЛП, n	5,2±0,8
Вагусный ответ на аблацию, n (%)	24 (53)
Вагусный ответ на ВЧС в области ОСАЛП после аблации, n (%)	0 (0)
Аблация ОСАЛП в дополнении к изоляции легочных вен, n (%)	45 (100)

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение). ВЧС – высокочастотная стимуляция, ОСАЛП – очаги симпатической активности левого предсердия, ГСЛП – ганглионарные сплетения левого предсердия.



**Рисунок 14.** Демонстрация выполнения ВЧС у пациента с персистирующей формой ФП в области ОСАЛП и ГСЛП во время интервенционного лечения ФП. ПП – передняя прямая проекция, ЗП – задняя прямая проекция, ОСАЛП – очаг симпатической активности левого предсердия, ОСАЛЖ – очаг симпатической активности левого желудочка, РЧА – радиочастотная абляция, ВЧС «+» – был получен положительный вагусный ответ на высокочастотную стимуляцию, ВЧС «-» – положительный вагусный ответ на высокочастотную стимуляцию не был получен.

#### Анализ данных совмещенной $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ

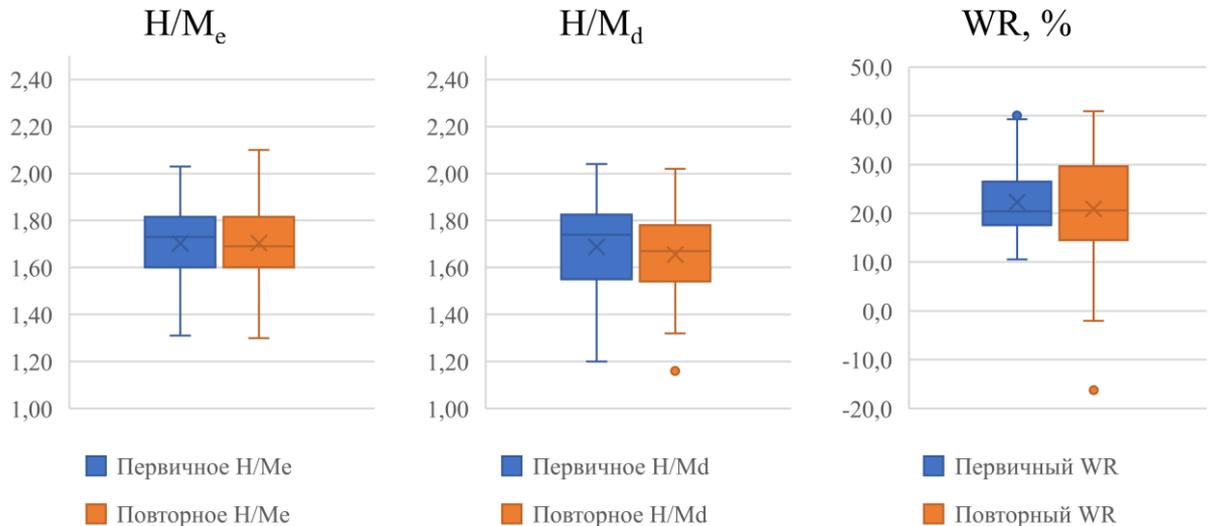
Результаты, полученные при анализе данных совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца пациентов с ФП, выполненных перед интервенционным лечением (первичное исследование) и через 5-7 дней после операции (контрольное исследование) представлены в Таблице 5.

**Таблица 5.** Результаты совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у пациентов с ФП при первичном и контрольном исследованиях

Показатели	Пациенты с ФП		
	Первичное исследование (n=45)	Контрольное исследование (n=45)	р-значение
H/M <sub>e</sub>	1,70 (0,15)	1,70 (0,17)	0,95
H/M <sub>d</sub>	1,68 (0,21)	1,65 (0,18)	0,08
WR, %	20 (18;26)	21 (15;30)	0,45
SMS <sub>d</sub> , баллов	24 (15)	28 (16)	0,02*
ОСАЛП, n	3 (2; 4)	2 (1; 3)	0,001*
Активность ОСАЛП, имп/с/мл	1276 (870;1660)	1077 (666; 1370)	0,043*
Индекс активности ОСАЛП	27,3 (17,8; 39,1)	21,6 (14,7; 28,4)	0,003*
ОСАЛП с высокой ДВ, n	2 (2; 3)	1 (0; 1)	0,001*
Активность ОСАЛП с высокой ДВ, имп/с/мл	1336 (910; 1665)	1207 (678; 1653)	0,46
Индекс активности ОСАЛП с высокой ДВ	27,3 (17,8; 39,1)	22,4 (14,6; 32,0)	0,34

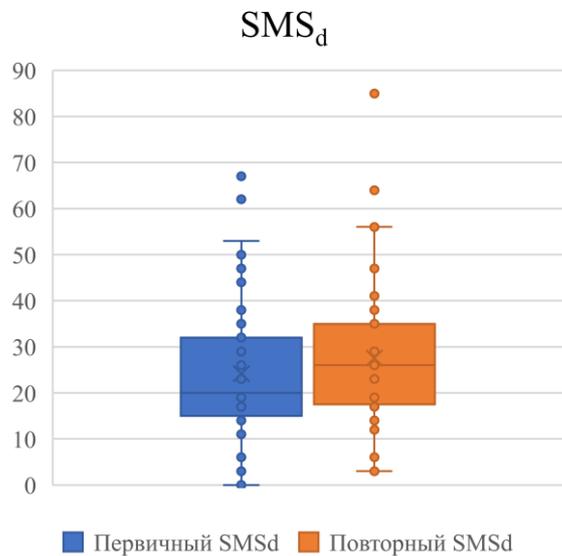
Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ФП – фибрилляция предсердий, H/M<sub>e</sub> – отношение сердце/средостение на ранней серии, H/M<sub>d</sub> – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, SMS<sub>d</sub> – индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на отсроченной серии, ОСА – очаг симпатической активности, имп/с/мл – импульсов на миллилитр в секунду, ДВ – доверительная вероятность.

По результатам анализа данных скинтиграфического исследования сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ после катетерной аблации у пациентов с ФП не было выявлено статистически значимого изменения показателей общей симпатической активности сердца (Рисунок 15).



**Рисунок 15.** Сравнение показателей общей симпатической активности по данным первичного и повторного (после катетерной аблации) скинтиграфического исследования сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ у пациентов с ФП

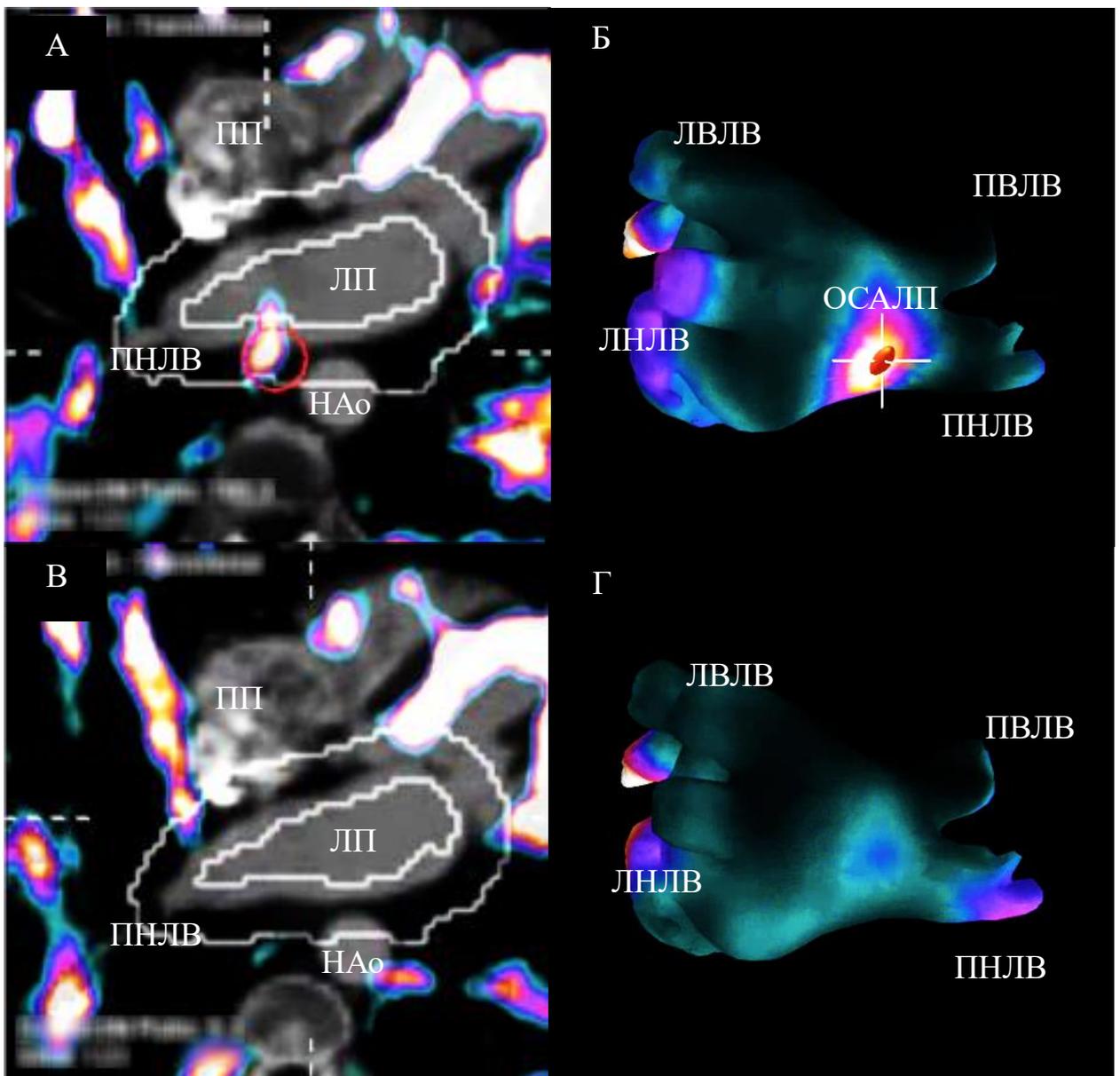
После катетерной аблации у пациентов с ФП индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на отсроченной серии (SMS<sub>d</sub>) увеличился в среднем на 3,4 (95% ДИ от 0,4 до 6,4,  $p = 0,03$ , Рисунок 16).



**Рисунок 16.** Сравнение индексов накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на отсроченной серии (SMS<sub>d</sub>) у пациентов с ФП при первичной и повторной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ

По данным контрольной совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ через 5-7 дней после катетерной аблации у пациентов с ФП было выявлено

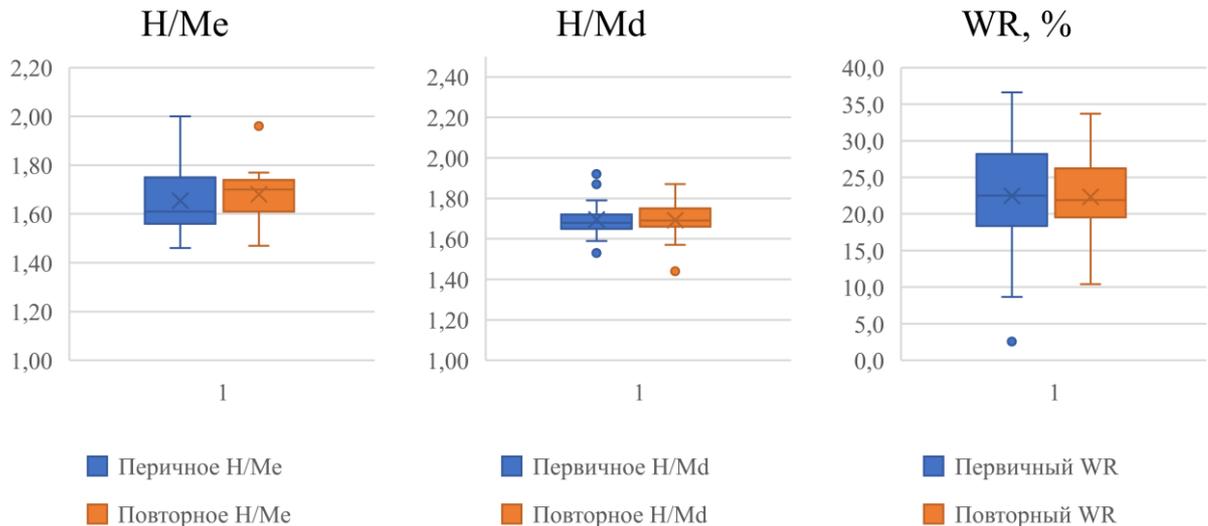
статистически значимое уменьшение как общего количества ОСАЛП (разница средних 1,0, 95% ДИ от 0,5 до 2,0,  $p < 0,01$ ), так и ОСАЛП с высокой ДВ (разница средних 1,5, 95% ДИ от 1,5 до 2,0,  $p < 0,01$ ). Кроме этого, у пациентов с ФП после катетерной абляции отмечалось статистически значимое уменьшение показателя активности ОСАЛП (разница средних 205 имп/с/мл, 95% ДИ от 12 до 400 имп/с/мл,  $p = 0,04$ ) и снижение индекса активности ОСАЛП (разница средних 6,2, 95% ДИ от 2,5 до 10,0,  $p < 0,01$ ). Показательный клинический случай влияния катетерной абляции на ОСАЛП представлен на Рисунке 17.



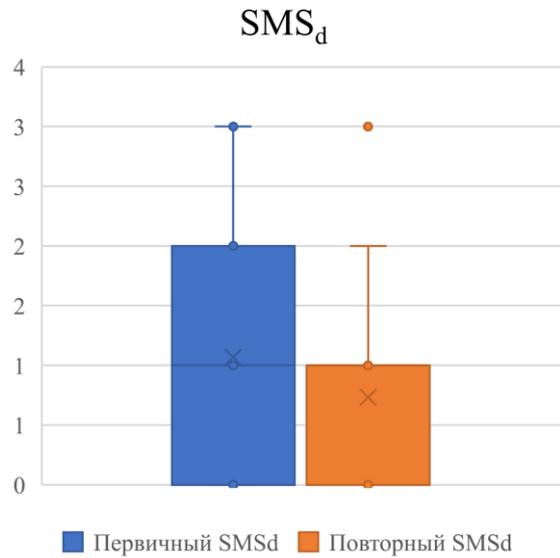
**Рисунок 17.** Демонстративный случай влияния катетерной абляции на ОСАЛП у пациента с персистирующей формой ФП

Совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ перед катетерной абляцией (А, Б) и через 7 дней после (В, Г). А, В – совмещенные изображения в аксиальной плоскости, Б, Г – трехмерные реконструкции совмещенных изображений.

При сравнительном анализе первичной и контрольной (через 5-7 дней) совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у здоровых добровольцев не было выявлено статистически значимых изменений показателей как общей симпатической активности сердца (Рисунок 18), так и регионарной симпатической активности ЛЖ (Рисунок 19).



**Рисунок 18.** Сравнение показателей общей симпатической активности по данным первичной и контрольной (через 5-7 дней) совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ у здоровых добровольцев



**Рисунок 19.** Сравнение индексов накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на отсроченной серии ( $SMS_d$ ) у здоровых добровольцев при первичной и контрольной (через 5-7 дней) совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ

Также у здоровых добровольцев не было выявлено статистически значимого изменения как общего количества ОСАЛП ( $p = 0,43$ ), так и ОСАЛП с высокой ДВ ( $p = 1,0$ ; Таблица 6).

**Таблица 6.** Результаты совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца у здоровых добровольцев исследования при первичном и контрольном исследованиях

Показатели	Здоровые добровольцы		
	Первичное исследование (n = 15)	Контрольное исследование (n = 15)	p-значение
H/M <sub>e</sub>	1,65 (0,15)	1,68 (0,12)	0,51
H/M <sub>d</sub>	1,70 (0,10)	1,69 (0,10)	0,94
WR, %	23 (9)	22 (6)	0,96
SMS <sub>d</sub> , баллов	1 (0; 2)	1 (0; 1)	0,12
ОСАЛП, n	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0,43

Активность ОСАЛП, имп/с/мл	1473 (1110; 1882)	1790 (1288; 2110)	0,02*
Индекс активности ОСАЛП	18,2 (11,9; 29,7)	22,5 (18,1; 28,5)	0,18
ОСАЛП с высокой ДВ, n	1 (1; 1)	1 (1; 1)	1,0
Активность ОСАЛП с высокой ДВ, имп/с/мл	1418 (1240; 1940)	1906 (1629; 2462)	0,19
Индекс активности ОСАЛП с высокой ДВ	18,2 (12,6; 29,9)	21,9 (18,1; 27,4)	0,95

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана (межквартильный интервал). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ФП – фибрилляция предсердий, Н/М<sub>e</sub> – отношение сердце/средостение на ранней серии, Н/М<sub>d</sub> – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ, SMS<sub>d</sub> – индекс накопления <sup>123</sup>I-МИБГ на отсроченной серии, ОСА – очаг симпатической активности, имп/с/мл – импульсов на миллилитр в секунду, ДВ – доверительная вероятность.

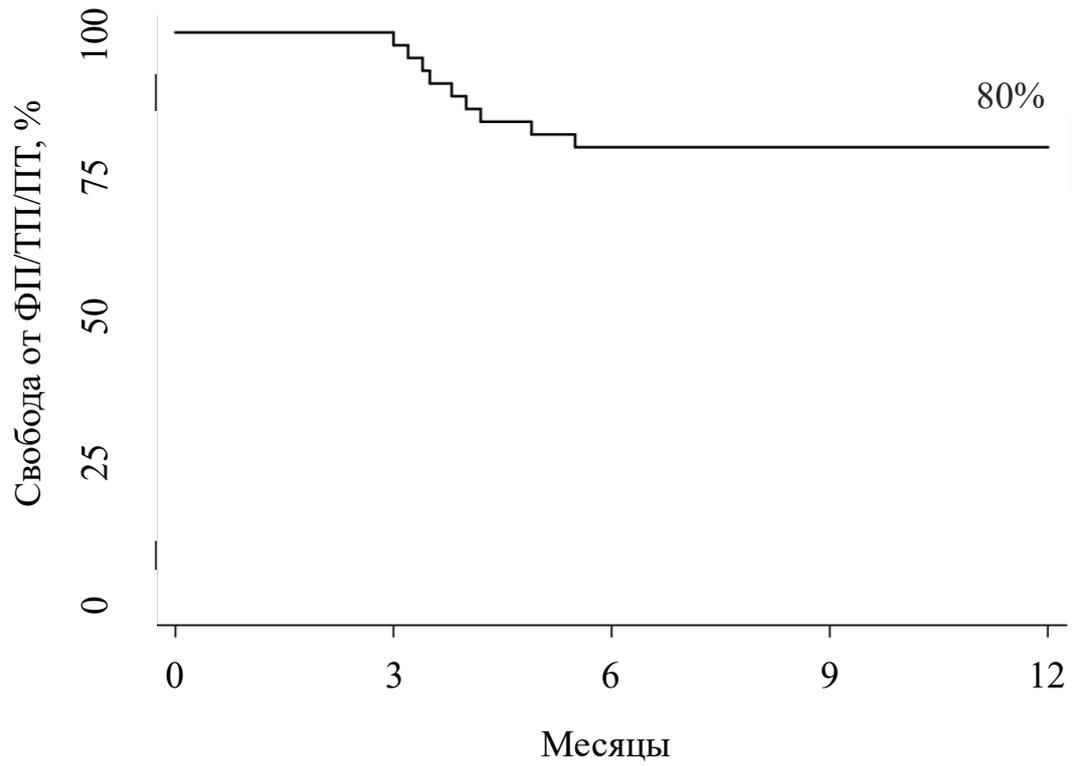
**Резюме.** Процедура катетерной аблации в раннем послеоперационном периоде приводит к статистически значимому изменению показателя регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ, уменьшению количества и активности ОСАЛП. При этом, не зафиксировано статистически значимых изменений показателей общей симпатической активности сердца. У здоровых добровольцев не было выявлено статистически значимых изменений показателей общей симпатической активности сердца, регионарной симпатической активности ЛЖ и количества ОСАЛП при выполнении повторной <sup>123</sup>I-МИБГ ОФЭКТ спустя 5-7 дней после первичного исследования.

### **3.3 Эффективность аблации ОСАЛП и предикторы, ассоциированные с рецидивом предсердных тахиаритмий в отдаленном периоде наблюдения**

Анализ данных по времени до наступления рецидива предсердной тахиаритмии (ФП/ТП/ПТ) в послеоперационном периоде был проведен методом Каплана-Майера. Послеоперационное наблюдение за пациентами продолжалось 12 месяцев. Среди 45 участников исследования у 9 (20%) был установлен факт рецидива ФП в течение периода наблюдения. Отсутствие рецидива предсердных тахиаритмий для всех участников исследования составило 80% для группы пациентов с пароксизмальной ФП – 87%, для группы пациентов с персистирующей ФП – 87%, для группы пациентов с длительно персистирующей ФП – 67%. Лог-ранговый критерий не выявил статистически значимые различия по частоте рецидива предсердной тахиаритмии с течением времени между группами пациентов с различными формами ФП ( $p = 0,31$ ). Медиана времени до наступления рецидива ФП составила 3,8 (3,4; 4,2) месяцев. На рисунке 20 показаны кривые Каплана-Майера для этих данных.

А

Кривая Каплана-Майера наступления рецидива ФП/ТП/ПТ



Пациенты, n

45

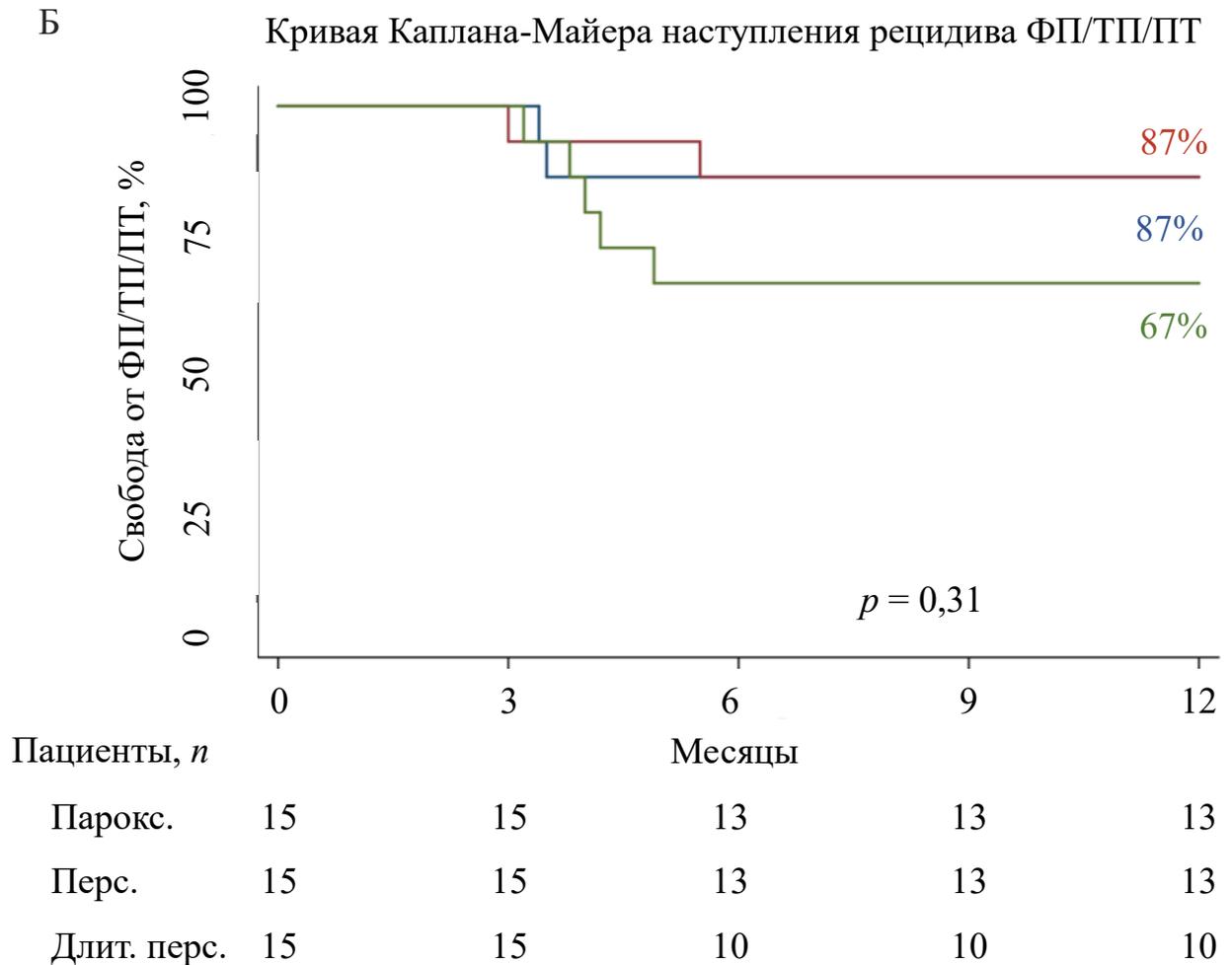
45

36

36

36

**Рисунок 20А.** Кривая Каплана-Майера наступления рецидива ФП/ТП/ПТ среди всех участников исследования



**Рисунок 20Б.** Кривые Каплана-Майера наступления рецидива ФП/ТП/ПТ для группы пациентов с пароксизмальной формой ФП (красный цвет), группы пациентов с персистирующей формой ФП (зеленый цвет), группы пациентов с длительно персистирующей ФП (синий цвет)

Дальнейшее исследование, проведенное с помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса показало, что индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде на отсроченной серии ( $\text{SMS}_d$ ) и скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (WR) оказались значимыми независимыми предикторными показателями для прогнозирования риска рецидива ФП. Так, с каждым дополнительным баллом  $\text{SMS}_d$  возрастает риск рецидива ФП в 1,04 раза или на 4%. При этом, между характеристиками ЭЖТ и риском рецидива ФП не было выявлено статистически значимой связи (Таблица 7).

**Таблица 7.** Характеристики связи показателей симпатической активности сердца и ЭЖТ с вероятностью рецидива ФП

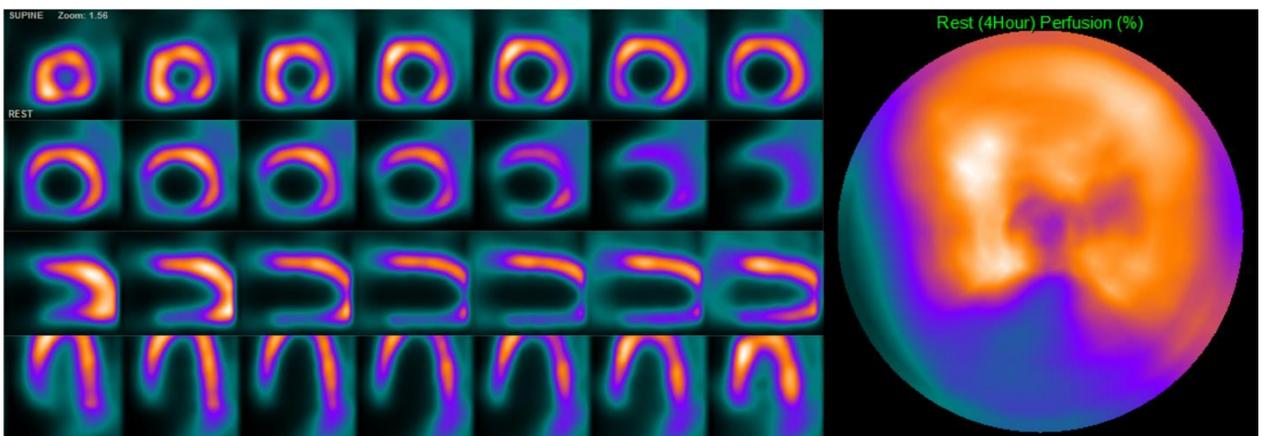
Предикторный показатель	ОШ (95% ДИ)	р-значение
ЭЖТ <sub>о</sub> , мл	1,00 (0,99 – 1,01)	0,52
ЭЖТ <sub>п</sub> , мл	1,02 (0,99 – 1,05)	0,11
ЭЖТ <sub>о/п</sub>	1,07 (0,96 – 1,19)	0,17
Индексированный ЭЖТ <sub>о</sub> , мл/м <sup>2</sup>	0,95 (0,65 – 1,40)	0,82
Индексированный ЭЖТ <sub>п</sub> , мл/м <sup>2</sup>	1,55 (0,47 – 5,07)	0,46
Н/М <sub>е</sub>	0,05 (0,01 – 2,76)	0,14
Н/М <sub>д</sub>	0,06 (0,01 – 1,10)	0,06
WR, %	0,95 (0,92 – 0,99)	0,01*
SMS <sub>д</sub> , баллов	1,04 (1,01 – 1,08)	0,03*
ОСАЛП, n	1,32 (0,71 – 2,43)	0,37
ОСАЛП с высокой ДВ, n	0,89 (0,46 – 1,73)	0,75

Примечание. Отношения шансов приведены для увеличения предикторного показателя на одну единицу. \* – влияние предикторного показателя статистически значимо ( $p < 0,05$ ). ОШ – отношение шансов. ДИ – доверительный интервал, ЭЖТ<sub>о</sub> – эпикардальная жировая ткань общая, ЭЖТ<sub>п</sub> – эпикардальная жировая ткань периатриальная, ЭЖТ<sub>о/п</sub> – отношение объемов общей и периатриальной ЭЖТ, Н/М<sub>е</sub> – отношение сердце/средостение на ранней серии, Н/М<sub>д</sub> – отношение сердце/средостение на отсроченной серии, WR – скорость вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ, SMS<sub>д</sub> – индекс накопления <sup>123</sup>I-МИБГ в

миокарде на отсроченной серии, ОСАЛП – очаг симпатической активности левого предсердия, ДВ – доверительная вероятность.

### Клинический случай 1

Пациент А., 61 год, мужской пол. Был направлен в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с диагнозом пароксизмальная ФП для проведения катетерной аблации согласно клиническим рекомендациям. Перед катетерной аблацией пациенту была проведена совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ, по данным которой было выявлено снижение накопления РФП в миокарде нижней стенке и нижнеперегородочной области миокарда ЛЖ,  $\text{SMS}_d$  составил 12 баллов (Рисунок 21),  $\text{H/M}_d$  – 1,72,  $\text{WR}$  – 16,8%,  $\text{ЭЖТ}_O$  – 250 мл,  $\text{ЭЖТ}_П$  – 48мл.



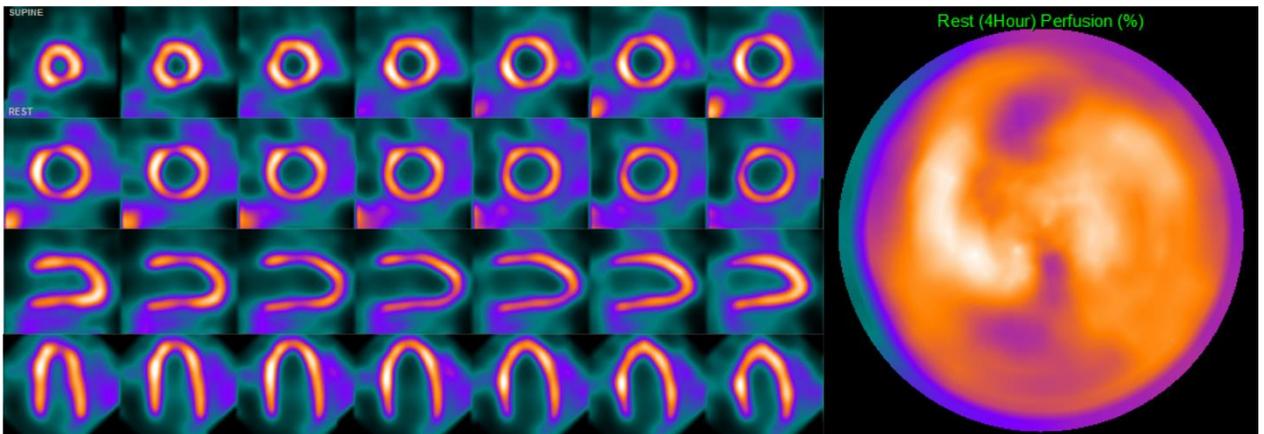
**Рисунок 21.**  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с мужчины 61 года с пароксизмальной формой ФП

Выявлено снижение накопления РФП в миокарде нижней стенки и нижнеперегородочной области миокарда ЛЖ,  $\text{SMS}_d$  составил 12 баллов.

Пациенту была выполнена катетерная аблация ФП по стандартной методике. Пациент был выписан на 6-е сутки после оперативного вмешательства без осложнений. При повторном осмотре спустя 12 месяцев после катетерной аблации был зафиксирован рецидив ФП по данным ЭКГ.

## Клинический случай 2

Пациент Б., 58 лет, мужской пол. Был направлен в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России с диагнозом пароксизмальная ФП для проведения катетерной аблации согласно клиническим рекомендациям. Перед катетерной аблацией пациенту была проведена совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ, по данным которой было выявлено нормальное распределение РФП в миокарде ЛЖ,  $\text{SMS}_d$  составил 2 балла (Рисунок 22),  $\text{H/M}_d$  – 1,85,  $\text{WR}$  – 11%,  $\text{ЭЖТ}_O$  – 133 мл,  $\text{ЭЖТ}_П$  – 50 мл.



**Рисунок 22.** Изображения ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ мужчины 58 лет с пароксизмальной формой ФП

Выявлено нормальное распределение РФП в миокарде ЛЖ,  $\text{SMS}_d$  составил 2 балла.

Пациенту была выполнена катетерная аблация ФП по стандартной методике. Пациент был выписан на 5-е сутки после оперативного вмешательства без осложнений. При повторных осмотрах, в том числе спустя 12 месяцев после катетерной аблации, у пациента по данным ЭКГ сохранялся синусовый ритм.

**Резюме.** Индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде на отсроченной серии ( $\text{SMS}_d$ ) и скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ( $\text{WR}$ ) являются значимыми независимыми предикторными показателями для прогнозирования риска рецидива ФП. С каждым дополнительным баллом  $\text{SMS}_d$  возрастает риск

рецидива ФП в 1,04 раза или на 4%. В то время как, между характеристиками ЭЖТ и риском рецидива ФП не было выявлено статистически значимой связи. Полученные данные отражены в двух клинических случаях.

### 3.4 Взаимосвязь показателей симпатической активности сердца с характеристиками ЭЖТ у пациентов с различными формами ФП

В анализ были включены данные 45 пациентов с ФП, медиана возраста составила 58 (49; 62) лет, женский пол – у 20 пациентов (45%). У пациентов с персистирующей формой ФП ФВЛЖ была ниже, чем у пациентов с пароксизмальной ФП ( $p = 0,02$ ). Пациенты с пароксизмальной ФП имели размер ЛП меньше, чем пациенты с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП ( $p = 0,03$  и  $p = 0,04$  соответственно). При сравнении размеров ЛП между пациентами с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП статистически значимого различия не было выявлено ( $p = 0,6$ ). Основные демографические и клинические данные, а также характеристики ЭЖТ по данным КТ сердца представлены в Таблице 8.

**Таблица 8.** Основные демографические и клинические данные, а также характеристики ЭЖТ по данным КТ сердца.

Показатели	Все пациенты с ФП (n = 45)	Пациенты с пароксизмальной ФП (n = 15)	Пациенты с персистирующей ФП (n = 15)	Пациенты с длительно персистирующей ФП (n = 15)	р-значение
Возраст, лет	55,2 (10,3)	57,5 (11,6)	55,7 (8,8)	52,5 (10,3)	0,45
Женский пол, n (%)	25 (55,6)	6 (40)	10 (66,7)	9 (60)	0,34
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,3 (4,7)	31,6 (4,1)	31,8 (4,9)	30,5 (5,2)	0,74
Курильщики, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
АГ, n (%)	32 (71)	11 (73,3)	12 (80)	9 (60)	0,51
СД, n (%)	5 (11)	2 (13,3)	1 (6,7)	2 (13,3)	0,78

Длительность ФП, мес	49,0 (38,4)	63,9 (45,4)	36,2 (18,4)	46,7 (42,7)	0,10
ФВЛЖ, %	61 (7,9)	64 (5,2)	57 (7,6)	60 (9,4)	0,02*
Размер ЛП, мм	57 (5,3)	54 (4,7)	58 (4,3)	60 (5,5)	0,01*
ЭЖТ <sub>О</sub> , мл	172 (54,2)	159,6 (42,2)	187,6 (62,1)	168,2 (56,3)	0,37
ЭЖТ <sub>П</sub> , мл	50,9 (16,6)	45,5 (11,8)	54,3 (17,7)	52,8 (19,3)	0,23
ЭЖТ <sub>ОП</sub> , %	30,0 (6,1)	29,2 (6,7)	29,3 (4,9)	31,5 (6,5)	0,54
Индексированная ЭЖТ <sub>О</sub> , мл/кг/м <sup>2</sup>	5,56 (1,68)	5,07 (1,24)	5,98 (1,78)	5,63 (1,94)	0,27
Индексированная ЭЖТ <sub>П</sub> , мл/кг/м <sup>2</sup>	1,65 (0,54)	1,45 (0,37)	1,75 (0,59)	1,76 (0,59)	0,13

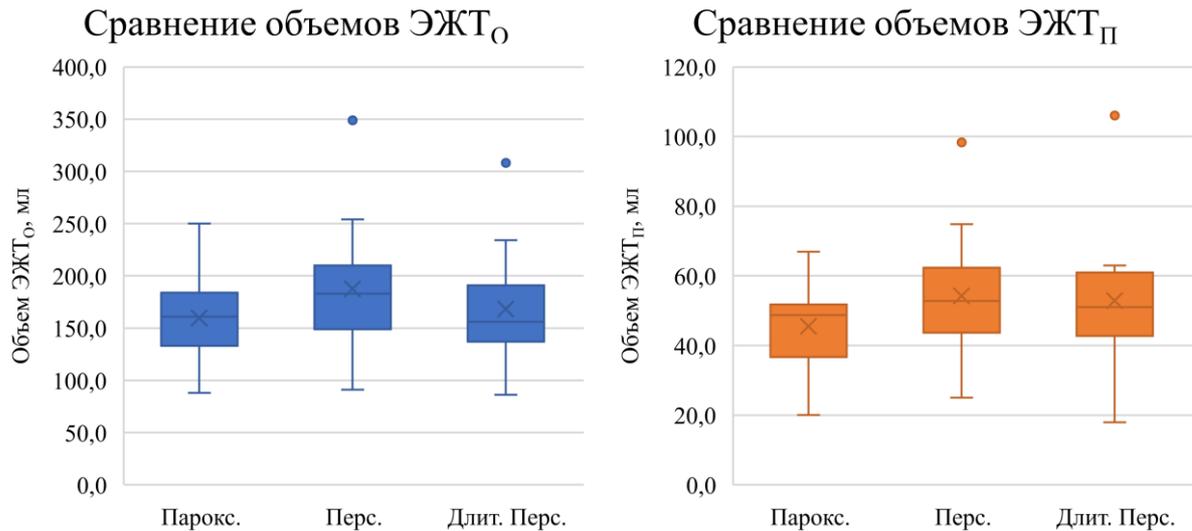
Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ФП – фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка ЭЖТ<sub>О</sub> – общая эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ<sub>П</sub> – периадриальная эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ<sub>ОП</sub> – отношение объемов общей и периадриальной эпикардальной жировой ткани, мл – миллилитры, мл/кг/м<sup>2</sup> – миллилитры на килограмм на метр квадратный.

При сравнении характеристик ЭЖТ между группами пациентов с различными формами ФП не было выявлено статистически значимых различий (Таблица 9, Рисунок 23). У пациентов с персистирующей формой ФП объем общей ЭЖТ был несколько больше, но статистически значимо не отличался от пациентов с пароксизмальной или длительно персистирующей формами ФП.

**Таблица 9.** Сравнение характеристик ЭЖТ между группами пациентов с различными формами ФП

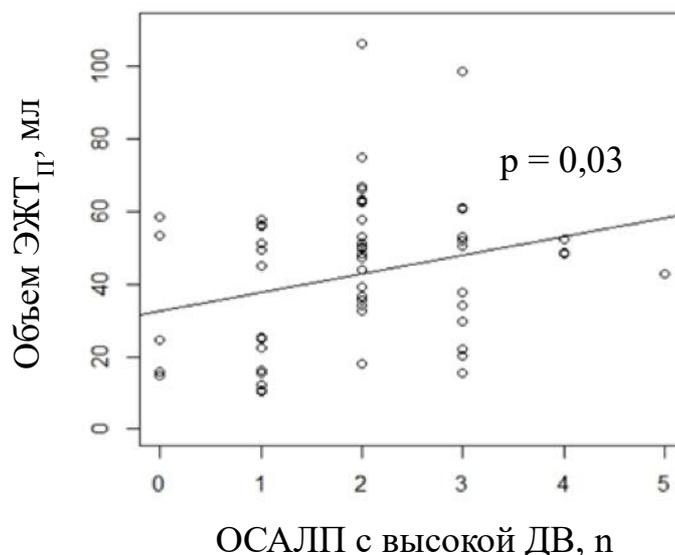
Показатели	Пароксизмальная ФП (n = 15)	Персистирующая ФП (n = 15)	Длительно персистирующая ФП (n = 15)	р-значение
Объем ЭЖТ <sub>О</sub> , мл	159,6 (42,2)	187,6 (62,1)	168,2 (56,3)	0,37
Объем ЭЖТ <sub>П</sub> , мл	45,5 (11,8)	54,3 (17,7)	52,8 (19,3)	0,23
Отношение ЭЖТ <sub>ОП</sub> , %	29,2 (6,7)	29,3 (4,9)	31,5 (6,5)	0,54
Индексированный ЭЖТ <sub>О</sub> , мл/м <sup>2</sup>	5,07 (1,24)	5,98 (1,78)	5,63 (1,94)	0,27
Индексированный ЭЖТ <sub>П</sub> , мл/кг/м <sup>2</sup>	1,45 (0,37)	1,75 (0,59)	1,76 (0,59)	0,13

Примечание. Значения представлены как среднее (стандартное отклонение). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима (p < 0,05). ФП – фибрилляция предсердий, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ<sub>О</sub> – общая эпикардальная жировая ткань, ЭЖТ<sub>П</sub> – периадриальная эпикардальная жировая ткань, мл/кг/м<sup>2</sup> – миллилитры на килограмм на метр квадратный.



**Рисунок 23.** Сравнение средних объемов ЭЖТ общей (А) и периауральной (Б) между группами пациентов в зависимости от формы ФП

По результатам регрессионного анализа не было выявлено статистически значимой зависимости объемов ЭЖТ<sub>О</sub> и ЭЖТ<sub>П</sub> как от отношения сердце/средостение на ранней серии (Н/М<sub>е</sub>), так и от отношения сердце/средостение на отсроченной серии (Н/М<sub>д</sub>). При этом, была установлена статистически значимая положительная связь скорости вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ (WR) как с объемом ЭЖТ<sub>О</sub> (коэффициент регрессии 0,32 (95% ДИ от 0,23 до 0,42),  $p = 0,01$ ), так и с объемом ЭЖТ<sub>П</sub> (коэффициент регрессии 1,07 (95% ДИ от 0,76 до 1,38),  $p = 0,01$ ). Также, была выявлена статистически значимая положительная зависимость ЭЖТ<sub>П</sub> от количества выявленных ОСАЛП с высокой доверительной вероятностью (ДВ). Так при увеличении ОСАЛП с высокой ДВ на 1 следует ожидать увеличение объема ЭЖТ<sub>П</sub> на 5,1 мл (95% ДИ от 0,3 мл до 9,9 мл,  $p = 0,03$ , Рисунок 24). Также, наблюдалась пограничная положительная зависимость объема ЭЖТ<sub>О</sub> от количества выявленных ОСАЛП с высокой ДВ (коэффициент регрессии 15,1 (95% ДИ от -0,2 до 30,6),  $p = 0,053$ ). Результаты регрессионного анализа зависимости объемов ЭЖТ от показателей общей и регионарной симпатической активности сердца представлены в Таблице 10.



**Рисунок 24.** График регрессионной функции, характеризующий зависимость объема ЭЖТ<sub>П</sub> от количества ОСАЛП с высокой ДВ

**Таблица 10.** Результаты регрессионного анализа зависимости объемов ЭЖТ от показателей симпатической активности сердца и ОСАЛП

Показатель	Объем ЭЖТ <sub>О</sub>		Объем ЭЖТ <sub>П</sub>	
	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	р-значение	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	р-значение
Н/М <sub>е</sub>	-0,9 (-36,4 – 34,7)	0,08	41,2 (-71,6 – 54,1)	0,09
Н/М <sub>д</sub>	-42,9 (-135 – 50,1)	0,12	2,9 (-51,7 – 5,9)	0,15
WR, %	0,32 (0,23 – 0,42)	0,01*	1,07 (0,76 – 1,38)	0,01*
SMS <sub>д</sub> , баллов				
ОСАЛП с высокой ДВ, n	15,1 (-0,2 – 30,6)	0,053	5,1 (0,3 – 9,9)	0,03*

Примечание. Значения представлены как медиана (межквартильный интервал). \* – разница между сравниваемыми показателями статистически значима ( $p < 0,05$ ). ЭЖТ<sub>О</sub> – эпикардальная жировая ткань общая, ЭЖТ<sub>П</sub> – эпикардальная жировая ткань периадриальная, Н/М<sub>е</sub> – отношение сердце/средостение на ранней серии, Н/М<sub>д</sub> – отношение сердце/средостение на

отсроченной серии, WR – скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ,  $\text{SMS}_d$  – индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде на отсроченной серии, ОСАЛП – очаг симпатической активности левого предсердия, ДВ – доверительная вероятность.

**Резюме.** Между пациентами с различными формами ФП отсутствует значимая разницы в объеме и распределении ЭЖТ. У пациентов с ФП установлена линейная зависимость объема периатриальной ЭЖТ от количества ОСАЛП с высокой доверительной вероятностью. При увеличении ОСАЛП с высокой ДВ на 1 следует ожидать увеличение объема периатриальной ЭЖТ на 5,1 мл (95% ДИ от 0,3 мл до 9,9 мл).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данное исследование было выполнено в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. В исследование было включено 60 участников (45 пациентов с различными формами ФП и 15 здоровых добровольцев без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний). Каждому участнику исследования дважды выполнялась совмещенная  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ сердца. Таким образом, был проведен анализ 120 исследований, включающий показатели общей и регионарной симпатической активности сердца, характеристики эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). Впервые были продемонстрированы особенности очагов симпатической активности левого предсердия (ОСАЛП) у лиц без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Сравнительный анализ состояния общей и регионарной симпатической активности сердца у пациентов с ФП и здоровых добровольцев**

Сравнительный анализ показателей общей симпатической активности у пациентов с ФП и здоровых добровольцев без сердечно-сосудистых заболеваний не выявил статистически значимых различий между группами. При этом у пациентов с ФП были обнаружены более выраженные изменения регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами, особенно в нижней стенке ЛЖ и верхушечной области. Объяснением данного наблюдения является то, что показатели общей симпатической активности, являясь глобальными маркерами симпатического тонуса сердца, могут не отражать регионарной гетерогенности накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ [Zavadovsky и др., 2020]. Кроме этого, данное наблюдение может быть связано с малым вкладом измененной симпатической активности нижней стенки и верхушечной области в планарное сцинтиграфическое изображение сердца, что нивелирует различие показателей общей симпатической активности между пациентами с ФП и здоровыми добровольцами. К тому же,

во многих работах также отмечалась гетерогенность распределения  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде у здоровых людей. Исследователи объясняли, этот факт неравномерностью распределения симпатических терминалей в миокарде ЛЖ [Brodde, Michel, 1999; Cohen-Solal и др., 1999] а также уменьшением плотности сети адренергических рецепторов с возрастом [Швалев, Сосунов А.А., Гуски Г., 1992; Brodde, Michel, 1999]. Кроме этого, было показано, что нарушение симпатической активности миокарда у пациентов с ФП пропорциональна стажу аритмии [Grishaev и др., 2011].

Кроме прочего, по результатам данного раздела работы впервые было показано, что пациенты с ФП имеют сопоставимое среднее количество ОСАЛП по сравнению со здоровыми добровольцами. Таким образом, наличие у здоровых добровольцев очагов физиологического накопления нейротропного РФП  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в анатомических областях, типичных для локализации ганглионарных сплетений (ГС) левого предсердия (ЛП), подтверждает представление о структурной организации внутрисердечной автономной нервной системы (АНС) [Armour, 2008]. Однако, полученные результаты указывают на то, что ОСАЛП у пациентов с ФП демонстрируют более высокое накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, выраженное в среднем количестве импульсов в секунду с миллилитра объема, что может характеризовать их более высокую симпатическую активность. В работе [Stirrup и др., 2019] у пациентов с ФП медиана активности ОСАЛП составляла 1540 (972; 2014) имп/с/мл. Это значение сопоставимо с данными, полученными в нашем исследовании у пациентов с ФП (медиана – 1473 (1110; 1882) имп/с/мл.

### **Влияние катетерной аблации ФП на состояние симпатической активности сердца**

По полученным данным катетерная аблация в раннем послеоперационном периоде приводит к статистически значимому изменению показателей регионарной симпатической активности миокарда ЛЖ, без изменения показателей общей симпатической активности сердца. Связь

катетерной аблации, технически выполняемой в области ЛП, с изменениями вегетативного тонуса ЛЖ очевидна, поскольку АНС сердца представляет собой распределенную сеть ганглиев и соединяющих их нервов, а также широко распространенную сеть постганглионарных нервных окончаний в различных участках сердца [Armour, 2008].

Следует отметить, что [Arimoto и др., 2011] были первыми исследователями, выполнившими сцинтиграфию сердца с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ пациентам с ФП за 1 день до и через 5 дней после катетерной аблации. Полученные нами результаты соответствуют результатам [Arimoto и др., 2011] в отсутствии статистически значимых изменений показателей общей симпатической активности сердца в раннем послеоперационном периоде (через 5 дней после процедуры). Однако, в исследовании [Mabuchi и др., 2005] после процедуры Maze и хирургии митрального клапана отмечалось увеличение индекса вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (WR) и уменьшение отношения сердце/средостение на ранней серии (H/M<sub>e</sub>). Объяснением этих результатов может послужить то, что катетерная аблация менее инвазивная и нацелена на предсердие, что может быть недостаточным для того, чтобы вызвать изменение показателей общей симпатической активности сердца при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ.

Полученные нами результаты также соответствуют результатам, опубликованными в работе [Wenning и др., 2013], в которой было продемонстрировано существенное увеличение среднего индекса накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ на отсроченной серии (SMS<sub>d</sub>), а также появление новых дефектов накопления РФП в миокарде ЛЖ при отсутствии статистически значимых изменений показателей общей симпатической активности сердца. Объяснением данных результатов может послужить более высокая чувствительность и специфичность ОФЭКТ по сравнению с планарной сцинтиграфией [Chirumamilla, Travin, 2011].

Необходимо отметить, что первое сообщение в научной литературе о возможности выявления очагов накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в области ЛП (очаги

симпатической активности, ОСА) с помощью совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, ОФЭКТ/КТ, а также влияние катетерной аблации на выявленные ОСА принадлежит авторскому коллективу ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, опубликовавшему клинический случай [Romanov и др., 2017b]. В настоящей работе было продемонстрировано влияние катетерной аблации на ОСА на более широкой группе пациентов с различными формами ФП. Полученные данные являются в настоящее время самым большим опытом в мире применения совмещенной  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ/КТ для визуализации ОСАЛП.

Резюмируя изложенное, можно сделать вывод о том, что катетерная аблация приводит к изменениям симпатической активности сердца, данные изменения могут быть выявлены при анализе регионарного накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде ЛЖ, а также путем оценки очагов накопления РФП в области ганглионарных сплетений левого предсердия.

### **Предикторы рецидива ФП после катетерной аблации**

В проведенном исследовании индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде на отсроченной серии ( $\text{SMS}_d$ ) и скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (WR) оказались значимыми независимыми предикторными показателями для прогнозирования риска рецидива ФП. В то время как, между характеристиками ЭЖТ и риском рецидива ФП не было выявлено статистически значимой связи.

В работе [Arimoto и др., 2011] в многофакторном анализе впервые было показано, что WR является независимым предиктором рецидива ФП у пациентов после катетерной аблации. Так с каждым увеличением WR на 7,7% увеличивался риск рецидива ФП в 1,6 раз. По данным ROC-анализа пороговое значение WR было определено 25,1%. При этом в недавнем исследовании [Kawasaki и др., 2020a] отношение сердце/средостение на поздней серии ( $\text{H}/\text{M}_d$ ) и WR не имели прогностического значения для рецидива ФП в течение периода наблюдения  $11 \pm 4$  месяцев. Однако, изменение  $\text{WR} \geq 6,9\%$ ,

рассчитанное как разница показателей, измеренных при сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, выполненной до аблации и через 3 месяца после аблации, было независимым предиктором рецидива ФП. Кроме этого, прогностическое значение для рецидива ФП было показано для увеличения соотношения объемов общей и периатриальной ЭЖТ ( $\geq 17,1\%$ , также при исследовании до аблации и через 3 месяца после аблации). Анализ вышеприведенных исследований вместе с результатами нашего исследования показывает различную прогностическую ценность показателей общей симпатической активности сердца в отношении рецидива ФП после катетерной аблации. Вероятными причинами этого могут являться различия в подходах к методологии проведения сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, а именно использование различных коллиматоров (LEHR, ME) при регистрации изображений, различное оконтуривание сердца и средостения, различие формул расчета Н/М и WR [Аншелес, Сергиенко, 2021], а также наличием скрытой сердечной недостаточности, особенно у пациентов с длительным анамнезом ФП [Arimoto и др., 2011; Jacobson и др., 2010].

В работе [Wenning и др., 2013] результаты краткосрочного наблюдения (6 месяцев) показали, что наличие регионарных дефектов накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде может указывать на повышенный риск рецидива ФП. Однако результаты были получены на достаточно небольшой группе пациентов ( $n = 16$ ), среди которых у 10 были выявлены дефекты накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде при исследовании перед катетерной аблацией, а рецидив ФП был зафиксирован у 4 пациентов. Таким образом, отсутствие нарушений симпатической иннервации миокарда указывало на лучший исход в отношении частоты рецидивов ФП. Результаты нашей работы, а именно увеличение индекса  $\text{SMS}_d$ , как показателя нарушения симпатической иннервации миокарда ЛЖ и предиктора рецидива ФП после катетерной аблации, коррелируют с данными полученными [Wenning и др., 2013], однако группа пациентов, у которых произошел рецидив ФП также является небольшой ( $n = 9$ ). Таким образом, дальнейшие исследования

прогностической роли регионарного нарушения симпатической иннервации миокарда ЛЖ необходимы для использования данных показателей в клинической практике при планировании катетерной аблации пациентам с ФП.

### **Взаимосвязь симпатической активности сердца и эпикардальной жировой ткани у пациентов с ФП**

Данное исследование является первым, посвященным оценке взаимосвязи между общей и регионарной симпатической активностью сердца и эпикардальной жировой тканью (ЭЖТ) у пациентов с ФП. Настоящее исследование продемонстрировало, что объем периатриальной ЭЖТ (ЭЖТ<sub>п</sub>) связан с количеством ОСАЛП. Избыточное развитие жировой ткани считается важным фактором, связанным с развитием ФП. В работе [Wong и др., 2016] было продемонстрировано, что объем ЭЖТ<sub>о</sub> связан с ФП, его увеличение на 1 стандартное отклонение увеличивало коэффициент риска развития ФП в 2,6 раза. Предполагается, что ключевыми элементами взаимосвязи между ЭЖТ и симпатической активностью сердца являются единая микроциркуляторная сеть *vasa vasorum*, в которой происходит высокоактивный обмен различными паракринными и провоспалительными агентами [Ouwens и др., 2010].

В данной работе не было выявлено какой-либо значимой взаимосвязи между показателями общей симпатической активности сердца и объемами общей и периатриальной ЭЖТ. В недавнем исследовании [Kawasaki и др., 2020a] сообщалось об отрицательной корреляции между объемом ЭЖТ как с отношением сердце/средостение как на ранней (Н/М<sub>е</sub>) так и на поздней (Н/М<sub>д</sub>) сериях, а также о положительной корреляции объема ЭЖТ<sub>п</sub> с индексом вымывания <sup>123</sup>I-МИБГ (WR). Авторы также отметили, что все эти корреляции были слабыми, но статистически значимыми. Принимая во внимание, что многие из факторов, связанных с ЭЖТ, могут модулировать электрофизиологические свойства и способствовать аритмогенезу [Wong и др., 2016], ожидается, что объем ЭЖТ может быть связан с симпатической

активностью сердца. Однако следует отметить, что как сцинтиграфия, так и  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ отражает преимущественно желудочковую, а не предсердную симпатическую активность, и, таким образом, трудно предложить четкую механическую связь между ФП и изменениями симпатического тонуса ЛЖ, особенно у пациентов без сердечной недостаточности. С этой точки зрения, интерес может представлять изучение взаимосвязи между симпатической иннервацией ЛП и ЭЖТ<sub>П</sub>, которая, соответственно, содержит структуры автономной нервной системы сердца, т.н. ганглионарные сплетения.

Несмотря на то, что имеются убедительные данные о связи между рецидивом ФП и увеличением объема ЭЖТ [Sepehri Shamloo и др., 2019], а также с изменениями общей симпатической активности сердца [Nagashima и др., 2012; Wenning и др., 2013], необходимы дополнительные исследования, чтобы охарактеризовать, как измерение ЭЖТ и количественная оценка симпатического тонуса могут привести к разработке новых методов лечения и профилактики рецидивов ФП. Одним из нескольких способов повышения эффективности лечения ФП является выбор субстратов для процедур аблации на основе инвазивных и неинвазивных исследований [Katritsis и др., 2013]. В исследовании [Nagashima и др., 2012] было показано совпадение между участками ЭЖТ<sub>П</sub> и сложной фракционированной электрограммой предсердий с участками с высокой доминирующей частотой в качестве электрофизиологических биомаркеров поддержания ФП как в группах пациентов с пароксизмальной, так и персистирующей ФП. Также, группа исследователей [Takahashi и др., 2016] продемонстрировала, что ЭЖТ<sub>П</sub> перекрывает большинство из пяти основных анатомических областей ГС у подавляющего большинства (>80 %) пациентов. Таким образом, дальнейшие исследования оценки соответствия участков ЭЖТ<sub>П</sub> и локализации ОСАЛП, могут позволить разработать надежный и доступный подход к целенаправленной катетрной аблации ФП, персонализированной для каждого пациента.

## Ограничения исследования

Проведенное исследование было одноцентровым, наблюдательным и направленным, прежде всего, на получение знаний о возможности неинвазивного выявления и оценки ОСАЛП, а также использования данных неинвазивной предоперационной визуализации для прогнозирования риска рецидива ФП после катетерной аблации. В исследовании имеется ряд ограничений, которые необходимо отметить:

1. Имелась неоднородность демографических и клинических показателей при сравнении группы пациентов с ФП и здоровых добровольцев.
2. В данном исследовании не оценивалась активность парасимпатического звена автономной нервной системы сердца.
3. Достаточно небольшой размер группы пациентов с ФП, и небольшая частота рецидивов ФП после катетерной аблации в период наблюдения, могли повлиять на оценку прогностической роли показателей общей и регионарной симпатической активности сердца, а также характеристик ЭЖТ. Формально, объем выборки не рассчитывался, так как данные об эффективности воздействия на ОСАЛП в мировой литературе отсутствуют.
4. ОСАЛП были описаны с точки зрения уровня достоверности, что может быть субъективно. Данных «классификации» ОСАЛП в мировой литературе не описано.
5. Во время катетерной аблации выполнялось только воздействие на ВЧС-позитивные ОСАЛП, без воздействия на ВЧС-негативные ОСАЛП. Также мы не выполняли аблацию только ВЧС-позитивных ОСАЛП без изоляции ЛВ, что противоречило бы рекомендациям. Необходимы дополнительные исследования для валидации интраоперационных подходов воздействия на ОСАЛП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ВЫВОДЫ

1. Показатели общей симпатической активности у пациентов с ФП сопоставимы с таковыми у здоровых добровольцев. Пациенты с ФП имеют более выраженные изменения регионарной симпатической активности ЛЖ по сравнению со здоровыми добровольцами ( $SMS_d$  у пациентов с ФП – 20 (15; 32), у здоровых добровольцев – 1 (0; 2)  $p < 0,001$ ). Пациенты с ФП имеют сопоставимое среднее количество ОСАЛП по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом ОСАЛП у пациентов с ФП демонстрируют более высокую симпатическую активность.
2. Катетерная абляция ФП с таргетным радиочастотным воздействием на ОСАЛП приводит к усилению выраженности нарушения регионарной симпатической активности ЛЖ и к уменьшению количества и активности ОСАЛП в раннем послеоперационном периоде.
3. Персонализированный подход в виде таргетного радиочастотного воздействия на ОСАЛП в дополнении к изоляции легочных вен приводит к сохранению синусового ритма у большинства пациентов с ФП в отдаленном периоде наблюдения (87% при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, 67% при длительно-персистирующей форме ФП).
4. Индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в миокарде на отсроченной серии ( $SMS_d$ ) и скорость вымывания  $^{123}\text{I}$ -МИБГ (WR) являются значимыми независимыми предикторными показателями риска рецидива предсердных тахиаритмий после интервенционного лечения ФП.
5. У пациентов с ФП имеется линейная зависимость объема периатриальной ЭЖТ от количества ОСАЛП (увеличение количества

ОСАЛП с высокой ДВ на 1 связано с увеличением объема периатриальной ЭЖТ на 5,1 мл).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки общей симпатической активности сердца под данным  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ с CZT-детекторами целесообразно использовать методику [Bellevre и др., 2015] для создания эквивалентов планарных сцинтиграмм путем проецирования и суммирования всех изображений, полученных при одинаковом положении детекторов гамма-камеры, в одно большое виртуальное поле обзора.
2. Для совмещения данных  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ и КТ сердца целесообразно выполнять регистрацию изображений  $^{123}\text{I}$ -МИБГ ОФЭКТ в положении пациента лежа на спине с кардиореспираторной синхронизацией.
3. При анализе очагов накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в области ЛП необходимо определять их анатомическое расположение по отношению к устьям легочных вен и стенкам ЛП, а также оценивать их среднюю активность, выраженную в количестве импульсов в секунду с миллилитра объема (имп/сек/мл) и доверительную вероятность, используя критерии, предложенные [Stirrup и др., 2019].
4. Для оценки характеристик ЭЖТ по данным КТ сердца с внутривенным контрастированием необходимо выполнять сегментацию перикарда от уровня бифуркации трахеи до уровня верхушки сердца с установкой диапазона значений КТ плотности от -190 до 0 Hounsfield units (HU).
5. Для оценки объема периатриальной ЭЖТ необходимо ограничивать объемную область интереса устьями легочных вен справа и слева и плоскостью кольца митрального клапана в качестве нижней границы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- ААТ – антиаритмическая терапия  
АГ – артериальная гипертензия  
АНС – автономная нервная система  
ВЧС – высокочастотная стимуляция  
ГС – ганглионарные сплетения  
ДВ – доверительная вероятность  
ИЛВ – изоляция легочных вен  
ИМТ – индекс массы тела  
КА – катетерная абляция  
КТ – компьютерная томография  
ЛВ – легочные вены  
ЛВЛВ – левая верхняя легочная вена  
ЛНЛВ – левая нижняя легочная вена  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
МИБГ – метайодбензилгуанидин  
ОСА – очаг симпатической активности  
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография  
ПВЛВ – правая верхняя легочная вена  
ПНЛВ – правая нижняя легочная вена  
ПТ – предсердная тахикардия  
РФП – радиофармацевтический препарат  
СН – сердечная недостаточность  
ТП – трепетание предсердий  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань  
ЭКГ – электрокардиография

CZT – кадмий-цинк-теллуридный

H/M (heart to mediastinum) – отношение сердце/средостение

SDS (summed MIBG score) – индекс накопления  $^{123}\text{I}$ -МИБГ

WR (wash out rate) – индекс вымывания

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аншелес А., Сергиенко В. Ядерная кардиология. Москва: ФГБУ “НМИЦ Кардиологии” МЗ РФ, 2021. 516 с.
2. Стрельников А. и др. Нейротоксическая денервация автономной нервной системы левого предсердия в целях лечения и профилактики фибрилляции предсердий: экспериментальное исследование // *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2015. Т. 19. № 3. С. 94–99.
3. Швалев В. Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. Москва: Наука, 1992.
4. Akutsu Y. и др. Significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality for predicting vascular events in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010a. Т. 37. № 4. С. 742–749.
5. Akutsu Y. и др. Significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality for predicting vascular events in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010b. Т. 37. № 4. С. 742–749.
6. Akutsu Y. и др. Iodine-123 mIBG Imaging for Predicting the Development of Atrial Fibrillation // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011a. Т. 4. № 1. С. 78–86.
7. Akutsu Y. и др. Iodine-123 mIBG imaging for predicting the development of atrial fibrillation // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011b. Т. 4. № 1. С. 78–86.
8. Arimoto T. и др. High Washout Rate of Iodine-123-Metaiodobenzylguanidine Imaging Predicts the Outcome of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011. Т. 22. № 12. С. 1297–1304.
9. Armour J. A. и др. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system // *Anat Rec*. 1997. Т. 247. № 2. С. 289–298.
10. Armour J. A. Potential clinical relevance of the «little brain» on the mammalian heart // *Exp Physiol*. 2008. Т. 93. № 2. С. 165–176.
11. Awad M. и др. Early denervation and later reinnervation of the heart following cardiac transplantation: A review // *J Am Heart Assoc*. 2016. Т. 5. № 11.

12. Batal O. и др. Left Atrial epicardial adiposity and Atrial fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010. Т. 3. № 3. С. 230–236.
13. Bauer A. и др. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function // *Heart Rhythm.* 2006. Т. 3. № 12. С. 1428–1435.
14. Bellevre D. и др. First determination of the heart-to-mediastinum ratio using cardiac dual isotope ( $^{123}\text{I}$ -MIBG/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin) CZT imaging in patients with heart failure: the ADRECARD study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015a. Т. 42. № 12. С. 1912–1919.
15. Bellevre D. и др. First determination of the heart-to-mediastinum ratio using cardiac dual isotope ( $^{123}\text{I}$ -MIBG/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin) CZT imaging in patients with heart failure: the ADRECARD study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015b. Т. 42. № 12. С. 1912–1919.
16. Brito A. X. de и др. Autonomic Innervation Evaluation in Cardiac Disease // *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 2021. Т. 34. № 6. С. 702–713.
17. Brodde O.-E., Michel M. C. Adrenergic and Muscarinic Receptors in the Human Heart // *Pharmacol Rev.* 1999. Т. 51. № 4. С. 651.
18. Calkins H. и др. Scintigraphic pattern of regional cardiac sympathetic innervation in patients with familial long QT syndrome using positron emission tomography // *Circulation.* 1993. Т. 87. № 5. С. 1616–1621.
19. Calkins H. и др. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APQRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // *Europace.* 2018. Т. 20. № 1. С. e1–e160.
20. Chirumamilla A., Travin M. I. Cardiac Applications of  $^{123}\text{I}$ -mIBG Imaging // *Semin Nucl Med.* 2011. Т. 41. № 5. С. 374–387.
21. Choi T. Y. и др. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2013. Т. 229. № 1. С. 118–123.
22. Ciuffo L. и др. Periatrial Fat Quality Predicts Atrial Fibrillation Ablation Outcome // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019. Т. 12. № 6. С. e008764.

23. Cohen-Solal A. и др. Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure: relationship with peak oxygen uptake and prognosis // *J Am Coll Cardiol*. 1999. Т. 33. № 3. С. 759–766.
24. Darabi M. и др. Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue // *Metab Syndr Relat Disord*. 2009. Т. 7. № 2. С. 125–132.
25. Flotats A. и др. Proposal for standardization of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. Т. 37. № 9. С. 1802–1812.
26. Gaborit B. и др. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? // *Compr Physiol*. 2017. Т. 7. № 3. С. 1051–1082.
27. Gaborit B., Abdesselam I., Dutour A. Epicardial fat: More than just an epiphenomenon? // *Hormone and Metabolic Research*. 2013. Т. 45. № 13. С. 991–1001.
28. Gaibazzi N. и др. Atrial Fibrillation and Peri-Atrial Inflammation Measured through Adipose Tissue Attenuation on Cardiac Computed Tomography // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Т. 11. № 11.
29. Gambhir S. S. и др. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera // *Journal of Nuclear Medicine*. 2009. Т. 50. № 4. С. 635–643.
30. Girerd N. и др. Periatrial Epicardial Fat Is Associated with Markers of Endothelial Dysfunction in Patients with Atrial Fibrillation // *PLoS One*. 2013. Т. 8. № 10.
31. Green S. B. How Many Subjects Does It Take To Do A Regression Analysis // *Multivariate Behav Res*. 1991. Т. 26. № 3. С. 499–510.
32. Grishaev S. L. и др. Potentialities of single photon emission computed tomography in assessment of sympathetic myocardial activity in patients with chronic atrial fibrillation // *Journal of arrhythmology*. 2011. Т. 63. С. 12–15.
33. Hassan M., Latif N., Yacoub M. Adipose tissue: friend or foe? // *Nat Rev Cardiol*. 2012. Т. 9. № 12. С. 689–702.

34. Henneman M. M. и др. Cardiac neuronal imaging: Application in the evaluation of cardiac disease // *Journal of Nuclear Cardiology*. 2008. Т. 15. № 3. С. 442–455.
35. Hindricks G. и др. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *Eur Heart J*. 2021. Т. 42. № 5. С. 373–498.
36. Hoover D. B. и др. Localization of multiple neurotransmitters in surgically derived specimens of human atrial ganglia // *Neuroscience*. 2009. Т. 164. № 3. С. 1170–1179.
37. Iacobellis G. и др. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // *Obes Res*. 2003. Т. 11. № 2. С. 304–310.
38. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology // *Nature Reviews Cardiology* 2022 19:9. 2022. Т. 19. № 9. С. 593–606.
39. Iacobellis G., Bianco A. C. Epicardial adipose tissue: Emerging physiological, pathophysiological and clinical features // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2011. Т. 22. № 11. С. 450–457.
40. Ilyushenkova J. N. и др. Radiomic Phenotype of Periatrial Adipose Tissue in the Prognosis of Late Postablation Recurrence of Idiopathic Atrial Fibrillation // *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2023. Т. 15. № 2. С. 48–58.
41. Jacobson A. F. и др. Myocardial Iodine-123 Meta-Iodobenzylguanidine Imaging and Cardiac Events in Heart Failure: Results of the Prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) Study // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Т. 55. № 20. С. 2212–2221.
42. January C. T. и др. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J Am Coll Cardiol*. 2014. Т. 64. № 21. С. e1–e76.

43. Joshi N. V. и др. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: A prospective clinical trial // *The Lancet*. 2014. Т. 383. № 9918. С. 705–713.
44. Katritsis D. G. и др. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: A randomized study // *Heart Rhythm*. 2011. Т. 8. № 5. С. 672–678.
45. Katritsis D. G. и др. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized clinical trial // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Т. 62. № 24. С. 2318–2325.
46. Kawasaki M. и др. 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*. 2020a. Т. 303. № xxxx. С. 41–48.
47. Kawasaki M. и др. 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*. 2020b. Т. 303. С. 41–48.
48. Kirchhof P. и др. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016. Т. 50. № 5. С. e1–e88.
49. Kocyigit D. и др. Periatrial epicardial adipose tissue thickness is an independent predictor of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation // *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015. Т. 9. № 4. С. 295–302.
50. Lemery R. и др. I-123-Metaiodobenzylguanidine imaging in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac mapping and ablation of autonomic ganglia // *Heart Rhythm*. 2017. Т. 14. № 1. С. 128–132.
51. Losik D. V. и др. Роль эпикардальной жировой ткани и автономной нервной системы в патогенезе нарушений ритма сердца // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2021. Т. 25. № 3. С. 27–33.
52. Mabuchi M. и др. Sympathetic Denervation and Reinnervation After the Maze Procedure // *Journal of Nuclear Medicine*. 2005. Т. 46. № 7.

53. Mahajan R. и др. Electroanatomical Remodeling of the Atria in Obesity: Impact of Adjacent Epicardial Fat // *JACC Clin Electrophysiol.* 2018. Т. 4. № 12. С. 1529–1540.
54. Mahdiui M. El и др. Posterior Left Atrial Adipose Tissue Attenuation Assessed by Computed Tomography and Recurrence of Atrial Fibrillation After Catheter Ablation // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021. Т. 14. № 4. С. E009135.
55. Marwan M. и др. Quantification of epicardial adipose tissue by cardiac CT: Influence of acquisition parameters and contrast enhancement // *Eur J Radiol.* 2019. Т. 121. С. 108732.
56. Nagashima K. и др. Does Location of Epicardial Adipose Tissue Correspond to Endocardial High Dominant Frequency or Complex Fractionated Atrial Electrogram Sites During Atrial Fibrillation? // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012. Т. 5. № 4. С. 676–683.
57. Nakanishi K. и др. Peri-atrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation // *Circ J.* 2012. Т. 76. № 12. С. 2748–2754.
58. Ouwens D. M. и др. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease // *J Cell Mol Med.* 2010. Т. 14. № 9. С. 2223–2234.
59. Ovadia M., Duque K. S. The potential utility of <sup>123</sup>I-mIBG in atrial fibrillation and in the electrophysiology laboratory // *Curr Cardiol Rep.* 2012. Т. 14. № 2. С. 200–207.
60. Р К. и др. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016. Т. 50. № 5. С. E1–E88.
61. Pauza D. H. и др. Morphology, Distribution, and Variability of the Epicardiac Neural Ganglionated Subplexuses in the Human Heart // 2000.
62. Payne G. A., Kohr M. C., Tune J. D. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease // *Br J Pharmacol.* 2012. Т. 165. № 3. С. 659–669.

63. Po S. S., Nakagawa H., Jackman W. M. Localization of Left Atrial Ganglionated Plexi in Patients with Atrial Fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009. Т. 20. № 10. С. 1186–1189.
64. Rabkin S. W. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity // *Obes Rev*. 2007. Т. 8. № 3. С. 253–261.
65. Romanov A. и др. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation // *Clin Res Cardiol*. 2017a. Т. 106. № 1. С. 76–78.
66. Romanov A. и др. Visualization and ablation of the autonomic nervous system corresponding to ganglionated plexi guided by D-SPECT 123I-mIBG imaging in patient with paroxysmal atrial fibrillation // *Clinical Research in Cardiology*. 2017b. Т. 106. № 1. С. 76–78.
67. Romanov A. и др. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: Three-year follow-up of a randomized study // *Heart Rhythm*. 2019. Т. 16. № 2. С. 172–177.
68. Rosendael A. R. Van и др. Association between posterior left atrial adipose tissue mass and atrial fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017. Т. 10. № 2.
69. Sacks H. S., Fain J. N. Human epicardial adipose tissue: a review // *Am Heart J*. 2007. Т. 153. № 6. С. 907–917.
70. Scherlag B. J. и др. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: Their role in atrial fibrillation // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2005. Т. 13. № SUPPL. 1. С. 37–42.
71. Scherlag B. J. и др. The Autonomic Nervous System and Atrial Fibrillation: The Roles of Pulmonary Vein Isolation and Ganglionated Plexi Ablation // *J Atr Fibrillation*. 2009. Т. 2. № 2. С. 177.
72. Sepehri Shamloo A. и др. Is epicardial fat tissue associated with atrial fibrillation recurrence after ablation? A systematic review and meta-analysis // *IJC Heart & Vasculature*. 2019. Т. 22. С. 132–138.

73. Shen M. J. и др. Neural mechanisms of atrial arrhythmias // *Nature Reviews Cardiology* 2011 9:1. 2011. Т. 9. № 1. С. 30–39.
74. Slart R. H. J. A. и др. Autonomic innervation of the heart: Role of molecular imaging // *Autonomic Innervation of the Heart: Role of Molecular Imaging*. 2015. С. 1–465.
75. Stavrakis S., Po S. Ganglionated Plexi Ablation: Physiology and Clinical Applications // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2017a. Т. 6. № 4. С. 186–190.
76. Stavrakis S., Po S. Ganglionated plexi ablation: Physiology and clinical applications // *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2017b. Т. 6. № 4. С. 186–190.
77. Stirrup J. и др. Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: Technique and validation in patients with atrial fibrillation. // *J Nucl Cardiol.* 2019. Т. 27. № 6. С. 1939–1950.
78. Stirrup J. и др. Hybrid solid-state SPECT/CT left atrial innervation imaging for identification of left atrial ganglionated plexi: Technique and validation in patients with atrial fibrillation // *J Nucl Cardiol.* 2020. Т. 27. № 6. С. 1939–1950.
79. Takahashi K. и др. Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium: implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2016. Т. 47. № 2. С. 203–212.
80. Teresińska A. и др. Changes in cardiac adrenergic nervous system after transmyocardial laser revascularisation assessed by I-123-MIBG SPECT. A preliminary report. // *Kardiol Pol.* 2004. Т. 60. № 1. С. 15–26.
81. Thanassoulis G. и др. Pericardial Fat Is Associated With Prevalent Atrial Fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010. Т. 3. № 4. С. 345–350.
82. Venteclef N. и др. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases // *Eur Heart J.* 2015. Т. 36. № 13. С. 795–805.
83. Wenning C. и др. Pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation is associated with regional cardiac sympathetic denervation // *EJNMMI Res.* 2013. Т. 3. № 1.

84. Werner R. A. и др. SPECT vs. PET in cardiac innervation imaging: clash of the titans // *Clin Transl Imaging*. 2018. Т. 6. № 4. С. 293–303.
85. Wieland D. M. и др. Radiolabeled Adrenergic Neuron-Blocking Agents: Adrenomedullary Imaging with [131I] Iodobenzylguanidine // *Journal of Nuclear Medicine*. 1980. Т. 21. № 4.
86. Wieland D. M. и др. Myocardial Imaging with a Radioiodinated Norepinephrine Storage Analog // *Journal of Nuclear Medicine*. 1981. Т. 22. № 1. С. 22–31.
87. Wong C. X. и др. Pericardial Fat Is Associated With Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome // *J Am Coll Cardiol*. 2011. Т. 57. № 17. С. 1745–1751.
88. Wong C. X. и др. Associations of Epicardial, Abdominal, and Overall Adiposity with Atrial Fibrillation // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016. Т. 9. № 12.
89. Wong C. X., Ganesan A. N., Selvanayagam J. B. Epicardial fat and atrial fibrillation: Current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions // *Eur Heart J*. 2017. Т. 38. № 17. С. 1294–1302.
90. Zavadovsky K. V. и др. 123I-MIBG scintigraphy in the assessment of heart failure prognosis and effectiveness of cardiac resynchronization therapy // *Kardiologiya*. 2020. Т. 60. № 2. С. 122–130.